

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

DISSERTATION

**Der Einfluss des dopaminergen Systems
auf zerebrale Aktivierungsstörungen
bei schizophrenen Patienten**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Lena Bendukat
aus Braunschweig

Gutachter/in:

1. Prof. Dr. Med. J. Gallinat
2. Prof. Dr. Med. U. Hegerl
3. Prof. Dr. Med. D. Rujescu

Datum der Promotion: 01.02.2013

Erklärung

„Ich, Lena Bendukat, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Der Einfluss des dopaminergen Systems auf zerebrale Aktivierungsstörungen bei schizophrenen Patienten“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift

Für meine Eltern, ihre bedingungslose Unterstützung und Liebe.

Danksagung

Ich möchte mich bei allen bedanken, die zur Entstehung dieser Arbeit beigetragen haben.

An erster Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. Gallinat, dem Leiter des Forschungsprojektes, für die intensive wissenschaftliche Betreuung und die durchgängige Unterstützung beim Zustandekommen dieser Dissertation danken.

Besonderer Dank gilt auch Frau Prof. Dr. Danker-Hopfe für ihre endlose Geduld und Hilfestellung bei der statistischen Auswertung.

Bei den Projektmitarbeitern der Charité und des St. Hedwig Klinikums, die mich in der Rekrutierung der Probanden und der Datenerhebung unterstützt haben, möchte ich mich für ihr Engagement und ihre Kooperationsbereitschaft bedanken.

Mein Dank gilt insbesondere auch den Probanden, die sich für die Untersuchungen zur Verfügung gestellt haben.

Auch meinem Vater möchte ich danken, der Stunden für die sprachliche Korrektur dieser Arbeit verwendet hat. Ebenfalls möchte ich mich bei meiner Freundin Sarah bedanken, die sich mit der Gestaltung und Formatierung dieser Arbeit intensiv beschäftigt hat.

Und natürlich ganz besonders Lukasz für alles.

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	10
2 Theoretischer Hintergrund	12
2.1 Die schizophrene Erkrankung	12
2.1.1 HISTORISCHE ENTWICKLUNG DES SCHIZOPHRENIEBEGRIFFES	12
2.1.2 EPIDEMIOLOGIE	12
2.1.3 DIAGNOSE UND SYMPTOMATIK	13
2.1.4 PROGNOSE	14
3 Arbeitsgedächtnisstörungen und präfrontale Dysfunktion	14
3.1 Kognition und Schizophrenie	14
3.2 Kognition und Nikotin	16
4 Das dopaminerge System	17
4.1 Die Dopaminhypothese	17
4.2 Dopamin und das Arbeitsgedächtnis	18
5 Neuroleptika	18
5.1 Konventionelle Neuroleptika	18
5.2 Atypische Neuroleptika	19
6 Genetische Grundlagenforschung der Schizophrenie	20
6.1 Genetische Prädisposition	20
6.2 Dispositionsgene für Schizophrenie	20
6.3 Konzept der intermediären Phänotypen	22
7 Katechol-O-Aminotransferase	23
7.1 Biochemische und molekularebiologische Grundlagen	23
7.2 Der G1947A COMT Val (108/158) Met-Polymorphismus	24
7.3 Auswirkungen des Genotyps auf die präfrontale Aktivierung	24

7.4 Der funktionale COMT-Polymorphismus (Val 108/158 Met) im Zusammenhang mit der Schizophrenie	26
8 Die akustisch evozierte P300-Komponente und Schizophrenie	27
8.1 Das P300-Paradigma	27
8.2 Generatoren der akustisch evozierten P300-Komponente	28
8.3 Einflussfaktoren der akustisch evozierten P300-Amplitude	28
8.4 Die akustisch evozierte P300-Komponente als intermediärer Phänotyp	29
8.5 Die akustisch evozierte P300-Komponente und die Schizophrenie	29
8.6 Die akustisch evozierte P300-Komponente und das genetische Risiko	30
9 Abgeleitete Hypothesen und Fragestellungen der Untersuchung	31
9.1 Hypothesen	31
10 Material und Methoden	33
10.1 Vorbedingungen der Studiendurchführung	33
10.2 Beschreibung der untersuchten Stichproben	34
10.3 Psychometrische Skalen	37
10.4 Untersuchungsaufbau	38
10.5 EEG	39
10.5.1 EEG-ABLEITUNG	39
10.5.2 VERSUCHSDURCHFÜHRUNG	40
10.5.3 P300-PARADIGMA	41
10.5.4 EEG-AUSWERTUNG	41
10.6 DNA-Extraktion	42
10.7 Verwendete statistische Verfahren	42
11 Ergebnisse	43
11.1 P300-Amplitude an den Mittellinienelektroden im Gruppenvergleich (Gesunde Kontrollgruppe/ Schizophrene Patienten)	43
11.2 Die Auswirkung des Genotyps (Val/Val, Val/Met, Met/Met) auf die Amplitude der P300-Komponente	44

11.3 Der Effekt der Interaktion aus COMT-Genotyp (Val/Val, Val/Met, Met/ Met) und Raucherstatur (Raucher/Exraucher/Nieraucher) auf die Amplitude der P300-Komponente	47
11.4 Betrachtung der Variablen Gruppenzugehörigkeit, Alter, Geschlecht, Raucherstatus, COMT-Genotyp und der Interaktion aus COMT-Genotyp*Raucherstatus in der multivariaten Analyse.	51
11.5 Der Zusammenhang zwischen Genotyp und Gruppenzuordnung	52
11.6 Der Effekt von Nikotin auf die P300-Amplitude bei schizophrenen Patienten	53
11.7 Der Einfluss der aktuellen neuroleptischen Medikation auf die akustisch evozierte Amplitude der P300-Komponente	55
12 Diskussion.	57
12.1 Hypothese 1: Die P300-Amplitude an den Mittellinienelektroden im Gruppenvergleich.	57
12.2 Hypothese 2: Die Auswirkung des COMT-Genotyps auf die Amplitude der akustisch evozierten P300-Komponente.	58
12.3 Hypothese 3: Der Effekt der Interaktion aus COMT-Genotyp (Val/Val, Val/Met, Met/ Met) und Rauchstatus (Raucher/Nichtraucher) auf die Amplitude der akustisch evozierten P300-Komponente.	60
12.4 Häufigkeitsverteilung des COMT-Genotyps im Gruppenvergleich.	61
12.5 Der Effekt von Nikotin auf die P300-Amplitude bei schizophrenen Patienten	61
12.6 Der Einfluss von Raucherstatus, Geschlecht und neuroleptischer Medikation auf die P300-Amplitude	63
12.6.1 DER EINFLUSS DES RAUCHERSTATUS AUF DIE AMPLITUDE AKUSTISCH EVOZIERTE P300-KOMPONENTE	63
12.6.2 DER EINFLUSS DES ALTERS AUF DIE AKUSTISCH EVOZIERTE P300-KOMPONENTE.	64
12.6.3 DER EINFLUSS DES GESCHLECHTS AUF DIE AKUSTISCH EVOZIERTE P300-KOMPONENTE	64
12.6.4 FRAGESTELLUNG 3: DER EINFLUSS DER AKUTELLEN NEUROLEPTISCHEN MEDIKATION AUF DIE AKUSTISCH EVOZIERTE P300-KOMPONENTE	64
13 Zusammenfassung und Ausblick	66
14 Literaturverzeichnis	68

1 Einleitung

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Erforschung neurobiologischer Grundlagen, ihre genetische Determination und ihr Einfluss auf zerebrale Aktivierungsstörungen bei an Schizophrenie erkrankten Personen.

Die Klassifikation aller psychischen Störungen basiert auf psychopathologischen Symptomen und weniger auf der Suche nach Ursachen. Ersatzweise bedient man sich in der Diagnostik an klinischen Erfahrungen und Konventionen. Eine starke Heterogenität der Ursachenbedingungen ist dadurch allerdings nicht ausgeschlossen (Zobel & Maier 2004).

So gilt ebenso für die Schizophrenie wie auch für andere psychiatrische Erkrankungen, dass sie multifaktoriell bedingt ist, sich im Phänotyp eine Vielzahl von Symptomen zeigen und Ursachenfaktoren trotz gleicher Diagnose von Patient zu Patient variieren (Andreasen 1999, 2000).

Trotz dieser Problematik konnten in der letzten Zeit durch bildgebende Verfahren und anhand der Elektrophysiologie direktere und besser messbare pathophysiologische Korrelate als der klinisch indifferente Phänotyp identifiziert werden.

In der Annahme, dass psychische Störungen nicht nur neurobiologische Korrelate aufweisen, sondern auch neurobiologisch bedingt sind (Gottesman et al. 1973, 2003), besteht so die Möglichkeit den indifferenten Phänotyp stärker einzugrenzen und die Suche nach einer genetischen Determination zu vereinfachen.

Da das Krankheitsbild der Schizophrenie mit einer abnormalen Funktion des präfrontalen Kortex einhergeht und auch die Annahme einer vermuteten Dopaminstörung sich verifiziert, rückt vor allem die frontal ableitbare Amplitude der P300-Komponente, ein akustisch evoziertes Ereignispotenzial (EKP), als gut messbares physiologisches Korrelat immer stärker in den Fokus der Aufmerksamkeit.

Als Frontalhirnparadigma repräsentiert sie fundamentale kognitive Prozesse, die vorrangig die Leistung des Arbeitsgedächtnisses reflektieren (Donchin 1981, 1987; Kramer & Strayer 1988; Gallinat et al. 2001).

Arbeitsgedächtnisstörungen gelten seit geraumer Zeit als eines der Kerndefizite von an Schizophrenie erkrankten Patienten (Goldman-Racik 1994; Park et al. 1999; Green et al. 2000; Silver et al. 2003; Wood et al. 2003).

In diesem Zusammenhang stellt sich immer mehr die Frage, ob ein funktioneller Genpolymorphismus (G1947A) der Katechol-O-methyltransferase (COMT), welche eine wichtige Rolle in der dopaminergen Neurotransmission spielt, von Bedeutung ist.

Zahlreiche Untersuchungen an Tiermodellen legen nahe, dass die COMT speziell im präfrontalen Kortex (PFC) die dopaminerge Neurotransmission beeinflusst (Karoum et al. 1994; Giros et al. 1996; Gogos et al. 1998; Sesack et al. 1998; Kneavel et al. 2000).

Aufgrund dieser Annahme werden im zweiten Teil dieser Arbeit der funktionelle Genpolymorphismus (G1947A) der COMT und sein Einfluss auf die frontale Amplitude der P300-Komponente untersucht.

Vermutlich hat man zwischen Nervenzellen während der Informationsverarbeitung im präfrontalen Kortex bei erhöhter dopaminergem Neurotransmission ein besseres Signal-Rausch-Verhältnis (Sawaguchi et al. 1988; Robledo et al. 1993; Williams & Goldman-Racik 1995; Winterer et al. 2000).

Dieser Mechanismus kann anhand der P300-Komponente nachvollzogen werden und lässt so wieder Rückschlüsse auf die Funktion des präfrontalen Kortex und hier insbesondere auf das Arbeitsgedächtnis zu.

Da die Funktion des PFC von weiteren Faktoren beeinflusst wird, soll ferner die Auswirkung der Interaktion aus Rauchstatus und COMT-Genotyp und der Einfluss der neuroleptischen Medikation untersucht werden.

Die Amplitude der akustisch evozierten P300-Komponente wurde an einer Reihe von an Schizophrenie erkrankten Personen und Gesunden ermittelt. Der Genpolymorphismus wurde für alle Personen, die an den elektrophysiologischen Untersuchungen teilgenommen haben, untersucht.

Nachfolgend wurden die Ergebnisse aus der elektrophysiologischen Untersuchung, den Gruppenzuordnungen und der Genanalyse anhand von SAS 9.2 auf Korrelationen geprüft.

Demnach erhofft man sich durch den Versuchsaufbau der vorliegenden Arbeit, Antworten auf die Fragen zur Konstanz der Befunde zu Funktionsstörungen des präfrontalen Kortex anhand der P300-Komponente, nach der Interaktion bezüglich der Störungen im Bereich der dopaminergen Neurotransmission und ihrer genetischen Komponente.

2 Theoretischer Hintergrund

2.1 Die schizophrene Erkrankung

2.1.1 HISTORISCHE ENTWICKLUNG DES SCHIZOPHRENIEBEGRIFFES

Das Konzept der Schizophrenie besteht seit circa 100 Jahren. Erste Ansätze wurden 1805 durch Philippe Pinel entwickelt, der den Begriff „démence“ symmetrisch mit dem Verlust des Verstandes einführte. 1896 beschrieb Emil Kraepelin (1856-1926) das Krankheitsbild der Schizophrenie erstmals als „dementia praecox“ (Demenz im Jugendalter) und grenzte es vom „manisch-depressiven Irresein“ ab. Kriterium für diese Dichotomie sah Emil Kraepelin im unterschiedlichen Krankheitsverlauf. Im Gegensatz zur Dementia praecox (Schizophrenie) bilden sich die Symptome des manisch-depressiven Irreseins (affektive Psychosen) wieder zurück. Er beobachtete, dass sich die „Dementia praecox“ im 2. und 3. Lebensjahr manifestiert und progredient zu einem „dementiellen Abbau“ führt. Manisch-depressive Erkrankungen können seiner Ansicht nach hingegen in jedem Lebensalter auftreten und zeigen einen phasenhaften und günstigeren Verlauf. Kognitive Störungen mit Vernachlässigung und intellektueller Beeinträchtigung seien seiner Meinung nach kennzeichnend für die schizophrene Erkrankung. Zusätzlich ergänzte er diese Symptomatik durch weitere diagnostische Kriterien wie die Paranoia, die seiner Meinung nach neben Wahngedanken auch durch Größenwahn gekennzeichnet ist. Und als eine weitere Form führte er die „dementia simplex“ ein, die aus heutiger Sicht nur durch eine leichte Symptomatik gekennzeichnet ist.

Durch Eugen Bleuler (1857-1939) wurde erstmals 1911 der Begriff der Schizophrenie geformt, den er mit „Geistesspaltung“ übersetzte. Im Gegensatz zu Kraepelin wollte Bleuler damit eine stärkere Betonung auf das psychodynamische Geschehen der Erkrankung legen, dass in erster Linie durch eine Spaltung des psychischen Erlebens gekennzeichnet ist.

Das von Kraepelin und Bleuler eingeführte Krankheitskonzept der Schizophrenie bildet auch heute noch die Grundlage der in den modernen Diagnosesystemen ICD-10 und DSM-IV angebenen Kriterien einer schizophrenen Erkrankung. Ergänzt wird diese Klassifikation durch Symptome ersten und zweiten Ranges der Schizophrenie nach Kurt Schneider (1887-1967).

2.1.2 EPIDEMIOLOGIE

Das Lifetime-Risiko, an einer schizophrenen Psychose zu erkranken, beträgt 1 Prozent: Die Schizophrenie ist damit eine weit verbreitete Krankheit. Die Inzidenzraten (Neuerkrankungen) pro Jahr liegen unter denen der Lebenszeit-Prävalenz (Häufigkeit der Erkrankung zu einem bestimmten

Zeitpunkt) bei etwa einer Person von 10.000. Männer und Frauen erkranken in etwa gleich häufig. Allerdings erkranken im Durchschnitt Frauen später (zwischen dem 25. und 30. Lebensjahr) als Männer (zwischen dem 20. und 25. Lebensjahr). Schizophrenien kommen in allen Kulturen der Welt mit gleicher Häufigkeit vor, aber das jeweilige Erscheinungsbild wechselt mit den soziokulturellen Gegebenheiten (Berger 2011).

2.1.3 DIAGNOSE UND SYMPTOMATIK

Das Krankheitsbild der Schizophrenie ist individuell sehr unterschiedlich. Nach Andreasen (1995, 1999) unterscheidet man in der modernen Diagnostik zwischen positiven Symptomen (Plus-symptomatik) und negativen Symptomen (Minussymptomatik). Die Positivsymptomatik ist durch ein Übermaß oder eine Verzerrung normaler Funktionen und Erlebnisweisen gekennzeichnet und überwiegt meist in der akuten Krankheitsphase. Zu den Positivsymptomen gehören formale Denkstörungen (Denkzerfahrenheit, Neologismen und Perseverationen) und inhaltliche Denkstörungen (Wahn, der sich als Verfolgungs-, Beziehungs-, oder Größenwahn äußern kann), Halluzinationen und Ich-Störungen (Gedankenentzug, Gedankeneingebung und Gedankenausbreitung) und inadäquater Affekt.

Die Negativsymptomatik stellt einen Verlust oder eine Verminderung normaler Funktionen dar und spiegelt eher das chronische Stadium einer schizophrenen Erkrankung wieder. Zu den Negativsymptomen zählen Antriebsstörungen, Affektverflachung und Anhedonie (die Unfähigkeit Freude zu empfinden), sozialer Rückzug, Alogie (verringerte Flüssigkeit und Produktivität der Sprache), Willenlosigkeit und Apathie.

Nach R. J. Comer gibt es neben der Positiv- und Negativsymptomatik noch eine weitere Kategorie, die er als psychomotorische Symptome bezeichnet. Die Katatonie steht hier im Vordergrund, die sich sowohl in verringerter als auch in vermehrter Aktivität äußern kann. Am häufigsten und für die Schizophrenie am spezifischsten sind Manierismus, Stereotypus, Stupor, Negativismus und Echopraxie. Der Patient kann bei der katatonen Rigidität oft stundenlang in starren aufrechten oder verdreht bizarren Positionen verharren.

Eine Störung von Bewusstsein und Orientierung zeigt sich hingegen nicht.

Nach DSM-IV (Saß et al. 1996) liegt die Diagnose der Schizophrenie vor, wenn folgende Kriterien erfüllt sind: Es müssen mindestens sechs Monate lang kontinuierliche Anzeichen für eine Schizophrenie vorhanden sein. Diese können sich auch unspezifisch äußern. Allerdings muss in dieser Zeit mindestens einen Monat lang eine floride Schizophreniephase mit mehr als zwei charakteristischen Symptomen wie z.B. Wahn, Halluzinationen oder negative Symptome wie Affektverflachung, Katatonie etc. vorliegen. Sofern es sich um einen bizarren Wahn oder kommentierende Stimmen

handelt, ist bereits ein Kriterium ausreichend. Mindestens ein Funktionsbereich wie soziale Beziehungen, Arbeitsfähigkeit und Selbständigkeit sollte unter das Niveau vor der Erkrankung sinken. Affektive und schizoaffektive Störungen müssen ausgeschlossen werden, ebenso ein direkter kausaler Zusammenhang zu Drogen- oder Medikamentenkonsum oder zu körperlichen Störungen wie Gehirntumore, Multiple Sklerose und B12-Mangel.

2.1.4 PROGNOSE

Die Prognose der Erkrankung ist trotz neuer Behandlungsmethoden weiterhin ungünstig. Bei den Betroffenen werden mehrheitlich zentrale Lebensziele wie beispielsweise eine berufliche Qualifizierung, eine langfristige und befriedigende Berufstätigkeit sowie der Aufbau stabiler zwischenmenschlicher Beziehungen verfehlt. Nur etwa 15% der Betroffenen haben eine längerfristige Beschäftigung am primären Arbeitsmarkt, ca. 30% leben in stabilen Partnerschaften (Falkai & Maier 2006).

3 Arbeitsgedächtnisstörungen und präfrontale Dysfunktion

3.1 Kognition und Schizophrenie

In den letzten Jahren ist das Arbeitsgedächtnis immer mehr in den Vordergrund der Schizophrenieforschung gerückt. Das Arbeitsgedächtnis ist zuständig für vorübergehende Speicherungen, verarbeitet demnach Reize, welche nur für einen kurzen Zeitraum relevant sind (Baddeley & Hitch 1974). Es spielt eine aktive Rolle im Verständnis und Begreifen der unmittelbaren uns umgebenden Umwelt. Es stellt einen wesentlichen Bestandteil bei der aktiven Verarbeitung von verbalem und visuell-räumlichem Material dar, wie auch bei der Manipulation, Integration und Wiederholung neuer Informationen. Ebenfalls gewährleistet es das Sicherstellen der Kontinuität zwischen Erfahrungen und gegenwärtigen Prozessen. Auch im Zusammenhang mit der Lösung komplexer Aufgaben, der Planung von Verhaltensabläufen und -strategien, dem Formulieren und Abwägen von aktuellen Zielen und der Abstraktionsfähigkeit ist das Arbeitsgedächtnis nötig. Es hat dabei eine limitierte Kapazität (Baddeley 1996). In der kognitiven Psychologie wird das Arbeitsgedächtnis als Schnittstelle zwischen Aufmerksamkeit, Handlungsplanung und kognitiver Kontrolle gesehen (Miyake & Shah 1999). Demnach gilt das Arbeitsgedächtnis als eine grundlegende kognitive Voraussetzung für eine Vielzahl komplexer geistiger Leistungen.

Eine für das Arbeitsgedächtnis wichtige Hirnstruktur ist der dorsolaterale präfrontale Kortex. Als präfrontaler Kortex wird die Gesamtheit der rostral zu den motorischen und prämotorischen Gebieten des Frontallappens gelegenen Hinregionen bezeichnet. Der Präfrontalkortex lässt sich in zwei funktionelle Einheiten unterteilen. Dazu gehört zum einen der dorsolaterale Präfrontalkortex (DLPFC) und zum anderen der orbitofrontale Kortex. Der DLPFC steht mit dem temporolimbischen, dem parietalen und dem cingulären Kortex in Verbindung (Foster 1997). Drei Netzwerkkomplexe, die ihren Ausgang in den Frontalkortices haben, sind dabei von Interesse. Der dorsolaterale präfrontale Funktionskreis, der die Kontrolle exekutiver Funktionen wie das Arbeitsgedächtnis beinhaltet, der laterale horizontale Funktionskreis, der mit Persönlichkeitseigenschaften assoziiert ist und der anteriore cinguläre Funktionskreis, der im Motivationsverhalten eine wichtige Rolle spielt (Mega & Cummings 1994). In vielen bildgebenden Studien zeigt sich eine gestörte Aktivierung des dorsolateralen präfrontalen Kortex (Kotrla & Weinberger 1995; Heinz et al. 2003; Silver et al. 2003), die sich klinisch vor allem als Negativsymptomatik aber auch psychopathologisch als formale Denkstörungen manifestiert (Kotrla & Weinberger 1995).

Aufmerksamkeitsstörungen werden als ein weiteres Kerndefizit der Schizophrenie gesehen. Auch hier spielt das Arbeitsgedächtnis eine wichtige Rolle (Goldman-Rakic 1995; Heaton et al. 2001; Green et al. 2000; Silver et al. 2003). Die anatomische Komponente von Aufmerksamkeit ist sehr komplex. Aufmerksamkeitsprozesse stehen in enger Beziehung mit kognitiven neuronalen Systemen wie dem Frontal- und Parietallappen, aber auch mit subkortikalen Systemen wie dem limbischen System, dem Hypothalamus und dem mesencephalischen retikulären System. Verschiedene Studien unterstützen den Zusammenhang zwischen selektiver Aufmerksamkeit und den Frontallappen. So nahm Fuster (1997) an, dass die Frontallappen eine Kontrollfunktion der selektiven Aufmerksamkeit inne haben. Er postuliert, dass die Frontallappen in einem selektiven Filtermechanismus oder einem hemmenden Kontrollmechanismus „inhibitory control mechanism“ an der Fundamentalaufmerksamkeit und an den Orientierungssystemen beteiligt sind. Von Broadbent (1958) wurde zur Klärung der Aufmerksamkeitskapazität und Informationsverarbeitung die Filtertheorie entwickelt. Allgemein sei laut ihm die Aufmerksamkeitskapazität des Menschen begrenzt, weshalb ein Filtermechanismus relevante Stimuli wählen und irrelevante ignorieren müsse (Informationsselektion). Im Vergleich zu Gesunden gelingt es schizophrenen Patienten weniger, relevante, kritische Reize von unwichtigen Reizen zu unterscheiden. Demnach zeigen schizophrene Patienten Defizite im Bereich der selektiven Aufmerksamkeit. Diese Filterstörung wird in Zusammenhang mit Dysfunktionen in kortiko-striatal-thalamischen Netzwerken gebracht.

Sowohl im Bereich von Arbeitsgedächtnisstörungen als auch von Aufmerksamkeit wird der Einfluss präfrontaler dopaminergischer Neurotransmission deutlich (Sawaguchi et al. 1988; Williams & Goldman-Rakic 1995; Mattay et al. 1996, 2000; Winterer & Weinberger 2002). Patienten mit einer erniedrigten synaptischen Dopaminkonzentration zeigen Hinweise auf ein verschlechtertes Signal-

Rausch-Verhältnis während der Bearbeitung von Aufmerksamkeitsaufgaben. Als gut messbares Korrelat dient in diesem Zusammenhang der Gegenstand dieser Arbeit, die akustisch evozierte P300-Komponente, auf die im Verlauf weiter eingegangen werden soll.

3.2 Kognition und Nikotin

Nikotin entfaltet seine zentralen Effekte über die Stimulation nikotinerger Acetylcholinrezeptoren (nAChR). Eine Stimulation dieser Rezeptoren bedingt eine vermehrte Ausschüttung von Neurotransmittern wie Glutamat und Dopamin, dies führt vor allem über Nervenendigungen in limbischen und kortikalen Hirnregionen zu einer Verbesserung kognitiver Leistungen (McGehee et al. 1995; Gray & McCormick 1996). Insbesondere kommt es dabei zu einer Verbesserung von Aufmerksamkeitsprozessen, aber auch zu einer Steigerung von Arbeits- und Kurzzeitgedächtnisleistungen (Rezvani & Levin 2001; Levin et al. 2002, 2006). Einige präklinische Studien konnten zeigen, dass chronischer Nikotinkonsum insbesondere zu einer kortikalen Aktivierung des dopaminergen und glutamatergen Systems und weniger zu einer Aktivierung subkortikaler Hirnareale führt (Dalack et al. 1998). Im Zusammenhang mit der Hypothese der Dissoziation kortikal-subkortikaler Dopaminaktivität (Weinberger 1987; Davis et al. 1991) bei Schizophrenen, bei der negative Symptome im Zusammenhang mit kortikaler Hypoaktivität und die Positivsymptomatik mit subkortikaler Hyperaktivität gesehen werden, konnte im Tierversuch festgestellt werden, dass kortikale Hypoaktivität und relative subkortikale Hyperaktivität durch Nikotinzufuhr normalisiert werden können (Svensson et al. 1990; Zhu et al. 2007). Als Folge dieser Normalisierung verbessern sich bei Patienten Konzentration, Aufmerksamkeit und Gedächtnis. Der deutlich erhöhte Tabakkonsum bei schizophrenen Patienten mit 58-88% im Vergleich zur Normalbevölkerung (22%) kann vor diesem Hintergrund als eine Art der Selbstmedikation gesehen werden (Levin & Rezvani 2002; Jacobsen et al. 2004; Moss et al. 2009).

Mobascher et al. (2010) beobachteten bei chronischem Nikotinkonsum im Vergleich zu Nichtrauchern eine signifikant verringerte P300-Amplitude im EEG. Noch ist hierbei unklar, ob die chronische Nikotinapplikation zu einer konstant messbaren Veränderung der Gehirnfunktion mit verminderter neuronaler Aktivität führt oder eine verringerte P300-Amplitude auch als ein Marker für eine mögliche Nikotinabhängigkeit steht.

Diese Befunde konnten durch Untersuchungsergebnisse im MRT bestätigt werden. Hier zeigen sich bei Rauchern im Gegensatz zu Gesunden deutlich umschriebene kortikale Aktivierungsstörungen im ACC (anterioren Gyrus cinguli) und PFC (Gallinat et al. 2006; Kühn et al. 2010).

Ferner konnten mittels PET (Positronen-Emissions-Tomographie) Konzentrationsunterschiede der zentralen und peripheren Monoaminoxidase (MAO) nachgewiesen werden. Konzentration von

MAO-A und MAO-B sind bei Rauchern um bis zu 40% niedriger als bei Nierauchern oder Exrauchern (Fowler et al. 1996, 1998, 2003).

Da Monoaminasen wie auch die COMT wesentlich am Abbau von Noradrenalin, Adrenalin und Dopamin beteiligt sind, könnte der nikotinerge Einfluss auf kognitive Prozesse durch diesen Effekt noch verstärkt werden (Mobascher et al. 2010).

4 Das dopaminerge System

4.1 Die Dopaminhypothese

Die Dopaminhypothese wurde in den 60er Jahren durch Carlsson und seine Mitarbeiter entwickelt und beruht auf der Beobachtung, dass wirksame Neuroleptika zentrale Dopamin-D2-Rezeptoren blockieren, dabei korreliert die klinische antipsychotische Wirksamkeit verschiedener Substanzen mit ihrer Affinität zum Dopaminrezeptor (McKenna 1987).

2006 erweiterte Carlsson seine Dopaminhypothese, in dem er zusätzlich die Modulation des subkortikalen Dopamins (DA)-Systems durch andere zentrale Transmittersysteme mit einbezog.

Demnach hat das mesokortikale DA-System bei Gesunden indirekt über GABAerge Interneurone einen hemmenden Einfluss auf das mesolimbische System, während gleichzeitig über glutamaterge Synapsen ein aktivierender Einfluss besteht (Kegeles et al. 2000). Man nimmt an, dass die normalerweise bestehende kortikale Hemmung bei Schizophrenen durch Funktionsstörungen im PFC hervorgerufen wird, wodurch es zu einer Hyperaktivität mesolimbischer DA-Neurone im ventralen Tegmentum (VTA) kommt, die dann wiederum das ventrale Striatum (VS) aktivieren (Weinberger 1987; Carlsson & Carlsson 2006). Über GABAerge Interneurone führt dies zu einer reduzierten Hemmung des Thalamus (Kegeles et al. 2000). Durch die entstehende Enthemmung im Thalamus, welcher als Reizfilterfunktion fungiert, kann es rückwirkend zu einer Überstimulation des Kortex kommen, welche sich durch den Wegfall der beschriebenen frontalen Hemmung am D2 Rezeptor in einer Positivsymptomatik wie Wahn und Halluzination manifestiert (Carlsson 1988). Während hingegen eine dopaminerge Hypoaktivität (D1-Rezeptor) im präfrontalen Kortex zu Negativsymptomen und kognitiven Störungen führen könnte (Heinz et al. 1998).

Nach aktuellem Forschungsstand ist die dopaminerge Hyperaktivität so eher als ein Kompensationsmechanismus des primären Dopaminmangels infolge von Funktionsstörungen im PFC zu sehen, und demnach eine sekundäre Erscheinung.

4.2 Dopamin und das Arbeitsgedächtnis

Dopamin spielt eine Schlüsselrolle in der Regulation der exekutiven Funktion des präfrontalen Kortex, da die elektrische Aktivität der Neurone hier durch Dopamin stark beeinflusst wird (Williams & Goldman-Rakic 1995; Yang & Seamans 1996). Dopamin steigert allgemein die präfrontale neuronale Aktivität. Eine Verminderung des Dopamingehalts oder die Blockade von Dopaminrezeptoren im dorsolateralen präfrontalen Kortex bewirkt eine entsprechende Einbuße kognitiver Arbeitsgedächtnisleistungen und steht in Verbindung mit reduzierten Aufmerksamkeitsprozessen und einem verschlechterten frontalen Signal-Rausch-Verhältnis (Gallinat et al. 2003). Erste Hinweise entstanden durch die Arbeit von Brozoski et al. im Jahr 1979, der feststellte, dass beim Entfernen des gesamten dorsolateralen präfrontalen Kortex es zu deutlichen Defiziten im Bereich von Arbeitsgedächtnisaufgaben kam.

Ebenfalls verschlechtert eine Injektion von selektiven Dopamin (D1)-Antagonisten in den dorsolateralen präfrontalen Kortex die Leistung bei Arbeitsgedächtnisaufgaben in einer dosisabhängigen Art und Weise (Sawaguchi & Goldman-Rakic 1991; Seamans et al. 1998).

Auch die unterschiedlichen Aktivitätsnivaus der COMT, die für den Abbau von Dopamin im synaptischen Spalt des PFC zuständig ist, haben einen Einfluss auf Arbeitsgedächtnisfunktionen (Mattay et al. 2003). So zeigen gesunde Kontrollpersonen, die den Met/Met-Genotyp aufweisen, bei dem Dopamin sehr viel langsamer abgebaut wird und so mit einer höheren präfrontalen Dopaminkonzentration im synaptischen Spalt einhergeht, bei der Durchführung des WCST (Wisconsin Card Sorting Test) weniger Perseverationsfehler, als Menschen mit dem Val/Val-Genotyp (Egan et al. 2001).

5 Neuroleptika

5.1 Konventionelle Neuroleptika

Chlorpromazin wurde 1952 durch Delay und seine Mitarbeiter die erste neuroleptische Wirkung zugeschrieben, nachdem Delay bei manisch-erkrankten Patienten eine beruhigende Wirkung entdeckt hatte (Swazey 1974).

Durch die Einführung des Neuroleptikums kam es zu einer starken Abnahme langzeit-hospitalisierter Patienten (Wyatt 1991). Gerade ersterkrankte, psychotische Patienten mit einer floride psychotischen Symptomatik profitierten von der neuartigen Medikation im Sinne einer Reduktion der Positivsymptomatik. Allerdings traten bei hoher antipsychotischer Wirksamkeit gleichzeitig auch ausgeprägte

extra-pyramidal-motorische Störungen (EPMS) auf, die häufig in den Therapieabbruch mündeten. Die gleichzeitige antipsychotische Wirksamkeit und die EPMS können über den Wirkmechanismus konventioneller Neuroleptika erklärt werden. Die klassische Einteilung dopaminergere Projektionen im Zentralnervensystem wurde erstmals von Lindvall et al. (1983) beschrieben: Konventionelle Neuroleptika vermitteln ihre Wirkung über eine Blockade der D2 (und D3)-Rezeptoren, die im nigrostriatalen (Regelung von sensomotorischer Koordination und Initiation von Bewegung), mesolimbischen (Beteiligung bei psychotischem Erleben, kognitive Leistungen, Motivation und beim Belohnungssystem (Pycock et al. 1980)) und tuberoinfundibulären System (Kontrolle der Hypophyse, bei Blockade der D2-Rezeptoren u.a. verantwortlich für eine vermehrte Prolaktinausschüttung mit der Folge von Gynäkomastie und Galaktorrhoe) lokalisiert sind (Lindvall et al. 1983). Ein Nachteil der konventionellen Neuroleptika ist die geringe Wirksamkeit auf kognitive Funktionen wie Arbeitsgedächtnisleistungen (Keefe et al. 1999).

5.2 Atypische Neuroleptika

Nach heutigem Wissensstand stellt der Neurotransmitter Dopamin nur die gemeinsame Endstrecke einer komplexen Interaktion unterschiedlicher Neuromodulatoren dar. Allgemein scheint die Blockade von 80% der striatalen D2-Rezeptoren bei den meisten Antipsychotika notwendig, um eine Besserung der klinischen Symptomatik zu erzielen (Farde et al. 1988; Nordstrom et al. 1993). Allerdings zeigen neuere atypische Neuroleptika, die auch andere Hauptansatzpunkte im ZNS haben, bei niedrigerer striataler Besetzungsquote dieselbe antipsychotische Wirkung. Wie in vorherigen Kapiteln schon erwähnt, spielen Serotonin und Glutamat (Tamminga 1999) ebenfalls eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie der Schizophrenie. Für die Glutamathypothese sprechen pharmakologische Tests mit dem dissoziativen Anästhetikum Phencyclidin (sein Derivat ist Ketamin) und seiner psychotropen Wirkweise, die bei längerfristigem Konsum mit paranoiden Denkinhalten, formalen Denkstörungen aber auch Defizitsymptomen einhergeht (Allen & Young 1978; Krystal et al. 1994). Ebenfalls rückt die Rolle des Serotonins in der Schizophrenieforschung in den Vordergrund. So antagonisieren sämtliche Antipsychotika der neuen Generation mit Ausnahme von Aripiprazol und dem substituierten Benzamid (Amisulprid) den Serotonin-5-HT_{2A}-Rezeptor mit höherer Affinität als den Dopamin-D2-Rezeptor (Widschwendter & Fleischhacker 2005). Zahlreiche atypische Antipsychotika mit hoher Affinität zum 5-HT_{2A}-Rezeptor antagonisieren auch den strukturell verwandten 5-HT_{2C}-Rezeptor, welche zu einem direkten Anstieg der Dopaminfreisetzung im Ncl. Accumbes und im präfrontalen Kortex führt und damit eine zusätzliche antipsychotische Wirkung erzielt (Di Matteo et al. 1999; Gobert et al. 2000).

6 Genetische Grundlagenforschung der Schizophrenie

6.1 Genetische Prädisposition

Familien-, Zwillings- und Adoptionsuntersuchungen weisen darauf hin, dass genetische Faktoren an der Entstehung von schizophrenen Störungen beteiligt sind. Zwar treten circa 80% der Schizophrenien sporadisch auf, das Erkrankungsrisiko ist jedoch bei Verwandten ersten Grades (Eltern, Kinder, Geschwister) schizophrener Erkrankter deutlich erhöht (Maier et al. 1999). So ist die Inzidenz an einer Schizophrenie zu erkranken bei Verwandten ersten Grades um das zehnfache erhöht und liegt bei ca. 5-10%, bei eineiigen Zwillingen 45% und etwa 21% bei zweieiigen Zwillingen (Gershon et al. 1988; Kendler & Gardner 1997; Maier et al. 1999; Bailer et al. 2002). Adoptionsstudien sind ein noch stärkerer Beleg für eine genetische Determination (Kendler et al. 1994; Kety et al. 1994). Das Risiko an einer Schizophrenie zu erkranken, ist für adoptierte Kinder schizophrener Eltern größer als für Adoptierte, die bei schizophrenen Adoptiveltern aufwachsen.

Auf der Grundlage dieser derzeitigen Befundlage wird daher ein Vulnerabilitäts-Stress-Modell diskutiert, in der Annahme, dass neben einer genetischen Disposition zusätzliche Risikofaktoren oder entgegengesetzt Schutzfaktoren eine zentrale Rolle spielen. Ausreichende Schutzfaktoren, wie zum Beispiel ein stabiles soziales Umfeld, die Zugehörigkeit zu einer höheren sozialen Schicht etc. können so auch bei genetischer Prädisposition einen Krankheitsausbruch verhindern (Bailer et al. 2002).

Aus den bisher beschriebenen Untersuchungen geht hervor, dass die potentielle Vererbung keinesfalls auf einen Mendelschen (monogenen) Erbgang zurückzuführen ist. Die schizophrene Störung ist vielmehr zu den genetisch komplexen, multifaktoriellen Erkrankungen mit einem oligo- oder polygenen Vererbungsgang und einer zusätzlichen Beteiligung von Umwelt- und epigenetischen Faktoren zu zählen (Maier et al. 1999; Owen et al. 2005).

Es handelt sich aller Wahrscheinlichkeit nach um Vulnerabilitätsgene, die das Risiko für die Erkrankung bedingen. Eine hohe Frequenz in der Bevölkerung und geringere Penetranz könnten zur Folge haben, dass solche Risikogene auch bei Nichtbetroffenen nachweisbar sind.

6.2 Dispositionsgene für Schizophrenie

Bis zum heutigen Zeitpunkt wurden weit über 20 genomweite Kopplungsanalysen an Familien mit schizophrenen Störungen durchgeführt. Es konnten aber keine einheitlich oder mehrheitlich replizierbare Regionen gefunden werden. Auch waren die Ergebnisse nicht von Signifikanz (LOD-Score >3,6). Ausnahmen ergaben die Regionen 1q21-q22, 6p22-p24 und 13q32-q34 (Craddock et al.

2006). Durch eine Vielzahl von zytogenetischen Auffälligkeiten bei schizophrenen Störungen und ausgehend von der systematischen Genortsuche wurden in der letzten Zeit mit Hilfe von Assoziationsuntersuchungen und genomweiten Kopplungsuntersuchungen Kandidatengene nachgewiesen, die als Dispositionsgene in Frage kommen.

Einige Gene beziehungsweise GenLoci (DISC/TRAX, DTNBP-1, NRG-1, DAOA, COMT, RSG4) hat man bislang gefunden, die sehr wahrscheinlich am Entstehungsprozess schizophrener Störungen beteiligt sind. Auf Chromosom 1 konnten drei Gene identifiziert werden: Disrupted-In-Schizophrenia-1 und -2 (DISC-1 und -2) und Translin-Associated-Factor (TRAX) (Hennah et al. 2006). Zellbiologisch beeinflussen DISC-1 und TRAX am wahrscheinlichsten die neuronale Architektur, da es an Anteile des neuronalen Zellskeletts bindet. Die genaue Funktion muss aber noch erforscht werden.

Die restlichen Gene beziehungsweise Loci wurden mittels systematischer Assoziationsuntersuchungen in zuvor identifizierten Kopplungsregionen gefunden. Es wurden Kopplungsabschnitte mit einer hohen Anzahl eng benachbarter SNP-Marker auf Association hin untersucht. Das Dystrobrevin-Binding-1-Gen (DTNBP-1) ist in der chromosomalen Region 6p22 lokalisiert (Williams et al. 2005; Maher et al. 2010). Funktionell ist das DTNBP-1 an einer Vielzahl neuronaler und nicht-neuronaler Prozesse beteiligt. Der Beeinflussung der glutamatergen Neurotransmission als zellbiologisches Korrelat kommt derweil zentrale Bedeutung zu (Williams et al. 2005).

Hinweise auf das Neuroregulin-1-Gen (NRG-1) als Schizophrenie-relevantes Dispositionsgen ergaben sich bei systematischen Assoziationsanalysen in der Kopplungsregion 8p12. Hochsignifikante Ergebnisse zwischen genetischen NRG-1-Varianten und schizophrenen Störungen bei einer allerdings geringen NRG-1-Effektstärke (Odds Ratio <1,5) konnten ausgemacht werden. Es codiert für mehr als 15 Proteine und enthält allein sechs Regulationsgene. Auch diesem Gen wird wieder eine neuronale Funktion mit der Regulation glutamaterger Neurotransmission beigemessen (Tosato et al. 2005; Green et al. 2005).

Als weiteres bislang indentifiziertes Gen wurde das Gen für DAOA (D-amino acid oxydase activator, früher G 72) in der chromosomalen Kopplungsregion 13q22.34 gefunden. DAOA wird nur bei Primaten im Bereich des Nuclues caudatus und der Amygdala expremiert. Es aktiviert, wie der Name schon sagt, DAO (D-amino acid oxydase), die D-Serin oxydiert, welches wiederum ein Aktivator des NMDA-Glutamat-Rezeptors (Norton et al. 2002, 2006; Abou Jamra et al. 2006) ist.

Bei dem Gen, welches für die COMT codiert und auf Chromosom 22q11 lokasiliert ist, können Untersuchungsergebnisse dahingehend interpretiert werden, dass es sich um ein Kandidatengen für die Schizophrenie handeln könnte. Auf einen Genpolymorphismus, der in diesem Zusammenhang von Relevanz ist, wird im nächsten Kapitel näher eingegangen.

Das Gen für RSG4 liegt auf Chromosom 1q22. Es ist ein negativer Regulator von G-Protein-gekoppelten Rezeptoren. RGS4 wird durch dopaminerge Aktivität reguliert und regelt selbst wiederum

die Aktivität von serotoninerger und glutamergen Neuronen. Es interagiert mit ErbB3, das ein Rezeptor von NRG1 ist.

Von allen genannten Kandidatengenen gelten Dysbindin und NRG1 (Neuregulin-1-Gen) und das G72/DAOA-Gen als aussichtsreichste Gene. Man geht davon aus, dass diese Gene Proteine von der Hirnentwicklung bis hin zur Aufrechterhaltung der glutamatergen Synapse im reifen Gehirn kodieren.

Beispielsweise zeigen Risikohaplotypträger für das Neuregulin-1-Gen hirnfunktionelle und strukturelle Abweichungen, die zentraler Bestandteil der Pathophysiologie der Schizophrenie sind (Stefansson et al. 2002). Es wurde ein signifikant kleineres Hippokampusvolumen und eine stärkere Aktivierung bei Arbeitsgedächtnisaufgaben in den Basalganglien, im Frontallappen, im Gyrus medialis links und im Bereich des Parahippokampus im Vergleich zu Nichttrisikohaplotypträgern gefunden (Rapp et al. 2006). Es handelt sich demnach um ein sehr komplexes Gen, das Funktionen in der Zellmigration bis hin zur Expression der Neurotransmitterrezeptoren erfasst (Corfas et al. 2004; Harrison & Weinberger 2005).

6.3 Konzept der intermediären Phänotypen

Bei der Suche nach Suszeptilitätsgenen kann für eine Erkrankung ein diagnostisch definierter Phänotyp durch geeignete neurobiologische Krankheitskorrelate ersetzt werden (Gottesman & Gould 2003). Das meint, dass der psychopathologisch definierte Krankheitsphänotyp in mehrere, genetisch weniger komplexe neurobiologisch definierte intermediäre Endophänotypen eingeteilt wird. So versucht man für bestimmte krankheitsrelevante, biologische Mechanismen einen engeren pathophysiologischen Zusammenhang mit der Störung herzustellen (Gottesman & Shields 1973). Endophänotypen beziehungsweise Vulnerabilitätsmarker werden als Endprodukt von polymorphen Genen verstanden. Diese Marker reflektieren weniger die Psychopathologie psychiatrischer Erkrankungen, sondern eher proximale Effekte von polymorphen Genen (Tsuang & Faraone 2000). Dabei entsprechen multiple Kombinationen von neurobiologischen Endophänotypen einem klinischen Phänotyp.

Im Unterschied zu allgemeinen Risikofaktoren gelten Vulnerabilitätsmarker nicht nur als Prädiktor, sondern haben zusätzlich eine ätiologische Bedeutung.

Idealerweise besitzen intermediäre Phänotypen nach Gottesman und Gould (2003) folgende Eigenschaften:

- Intermediäre Phänotypen sind Krankheitsmarker
- Intermediäre Phänotypen sind traits, also nicht von der Akuität der Erkrankung beeinflusst
- Intermediäre Phänotypen sind vererbbar

- Intermediäre Phänotypen sind in der Bevölkerung mit dem Auftreten der Erkrankung assoziiert (Häufigkeitsunterschiede zwischen Gesunden und Kranken)
- Normabweichungen sollten schon vor Krankheitsbeginn bestehen

Konzeptuell bedeutet dies, dass unabhängig von dem psychopathologisch definierten Krankheitsbild die genetische Grundlage von biologischen Merkmalen gefunden werden kann. Bis zum heutigen Zeitpunkt wurden für die Erkrankung Schizophrenie schon eine Reihe von intermediären Phänotypen vorgeschlagen. So fanden Holzman et al. (1977) eine Verlangsamung der Augenfolgebewegung bei schizophrenen Patienten und ihren Angehörigen. Franke et al. (1992) ermittelten eine höhere Quote perseverativer Fehler beim Wisconsin-Card-Sorting-Test als in der Normalbevölkerung.

Auch im EEG sind eine Reihe von intermediären Phänotypen entdeckt worden. So konnte man Veränderungen in der Verarbeitung der P50-Welle erkennen. Hierbei handelt es sich um eine physiologische Abschwächung einer neurophysiologischen-muskulären Reaktion, die dann zu erwarten ist, wenn dem eigentlichen Reiz in zeitlich engem Zusammenhang ein Vorreiz vorgeschaltet wird. Es handelt sich also um eine Schreckreaktion, die in unterschiedlicher Ausprägung auch bei gesunden Angehörigen ermittelt werden kann (Freedman et al. 1999). Ähnliche Veränderungen hat man bei den späten ereigniskorrelierten Potentialen, der P300, um die es auch in dieser Arbeit gehen soll, gefunden. Diese Amplitudenreduktion kann als Prädiktor sowohl für die schizophrene Erkrankung als auch für die Alkoholabhängigkeitserkrankung gesehen werden (Holzman et al. 1977).

7 Katechol-O-Aminotransferase

7.1 Biochemische und molekularebiologische Grundlagen

In einer Vielzahl von Untersuchungen wurde immer wieder die dopaminerge Neurotransmission als Grundlage der schizophrenen Erkrankung betrachtet. Axelrod und Tomchick beschrieben Mitte des 20. Jahrhunderts erstmals die enzymatisch katalysierte Methylierung von Katecholaminen. Ihnen gelang auch die Isolierung und Charakterisierung des dafür verantwortlichen Enzyms, der Katechol-O-Methyltransferase (Axelrod & Tomchick 1958). Die COMT methyliert, als wichtiges postsynaptisch-inaktiverendes Enzym, freigesetzte Katecholamine einschließlich Dopamin in einer Kaskade zu Homovanillinmandelsäure, welche keine zentralnervöse Funktion mehr besitzt. Das Gen, welches beide Isoformen des Enzyms, die lösliche Form (S-COMT) und die membrangebundene Form (MB-COMT) der Katechol-O-Methyltransferase, kodiert, ist auf Chromosom 22 im Band q11.23 lokalisiert. Es besteht aus sechs Exons, von denen die ersten beiden nicht kodieren. Zwei auf

Exon drei gelegene Promotoren regulieren die Expression von zwei Transkripten, einem längeren mit 1,5kbp und einem kürzeren mit 1,3kbp. Das längere Transkript kann beide Isoformen kodieren, während das kürzere nur das S-COMT-Polypeptid kodieren kann (Tenhunen et al. 1993, 1994). In den meisten menschlichen Organen finden sich beide Transkripte, wobei allerdings im Gehirn nur das längere vorkommt. Western-Blot-Analysen haben gezeigt, dass in den meisten Geweben der Gehalt von S-COMT überwiegt, mit Ausnahme des Gehirns, wo 70% der COMT in der membran-gebundenen Form (MB-COMT) vorliegen (Pihlavisto & Reenilä 2002).

7.2 Der G1947A COMT Val (108/158) Met-Polymorphismus

Die Enzymaktivität der COMT in menschlichen Geweben zeigt ein genetisch polymorphes Verhalten mit drei verschiedenen Aktivitätsniveaus, niedrige (COMT LL), intermediäre (COMT LH) und hohe Aktivität (COMT HH) (Lachman et al. 1996). Der G197A COMT Val108/158 Met-Polymorphismus, der durch autosomal-codominante Allele verursacht wird, führt zu Unterschieden in der Enzymaktivität um das Drei- bis Vierfache.

Es konnte gezeigt werden, dass die niedrigere Enzymaktivität mit einer Thermolabilität des Enzyms assoziiert ist (Scanlon et al. 1979; Spielman & Weinshilboum 1981; Boudíková et al. 1990; Männisto & Kaakkola 1999). Mitte der 1990er Jahre konnte der molekulare Hintergrund dieses Phänomens aufgeklärt werden. Die Substitution der Aminosäure Valin an Position 108 der S-COMT beziehungsweise Position 158 der MB-COMT wird durch den Austausch von Guanin gegen Adenosin im Codon 108/158 verursacht, einen so genannten „single nucleotide polymorphism“ (SNP). Demnach hat der Austausch einer einzigen Aminosäure erhebliche funktionelle Auswirkungen. Der Met/Met-Genotyp entspricht dabei der COMT LL-Form, also niedriger Enzymaktivität, der Val/Val-Genotyp der COMT HH, also hoher Aktivität mit erhöhter thermischer Stabilität und damit einem höheren Dopaminabbau, während die heterozygote Met/Val-Variante mit einer intermediären Enzymaktivität vergesellschaftet ist (Lachman et al. 1996).

Dieser Einfluss des COMT Val 108/158nMet-Polymorphismus konnte auch für das aus menschlicher Großhirnrinde isolierte MB-COMT gezeigt werden (Chen et al. 2004).

7.3 Auswirkungen des Genotyps auf die präfrontale Aktivierung

Im präfrontalen Kortex sind kaum Dopamintransporter (DAT) vorhanden, so dass die synaptische Dopaminkonzentration nicht durch die Wiederaufnahme, sondern durch die Aktivität des Enzyms Katechol-O-Methyltransferase reguliert wird. Daraus resultiert, dass die COMT zu mehr als 60%

für den Abbau von Dopamin im Stoffwechsel des frontalen Kortex verantwortlich ist (Karoum et al. 1994).

Untersuchungen bei COMT-Knockoutmäusen zeigten, dass die COMT speziell im präfrontalen Kortex die dopaminerge Neurotransmission beeinflusst, da bei ihnen ein Anstieg des Dopamingehaltes im präfrontalen Kortex und nicht im Striatum zu beobachten war (Karoum et al. 1994; Giros et al. 1996; Gogos et al. 1998; Sesack et al. 1998).

COMT-Knockoutmäuse hatten hier eine bessere Gedächtnisleistungsfähigkeit und eine höhere Leistungsfähigkeit unter Stress als Mäuse vom Wildtyp (Kneavel et al. 2000).

Kneavel et al. stellten weiterhin fest, dass niedrige Enzymaktivität, ob durch Reduktion der COMT-Funktion durch Pharmaka (Gasparini et al. 1997), durch Genausschaltung (Kneavel et al. 2000) oder durch das Met/Met-Genotyp mit einer Leistungssteigerung des präfrontalen Kortex assoziiert ist.

Inzwischen konnte in mehreren Studien nachgewiesen werden, dass die Allelvarianten des COMT-Gens mit Variationen in der Arbeitsgedächtnisleistung assoziiert sind.

In der Neurokognition zeigten Träger des COMT-Val-Genotyps gehäuft niedrigere Leistungen bei exekutiven Funktionstests und bei Arbeitsgedächtnisaufgaben (Egan et al. 2001; Joobar et al. 2002; Malhotra et al. 2002; Goldberg et al. 2003; Rosa et al. 2004; Bruder et al. 2005).

Andere Studien zeigten hingegen keine Assoziation, hier konnte gezeigt werden, dass sich die Funktion des präfrontalen Kortex bei mittlerem Dopamingehalt optimal gestaltet (Stefanis 2004; Tsai et al. 2004; Ho et al. 2005). Mattay et al. untersuchten diese Effekte auch an Trägern des COMT-Polymorphismus. Da der COMT-Genotyp über die Aktivität des resultierenden Enzyms entscheidet und somit das Grundniveau des Dopamingehalts im präfrontalen Kortex festlegt, sollte bei einer Wechselwirkung mit Amphetamin der synaptische Dopamingehalt ansteigen. Dopamin beeinflusst die kortikale Funktion in einer umgekehrt U-förmigen-Dosis-Antwort-Kurve, so dass die Antwort in einem engen Bereich der Dopaminaktivität optimiert ist. Amphetamin steigert so die physiologische Effizienz der fMRI-Untersuchungen bei Val-Homozygoten und verschlechtert die Leistung bei Met-Homozygoten.

Akil et al. zeigten 2003 weiterhin, dass Menschen mit dem COMT-Genotyp, der mit einem relativen frontalen Dopaminmangel einhergeht, im subkortikalen, mesenzephalen Ursprungsgebiet der dopaminergen Projektionsbahnen eine erhöhte Dopaminproduktion aufweisen.

7.4 Der funktionale COMT-Polymorphismus (Val 108/158 Met) im Zusammenhang mit der Schizophrenie

Das COMT-Gen galt lange als ein mitverantwortliches Gen (candidate gene) für die schizophrene Erkrankung (Polymeropoulos et al. 1994; Pulver et al. 1994). Neuere familienbasierte Assoziationsstudien und Fall-Kontroll-Studien zeigen eher inkonsistente Befunde (Glatt et al. 2003; Fan et al. 2005), so dass heute davon ausgegangen wird, dass die COMT kein Kandidatengen der Schizophrenie darstellt.

Dennoch kann die COMT durch die Beeinflussung der präfrontalen Dopaminaktivität zumindest als ein biologischer Risikofaktor für Schizophrenie gesehen werden, was durch eine Vielzahl von Studien belegt worden ist.

Die Mehrzahl der Untersuchungsergebnisse konnte dahingehend interpretiert werden, dass aufgrund der Rolle von COMT im Dopaminstoffwechsel, das COMT Val-Allel mit einem stärkeren Risiko für Schizophrenie einhergeht (Egan et al. 2001; Knobler et al. 2002; Shifman et al. 2002; Glatt et al. 2003; Wonodi et al. 2003; Sanders et al. 2005).

Ebenfalls wurde bei Patienten mit Schizophrenie eine geringere dopaminerge Innervation des dorsolateralen präfrontalen Kortex festgestellt (Akil et al. 1999), welche auch im Zusammenhang mit dem COMT Val-Allel gesehen werden kann.

Eine erhöhte dopaminerge Neurotransmission wie bei homozygoten Trägern des Met-Allels impliziert hingegen nach gängiger Meinung ein günstigeres Signal-Rausch-Verhältnis einhergehend mit einer höheren kognitiven Leistungsfähigkeit (Egan et al. 2001).

Allerdings weisen einige Untersuchungen auch eine signifikante Assoziation zwischen einem erhöhten Schizophrenierisiko und dem Met-Allel auf (Ohmori et al. 1998; Kotler et al. 1999). Galinat et al. publizierten 2003 ähnliche Ergebnisse. Sie stellen fest, dass für schizophrene Patienten ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer niedrigeren frontalen P300-Amplitude und den homozygoten Met-Trägern besteht. Sie interpretierten die Ergebnisse dahingehend, dass eine hohe dopaminerge Neurotransmission bei Patienten mit dem Met/Met-Genotyp zusammen mit weiteren noch nicht bekannten Effekten im dopaminergen System zu einer allgemeinen Veränderung der dopaminergen Neurotransmission führt, die letztlich in eine Hypofrontalität mündet.

Andere Studien konnten keine signifikanten Zusammenhänge zwischen dem Genpolymorphismus und der Schizophrenie finden (Jooper et al. 2002; Inada et al. 2003; Ho et al. 2005).

8 Die akustisch evozierte P300-Komponente und Schizophrenie

8.1 Das P300-Paradigma

Die P300-Komponente tritt mit einer Latenz von ca. 300 - zu 1000 msec nach einem unerwarteten aufgabenrelevanten Stimuli auf und zählt damit zu den späten endogenen Potentialen.

Die P300-Komponente wird üblicherweise im Rahmen eines auditorischen „Oddball-Paradigmas“ untersucht. Über Kopfhörer werden in einer gut wahrnehmbaren Lautstärke Töne angeboten, wobei es häufige und seltene Töne gibt, die sich in ihrer Frequenz deutlich unterscheiden. Die häufigen Töne haben eine Frequenz von 800, die seltenen Töne von 1600 Hertz. Zwischen den Stimuli liegt meist ein Intervall von 1-2 Sekunden. Die seltenen, höherfrequenten Töne sind aufgabenrelevant. Als Kontrollfunktion antwortet der Proband nach Aufnahme des Reizes mit einer motorischen Antwort, zum Beispiel mit einem Mausklick.

Im Spontan-EEG mit seinen wesentlich größeren Potentialen (1-200 μV) werden diese ereigniskorrelierten Potentiale von Rauschen überlagert. Um das Signal-Rausch-Verhältnis zu Gunsten der EKPs zu verbessern, wird das EEG daher in Segmente geteilt, die zeitlich an die mehrfach dargebotenen Stimuli gebunden sind. Diese Einzelpotentiale werden summiert und gemittelt und so zu einem sichtbaren und deutlich verarbeiteten Potential zusammengezogen. Diese ereigniskorrelierten Potentiale sind eine Serie von negativen und positiven Spannungsauslenkungen.

Aus der kognitiven Perspektive betrachtet, setzt die Durchführung des oddball Paradigmas die sensorische Repräsentierung der Stimuli, die Klassifikation der Stimuli, Aufmerksamkeit, kognitive Verarbeitungsprozesse, Auswahl der Reaktion und eine motorische Antwort voraus (Kramer & Strayer 1988; Gallinat et al. 2001). Der notwendige Vergleich zwischen aktuellem und vorangegangenen Ton stellt nach dem „Kontext-Updating-Modell“ von Donchin (Donchin & Coles 1988) eine Leistung des Arbeitsgedächtnis (working memory) dar. Die P300 reflektiert somit fundamentale kognitive Prozesse. Die P300 spiegelt nicht direkt die Eigenschaften der Stimuli wider, sondern die Wahrnehmung dieser (Coulson 1998). Die größten Amplitudenauslenkungen finden sich dabei an der Pz, der parietalen Mittellinienelektrode. In der P300-Amplitude lässt sich nach Wickens et al. (1983) das relative Ausmaß der bereitgestellten Ressourcen zur Verarbeitung eines spezifischen Reizes ablesen. Dabei erhöht sich die Amplitude vor allem mit der steigenden subjektiven Überraschung, weniger mit der objektiven Seltenheit des Devianten (Pritchard 1981). Die Amplitude nimmt ebenfalls zu, wenn dem Stimulus ein größerer subjektiver Wert (z.B. im Sinne einer Belohnung) oder ein erhöhter Informationsgehalt zugerechnet wird.

Die Peaklatenz, die wie oben beschrieben zwischen 300 und 1000 ms schwanken kann, ist dabei abhängig vom Stimulus, der Antwort und subjektiven Faktoren und wird eher als ein Maß der Reiz-

klassifikationsgeschwindigkeit angesehen (Kutas et al. 1977) und korreliert negativ mit der kognitiven Leistung. Eine zusätzliche Abhängigkeit kann zum Alter gesehen werden, wobei Jugendliche im Alter zwischen 15-20 Jahren die kürzesten Latenzen aufweisen. Sie nimmt systematisch zu, wenn im Rahmen dementieller Erkrankungen die kognitiven Fähigkeiten und Gedächtnisleistungen abnehmen.

Die Retest-Reliabilität der P300-Amplitude liegt je nach Studie zwischen $r=.50$ bis $r=.80$ und für die P300-Latenz zwischen $r=.40$ und $r=.70$ (Fabiani et al. 1987; Karniski & Blair 1989; Sandman & Patterson 2000; Segalowitz & Barnes 1993). Die P300 ist damit ein recht reliables Maß, vergleichbar mit oder sogar besser als andere klinisch-biologischen Variablen (Jeon & Polich 2003).

8.2 Generatoren der akustisch evozierten P300-Komponente

Durch intrazerebrale Ableitungen beim Menschen wurden 13 Generatoren in jeder Hemisphäre identifiziert (Baudena et al. 1995; Halgren et al. 1995). Zu den Hauptgeneratoren im hinteren Teil des Gehirns zählen der posteriore Gyrus cinguli, der Gyrus supramarginalis und das posteriore Planum temporale (Halgren et al. 1995a). Im vorderen Teil sind der anteriore Gyrus cinguli (ACC), der Gyrus rectus und der dorsolaterale präfrontale Kortex von Bedeutung (Baudena et al. 1995). Mesiotemporal spielt die Hippocampusformation eine bedeutende Rolle.

8.3 Einflussfaktoren der akustisch evozierten P300-Amplitude

Als wichtige Einflussfaktoren auf die Amplitude und Latenz sind verschiedene Versuchsbedingungen zu nennen: Je geringer die Auftretenswahrscheinlichkeit des Targetreizes, umso größer die P300-Amplitude (Squires et al. 1976). Je schwieriger die Unterscheidbarkeit von Target- und Standardreiz, umso kleiner die Amplitude (Weisbrod et al. 1997) und desto länger die Latenz (McCarthy & Donchin 1981). Kürzere Interstimulus-Intervalle (ISI) produzieren kleinere Amplituden als längere ISI (Polich 1990).

Wichtige demographische Einflussfaktoren sind Alter (mit zunehmendem Alter kleinere Amplitude, größere Latenz (Goodin et al. 1978; Knight et al. 1989; Vesco et al. 1993)), Geschlecht (Frauen haben in einigen Studien größere Amplituden als Männer (z.B. Hoffman & Polich 1999)), Intelligenz (je intelligenter, desto größere Amplituden und kürzere Latenzen (z.B. Jausovec & Jausovec 2000)) und Händigkeit (größere Amplituden und kürzere Latenzen bei Linkshändern als bei Rechtshändern (z.B. Hoffman & Polich 1999)).

Wie für alle späteren Komponenten ist die P300 zusätzlich stark abhängig von zustandsabhängigen Faktoren. So hat der Wachheitsgrad, die Motivation und der zeitnahe Nikotin- und Koffeinkonsum eine zentrale Bedeutung.

In Hinblick auf neurobiologische Korrelate verifiziert sich immer deutlicher, dass die P300-Amplitude durch verschiedene Transmitter moduliert wird. EKPs wie die P300 entstehen durch die Summierung von exzitatorischen (EPSP) und inhibitorischen postsynaptischen Potentialen (IPSP). Vor allem EPSP werden durch synaptische Aktivität am apikalen Dendritenbaum erzeugt (Zschocke 1995) und sind durch Glutamat vermittelt (Kandel & Siegelbaum 2000). Über den NMDA-Rezeptor werden längere EPSP (10-100 ms) erzeugt, die die Grundlage später und langdauernder EKPs bilden (Ehlers et al. 1992; Hollmann & Heinemann 1994; Javitt et al. 1995). Durch tierexperimentelle Untersuchungen wurde gezeigt, dass NMDA-Antagonisten (MK-801) zu einer Amplitudenminderung der P300-Komponente führen (Ehlers et al. 1992). Auch bei gesunden Probanden konnte eine Verminderung der P300-Amplitude durch Gabe des NMDA-Antagonisten Ketamin nachgewiesen werden (Oranje et al. 2000). Somit ist Glutamat ein bedeutsamer Botenstoff in der Modulation der P300. Die Bedeutung des Neurotransmitters Dopamin auf EKPs ist vor allem in Bezug auf die Aktivität des Frontalhirns untersucht worden (Castner et al. 2000; Egan et al. 2001). Da das Frontalhirn wichtige Generatoren der P300 enthält (s.u.) und vor allem die Leistungen des Arbeitsgedächtnisses als Bestandteil des oddball Paradigmas (Donchin 1981) mit frontaler Aktivität assoziiert sind, besteht eine Verbindung zwischen der P300 und dem Dopaminsystem.

8.4 Die akustisch evozierte P300-Komponente als intermediärer Phänotyp

Die Amplitude der akustisch evozierten P300-Komponente ist als Endophänotyp zur Untersuchung schizophrener Erkrankungen besonders geeignet, da sie als überwiegend zustandsüberdauernder Krankheitsmarker mit geringer Modifikation durch die Akuität der Erkrankung betrachtet werden kann (Gallinat et al. 2001; Bramon et al. 2005). Die Amplitudenminderung gilt jedoch weder als ein hinreichendes noch ein notwendiges Merkmal einer schizophrenen Störung. Nicht alle an Schizophrenie erkrankten Personen weisen eine niedrige P300 auf, was darauf schließen lässt, dass eine niedrige Amplitude höchstwahrscheinlich eine Untergruppe charakterisiert, beziehungsweise eine Disposition zu bestimmten Verhaltensauffälligkeiten aufweist (Galderisi et al. 2009).

8.5 Die akustisch evozierte P300-Komponente und die Schizophrenie

Die akustisch evozierte P300-Komponente zählt zu den am besten untersuchten biologischen Parametern bei Schizophrenie überhaupt. Von besonderer Bedeutung sind dabei die frontalen Elektroden und die Pz. Die P300 tritt in frontalen Arealen als P3a und in parietalen Arealen als P3b auf. Eine Vielzahl von Studien hat gezeigt, dass an Schizophrenie erkrankte Patienten eine verringerte Amplitude der auditorischen P300-Komponente an der zentralen Mittellinienelektrode (Cz) und der Pz, der Elektrode mit der höchsten Amplitude der P300-Komponente, gegenüber gesunden

Kontrollgruppen aufweisen (Gallinat et al. 2001; Gallinat et al. 2003; Jeon & Polich 2003; Gallinat et al. 2004). Ebenfalls eine Amplitudenminderung konnte an den frontalen Elektroden gemessen werden, die sich aber deutlich weniger konsistent darstellt.

Auch bei Testpersonen, die sowohl familiär vorbelastet waren, als auch mentale Auffälligkeiten zeigten, und so zu einer Patientengruppe mit einem extrem hohen Risiko an einer Schizophrenie zu erkranken gehören, konnte eine entsprechende Amplitudenminderung festgestellt werden (Saitoh et al. 1984; D'Amato et al. 1999; Turetsky et al. 2000; Winterer et al. 2003; van der Stelt et al. 2004). Ebenfalls konnte man feststellen, dass auch ein früherer Krankheitsbeginn mit einem Effekt auf die Amplitude einhergeht (Jeon & Polich 2003). Die Konstanz in den Untersuchungsbefunden spricht dafür, dass es sich bei P300-Amplitudenminderung um einen bereits prämorbid vorhandenen Trait handelt (Gallinat et al. 2001; Jeon & Polich 2003; Bramon et al. 2004, 2005). Die Latenz scheint im Vergleich zu gesunden Kontrollgruppen verlängert zu sein (van der Stelt & Belger 2007).

Die P300 hat somit einen prädiktiven Wert, der vielleicht nicht unbedingt die klinische Diagnostik ersetzt oder vereinfacht, aber mit einer Disposition zu Verhaltensauffälligkeiten assoziiert ist (Galderisi et al. 2009).

8.6 Die akustisch evozierte P300-Komponente und das genetische Risiko

In unterschiedlichen Studien an gesunden Probanden wurde der Grad der genetischen Determinierung der P300 untersucht. Polich und Burns (1987) fanden bei eineiigen Zwillingspaaren eine signifikant größere Ähnlichkeit der Amplituden und Latenzen im Vergleich zu Kontrollpaaren.

Die Untersuchungsergebnisse in der genetischen Hochrisikoforschung der Schizophrenie sind ambivalent. So konnten Friedman et al. (1982) eine verringerte visuelle P300-Amplitude bei Kindern mit familiären Risiko feststellen, allerdings waren keine entsprechenden Ergebnisse für die akustische P300-Amplitude verifizierbar. Weisbrod et al. (1999) konnten allerdings bei gesunden monozygoten Zwillingsgeschwistern von schizophrenen Patienten an der Pz Elektrode ein Amplitudendefizit der akustisch evozierten P300-Komponente nachweisen.

Auch bei gesunden erwachsenen Angehörigen ersten Grades konnten diese Ergebnisse repliziert werden (Saitoh et al. 1984; Kidogami et al. 1992; Kimble et al. 2000; Turetsky et al. 2000; Winterer et al. 2003). Weniger häufig werden Auffälligkeiten in der P300-Latenz bei gesunden Angehörigen beschrieben. Bislang wenig bekannt sind die molekular-genetischen Grundlagen der P300-Komponente. Blackwood et al. (2008) fanden eine Translokation mit einem Bruchereignis auf Chromosom 1q42, welche eine Assoziation zur Schizophrenie, zu unipolaren und bipolaren affektiven Störungen aufweist, und sich in einer abnormen P300-Amplitude äußert.

9 Abgeleitete Hypothesen und Fragestellungen der Untersuchung

9.1 Hypothesen

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit dem Einfluss des dopaminergen Systems auf zerebrale Aktivierungsstörungen bei schizophrenen Patienten.

Kognitive Leistungseinbußen wie Arbeitsgedächtnisstörungen, Aufmerksamkeitsdefizite und Störungen in der Informationsverarbeitung können als ein Kerndefizit der Schizophrenie angesehen werden (Goldman-Rakic 1995; Park et al. 1999; Green et al. 2000; Silver et al. 2003; Wood et al. 2003) und gehen mit dysfunktionalen Aktivierungen im präfrontalen Kortex einher (Callicott et al. 2003; Silver et al. 2003; Daban et al. 2005).

Wie in Kapitel acht diskutiert, reflektiert die akustisch evozierte P300-Amplitude fundamentale kognitive Prozesse und eignet sich deshalb als ein gut messbares neurophysiologisches Korrelat kognitiver Störungen.

Eine Vielzahl von Studien berichtet von einer reduzierten Amplitude der akustisch evozierten P300-Komponente im EEG bei schizophrenen Patienten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe (z.B. Roth et al. 1981; Ford et al. 1994; Hegerl et al. 1995; Juckel et al. 1996).

Die P300-Amplitudenreduktion zählt so zu den stabilsten und am häufigsten replizierten Befunden bei schizophrenen Patienten und kann als ein Vulnerabilitätsmarker für die schizophrene Erkrankung gewertet werden.

Die erste daraus sich ableitende Hypothese lautet demnach:

HYPOTHESE 1:

Schizophrene Patienten zeigen an den zentralen Mittellinienelektroden im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe eine Amplitudenreduktion.

Die Funktion des präfrontalen Kortex wird von unterschiedlichen Faktoren beeinflusst. In diesem Kontext wird der dopaminergen Neurotransmission eine große Bedeutung beigemessen. Dopamin scheint dabei eine Schlüsselrolle in der Regulation exekutiver Funktionen des PFC zu spielen und ist darüber hinaus ein wichtiger Modulator akustisch evozierten P300-Amplitude im EEG (Vergleich Kapitel 8.3) (Sawaguchi et al. 1988; Williams & Goldman-Rakic 1995; Mattay et al. 1996, 2000; Winterer & Weinberger 2002).

Durch Methylierung inaktiviert die Katechol-O-Methyltransferase (COMT) als ein postsynaptisches Enzym Dopamin. Der COMT wird in diesem Zusammenhang vor allem kortikal und weniger subkortikal ein direkter Einfluss auf den Dopaminabbau und damit auf die präfrontale Dopaminkonzentration zugestanden. Darüber hinaus zeigt die COMT durch einen funktionalen Polymorphismus drei unterschiedliche COMT-Genotypen, die mit unterschiedlichen Aktivitätsniveaus und daraus resultierend mit Veränderungen im präfrontalen Dopaminhaushalt assoziiert sind.

Eine Vielzahl von publizierten Studien konnte einen Effekt des COMT-Genotyps auf die kognitive Funktion des PFC feststellen (Joober et al. 2002; Malhotra et al. 2002; Rosa et al. 2004).

So konzentriert sich der zweite Teil der vorliegenden Arbeit auf die Auswirkung des COMT-Genotyps auf präfrontale Aktivierungsprozesse. Es soll folgende Hypothese überprüft werden.

HYPOTHESE 2:

Der COMT-Genotyp (Val/Val, Val/Met, Met/Met) hat einen Einfluss auf die Amplitude der akustisch evozierten P300-Komponente.

Wie in Kapitel drei ausgeführt, moduliert Nikotin kognitive Leistungen wie Aufmerksamkeitsprozesse und Arbeitsgedächtnisfunktionen.

Diese Wirkung kommt durch einen temporären, modulierenden Effekt auf die zerebrale, dopaminerge Neurotransmission mit einer Aktivierung des kortikalen dopaminergen und des glutamatergen Systems unter relativer Vermeidung von subkortikaler dopaminergener Aktivierung zu Stande. Chronischer Nikotinkonsum führt hingegen zu zerebralen Defiziten mit verminderter neuronaler Aktivität. In einer Vielzahl von Studien wurde repliziert, dass die Gruppe der Raucher im Vergleich zu Nicht-Rauchern eine Amplitudenreduktion der P300 aufweisen (Anokhin et al. 2000; Polich & Ochoa 2004; Neuhaus et al. 2006; Guney et al. 2009; Mobascher et al. 2010).

In diesem Kontext konnte in weiteren Studien ein Zusammenhang zwischen dem COMT-Genotyp und der Pathogenese der Nikotinabhängigkeitserkrankung festgestellt werden (Beuten et al. 2006; Loughhead et al. 2009; Nedic et al. 2010).

Die daraus abgeleitete Hypothese lautet demnach:

HYPOTHESE 3:

Die Interaktion aus COMT-Genotyp (Val/Val, Val/Met, Met/Met) und Rauchstatus (Raucher, Nichtraucher) hat einen Einfluss auf die Amplitude der P300-Komponente.

Im Anschluss soll der Effekt von Nikotin auf die P300-Amplitude untersucht werden, da wie in Kapitel 3.2 diskutiert, Hinweise bestehen, dass die dopaminerge Dysfunktionen bei schizophrenen Patienten durch Nikotin normalisiert werden kann (Svensson et al. 1990).

Wie in Kapitel 8.4 diskutiert, sind die Ergebnisse in der genetischen Hochrisikoforschung bezüglich der Annahme des COMT-Gen als ein Kandidatengen für die Schizophrenie zu betrachten äußerst heterogen.

Ferner soll deshalb untersucht werden, ob Unterschiede in der Verteilung des COMT-Genotyps (Val/Val, Val/Met, Met/Met) zwischen den Gruppen (gesunde Kontrollgruppe/ schizophrene Patienten) bestehen.

Zuletzt soll der Einfluss der aktuellen neuroleptischen Medikation auf präfrontale Aktivierungsstörungen ermittelt werden. Wie in Kapitel 5.1 und 5.2 aufgezeigt, wirken Neuroleptika auf die präfrontale, dopaminerge Neurotransmission.

Im Anschluss erfolgt eine Berücksichtigung der Faktoren Alter und Geschlecht.

10 Material und Methoden

10.1 Vorbedingungen der Studiendurchführung

Die vorliegende Untersuchung wurde im Rahmen übergeordneter Studien am Labor für Klinische Psychophysiologie der Psychiatrischen Klinik des Universitätsklinikums Charité, Campus Mitte durchgeführt.

Die Studie wurde von der lokalen Ethikkommission der Charité genehmigt.

Alle Probanden wurden über die Zielsetzung der Studie sowie die anonymisierte Verwendung der erhobenen Daten und gewonnenen Blutproben aufgeklärt. Die Studienteilnahme erfolgte auf freiwilliger Basis nach Einholung unterschriebener Einverständniserklärungen vor der Studiendurchführung.

Die EEG-Ableitungen erfolgten in Zusammenarbeit mit den studentischen Mitarbeitern und den medizinisch-technischen Assistenten des Labors.

Die Rekrutierung und Untersuchung von 50 schizophrenen Patienten wurde selbständig von der Autorin durchgeführt.

10.2 Beschreibung der untersuchten Stichproben

Rekrutiert wurden 237 Patienten mit der Diagnose einer Schizophrenie (nach ICD-10) aus der psychiatrischen Klinik der Charité, Campus Mitte und der psychiatrischen Klinik des St. Hedwig Klinikums.

Die Rekrutierung der gesunden Kontrollgruppe (308 Personen) erfolgte über Inserate in Berliner Tageszeitungen (Zweite Hand, Berliner Zeitung, Berliner Morgenpost, Zitty und Tagesspiegel).

Alle Patienten waren zum Untersuchungszeitpunkt in stationärer Behandlung.

Die Diagnose der Schizophrenie (nach ICD-10: F20.0, 1, 2, 3, 5, 6, 8 oder 9) wurde anhand einer ausführlichen Eigen- und Familienanamnese, einer deutschen Version des Strukturierten Klinischen Interviews (SKID) (Eine Anwendung zur Exploration und Diagnosefindung von Achse I Störungen gemäß der Klassifikation des Diagnostic and Statistical Manuals of Mental Disorders (DSM-IV) der American Psychiatric) oder durch die entsprechenden ICD-10-Kriterien von den Stationsärzten oder erfahrenen Psychiatern gestellt.

Eine Einteilung in die einzelnen Subtypisierungen wie paranoid-halluzinatorische, hebephrene oder katatone Schizophrenie wurde in der Datenauswertung nicht berücksichtigt.

Einschlusskriterien (für Patienten):

- dokumentierte klinische Diagnose einer Schizophrenie [F20.x]
- der Patient muss geschäftsfähig sein und in der Lage, die Patienteninformation zu verstehen, die erforderlichen Untersuchungen und Termine durchzuführen und eine Einverständniserklärung nach erfolgter schriftlicher und mündlicher Aufklärung abzugeben.

Ausschlusskriterien (für Gesunde und schizophrene Patienten):

- zusätzliche neurologische Erkrankungen (z.B. Multiple Sklerose, Epilepsie, Parkinson, Demenz, bekannte Läsionen in bildgebenden Untersuchungen des Gehirns)
- signifikante internistische Erkrankungen (z. B. Zustand nach Herzinfarkt, mehr als zwei internistische Medikamente pro Tag, nicht behandelte Schilddrüsen-, Kreislauferkrankungen)
- maligne Erkrankungen
- Substanzmittelmissbrauch in den letzten 12 Monaten oder eine life-time Abhängigkeitserkrankung
- Angabe von Hörproblemen
- in der Patientengruppe zusätzliche psychiatrische Erkrankungen, in der Kontrollgruppe zusätzlich das Vorliegen bzw. der Verdacht auf eine psychiatrische Erkrankung

- klinisch relevante laborchemische Abweichungen

Die demographischen Daten der Stichproben sind in Tabelle 10.1 zusammengefasst.

Tabelle 10.1: Demographische Beschreibung der beiden Gruppen.

Variablen	Schizophrene Patienten	Gesunde Kontrollen	Signifikanz
Teilnehmer	237 n	308 n	
Alter (Jahre)	35.6 ± 11.3	41.0 ± 15.4	t-Test, p<0.001
Geschlecht (weiblich/ männlich)	69/168	150/158	Chi ² =21.713 df=1; p<0.0001
Raucherstatus, Raucher	142 (69.9%)	85 (32.32%)	Chi ² =66.539 df=1; p<0.0001
Raucherstatus, Exraucher	19 (9.4%)	56 (21.29%)	
Raucherstatus, Nieraucher	42 (20.7%)	122 (46.39%)	
COMT, val/val	51 (21.52%)	53 (17.21%)	Chi ² =20.55 df=2; p=0.358
COMT, val/met	119 (50.21%)	117 (55.52%)	
COMT, met/met	67 (28.27%)	64 (27.27%)	
Medikation mittlere Tagesdosis (mg) <500 mg (CPZ) >500 mg (CPZ)	48 (68.1%) 105 (31.9%)		
CPZ <500 mg PANSS gesamt ¹ PANSS Positivskala ² PANSS Negativskala ³	79.8 ± 23.0 19.1 ± 5.8 19.3 ± 5.4		
CPZ >500 mg PANSS gesamt ¹ PANSS Positivskala ² PANSS Negativskala ³	74.0 ± 16.6 17.8 ± 6.4 22.2 ± 7.6		

¹Ergebnisse des KWT-Tests der PANSS (gesamt) im Gruppenvergleich: p=0.2536, ²Ergebnisse der PANSS (Positivskala) im Gruppenvergleich: p=0.7039, ³Ergebnisse der PANSS (Negativskala) im Gruppenvergleich: p=0.2435.

Es erfolgte eine Einteilung nach den Variablen Alter, Geschlecht, Raucherstatus und COMT-Genotyp. Die beiden Stichproben unterschieden sich signifikant im Durchschnittsalter.

Das Durchschnittsalter in der Patientengruppe lag bei 35.6 ± 11.3. Die gesunde Kontrollgruppe hatte ein Durchschnittsalter von 41.0 ± 15.4.

Ein signifikanter Unterschied zeigte sich auch in der Geschlechterverteilung zwischen den Gruppen ($\chi^2=21.713$; $df=1$; $p<0.0001$); bei den Patienten waren 29.1% weiblichen und 70.9% männlichen Geschlechts. In der gesunden Kontrollgruppe waren 48.7% weiblichen und 51.3% männlichen Geschlechts.

Daten zum Raucherstatus lagen von 203 der 237 Patienten und 263 der 308 Kontrollen vor. Es ließen sich signifikante Unterschiede in der Verteilung des Raucherstatus zwischen schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollen beobachten ($\chi^2=66.539$; $df=1$; $p<0.0001$).

Hinsichtlich der Verteilung der COMT-Genotypen ließen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollen beobachten ($\chi^2=20.55$; $df=2$; $p=0.358$). In beiden Stichproben war der heterozygote Genotyp (Val/Met) mit >50% am häufigsten vertreten.

In beiden Stichproben kam ebenfalls der Met/Met-Genotyp mit 28.3% (Patienten) beziehungsweise 27.3% (gesunde Kontrollen) häufiger als der homozygote Genotyp für den Val/Val-Genotyp vor. Der Unterschied war statistisch jedoch nicht signifikant.

145 der 237 Patienten waren zum Untersuchungszeitpunkt unter neuroleptischer Behandlung. Um eine vergleichbare Ebene zu schaffen, wurde deshalb bei der zum Untersuchungszeitpunkt eingenommenen neuroleptischen Tagesdosis die Chlorpromazinäquivalente (CPZÄ) berechnet. Die Chlorpromazinäquivalente wurde als Bezugspunkt gewählt, um Antipsychotika auf einer Dimension anzuordnen, dabei korreliert die neuroleptische Potenz mit dem Ausmaß der D-Blockade (Benkert & Hippus 2009: 176). Anschließend wurde die medizierte Patientengruppe in zwei Untergruppen nach der neuroleptischen Tagesdosis ($CPZ \geq 500$ mg/ $CPZ < 500$ mg) eingeteilt.

21 Patienten waren zum Zeitpunkt der Messung unmediziert. Bei den restlichen 71 Patienten konnten zur aktuellen Medikation keine Daten erhoben werden.

Am Untersuchungstag selbst wurde zur Evaluation klinischer Symptome bei der Patientengruppe die PANSS (eine Skala für den Schweregrad der aktuellen Positiv- und Negativsymptomatik der Schizophrenie) durchgeführt.

Hier zeigte die schizophrene Patientengruppe mit einer Medikation von <500mg hinsichtlich der gesamten Punktzahl im PANSS 74.0 ± 16.6 ; die Patienten mit einer aktuellen neuroleptischen Tagesdosis von ≥ 500 mg kamen auf 79.8 ± 23.0 Punkte im PANSS.

Der Unterschied war statistisch jedoch nicht signifikant (KWT- $\chi^2=10.787$; $df=1$; $p=0.032$).

10.3 Psychometrische Skalen

Es wurden die folgenden psychologischen Skalen verwendet, um die Stichproben zu beschreiben, und klinische Variablen zur Korrelation sowie zur Kontrolle von Gruppenunterschieden zu erhalten: SKID-I und SKID-II und die PANSS, wobei letztere nur in der Patientengruppe durchgeführt wurde.

Das strukturierte klinische Interview Clinical Interview (SKID) ist ein Verfahren zur Diagnostik psychischer Erkrankungen nach DSM-IV (First et al. 2001). Es setzt sich aus zwei Teilen, dem SKID-I und dem SKID-II zusammen.

Dabei ist SKID-I ein reines Fremdbeurteilungsverfahren und dient zur Erfassung psychischer Störungen (Achse I), während SKID-II mit einem binären Fragebogenteil (ja/nein) zur Selbstbeurteilung und einem anschließenden kurzen Interview Persönlichkeitsstörungen erfasst (Achse II). Der SKID-I wurde zur Diagnosestellung der schizophrenen Patienten verwendet. Bei den gesunden Kontrollpersonen wurde der M.I.N.I. (Mini-International Neuropsychiatric Interview, ein 15minütiges kurz strukturiertes diagnostisches Interview) zum Ausschluss von psychischen Störungen bzw. schweren Persönlichkeitsstörungen eingesetzt (Sheehan et al. 1998).

Die Positive and Negative Symptome Scale (PANSS) ist eine Skala zur Fremdbeurteilung psychopathologischer Symptomatik bei schizophrenen Patienten (Kay et al. 1987).

In einem semistrukturierten Interview beurteilt der Untersucher insgesamt 30 Items zu psychopathologischen Symptomen, jeweils auf einer Skala von 1 bis 7 (1 = nicht vorhanden, 2 = fraglich pathologisch, 3 = leicht, 4 = mäßig, 5 = mäßig schwer, 6 = schwer, 7 = extrem). Die 30 Items verteilen sich wie folgt auf drei Subskalen:

(1) Die Skala der Positivsymptome enthält sieben Items zu den Bereichen Wahnideen, formale Denkstörungen, Halluzinationen, Erregung, Größenwahn, Misstrauen, Verfolgungsideen und Feindseligkeit.

(2) Die Skala der Negativsymptome enthält ebenfalls sieben Items. Beurteilt werden die negativen Symptome Affektverflachung, emotionaler Rückzug, mangelnder affektiver Rapport, soziale Passivität und Apathie, Schwierigkeiten beim abstrakten Denken, Mangel an Spontaneität und Flüssigkeit der Sprache, sowie stereotype Gedanken.

(3) Die Skala der Allgemeinen Psychopathologie enthält 16 Items. Erfragt werden Gesundheitssorgen, Angst, Schuldgefühle, Anspannung, Manierismen und unnatürliche Körperhaltung, Depression, motorische Verlangsamung, unkooperatives Verhalten, ungewöhnliche Denkinhalte, Desorientiertheit, mangelnde Aufmerksamkeit, Mangel an Urteilsfähigkeit und Einsicht, Willensschwäche, mangelnde Impulskontrolle, Selbstbezogenheit und aktives soziales Vermeidungsverhalten.

Die PANSS-Berurteilung basiert dabei auf der Empfindlichkeit des Patienten in den letzten sieben Tagen. In der Auswertung ergibt sich ein Gesamtsummenwert (PANSS gesamt) der von 210 bis 30 Punkte variieren kann, sowie einzelne Summenwerte für Positivsymptome (PANSS positiv), Negativsymptome (PANSS negativ), sowie für die allgemeine Psychopathologie (PANSS allgemein).

10.4 Untersuchungsaufbau

Der Studienaufbau kann in drei Einheiten unterteilt werden.

Nach Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien wurde im ersten Studienabschnitt ein EEG abgeleitet, sowie die akustisch evozierte P300 im „Zwei-Stimulusdiskriminationsparadigma“ (engl. „oddball-paradigma“) bei gesunden Probanden und schizophrenen Patienten ausgelöst.

Der zweite Teil bestand aus einer neuropsychologischen Test- und Untersuchungsreihe, die pro Messzeitpunkt etwa eine Stunde dauerte.

Die beiden Untersuchungsabschnitte wurden in der Regel an zwei aufeinander folgenden Tagen durchgeführt, wobei meist nach Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien mit der elektrophysiologischen Messung begonnen wurde.

Die Messzeitpunkte der EEG-Ableitung und der neuropsychologischen Testung waren dabei nicht konstant; wurden aber größtenteils aufgrund der klinischen Tagesstruktur in den Nachmittagsstunden durchgeführt.

Im letzten Studienabschnitt fand die Genotypisierung der zuvor gewonnenen Blutproben statt.

Der Studienablauf gestaltete sich bei allen Teilnehmern gleich:

1. Aufklärung der Probanden/Patienten und Unterzeichnung einer Einverständniserklärung
2. Ausfüllen eines demographischen Fragebogens
3. EEG Ableitung:
 - 3.1. Ruhe EEG 5 min
 - 3.2. Oddball-Paradigma 12 min
4. Neuropsychologische Testung 30 min
5. Blutabnahme

10.5 EEG

10.5.1 EEG-ABLEITUNG

Die EEG-Ableitung wurde im EEG-Labor der Charité am Campus Mitte und im EEG-Labor des St. Hedwig Krankenhauses durchgeführt.

Die Positionierung der 32 Elektroden erfolgte nach dem erweiterten internationalen 10/20-System mit den zusätzlichen Elektroden FC1, FC2, FC5, FC6, T1, T2, CP5, CP6, PO9 und PO10 auf Basis der Easy-Cap® (EEG-Recording Caps and Products GmbH, Breitbrunn, Germany). In Abbildung 10.1 sind die Elektrodenplatzierungen schematisch dargestellt.

Als Referenzelektrode während der Aufnahme diente die Cz-Elektrode, als Erdung eine Elektrode 2 cm rostral der Fz-Elektrode. Die Elektroden A1 und A2 wurden auf dem linken sowie rechten Mastoid befestigt. Eine 1 cm lateral des linken Auges positionierte Elektrode (Lo1) diente zum Ausschluss von störenden Augenbewegungen.

Sämtliche Elektroden wurden so angepasst, dass ihre Impedanz unterhalb von 10 k Ω lag. Horizontale Augenbewegungen wurden durch eine Elektrode am äußeren linken Augenwinkel erfasst. Die Aufnahme des EEG erfolgte mit einem Pentium-III Personal-Computer und dem EEG-System ‚Neuroscan SynAmps Modell 5083‘. Die Abtastrate betrug 500 Hz. Die akustischen Stimuli wurden von einem Pentium-I Personal-Computer mit ‚Creative Labs Soundblaster 16‘-Soundkarte erzeugt und binaural über einen Kopfhörer dem Probanden zugeleitet.

Als Aufnahmeprogramm diente der ‚Brain Vision Datamanager‘ (Version 0.91).

Die EEG-Ableitung fand in einem schalldichten und elektromagnetisch abgeschirmten Raum statt.

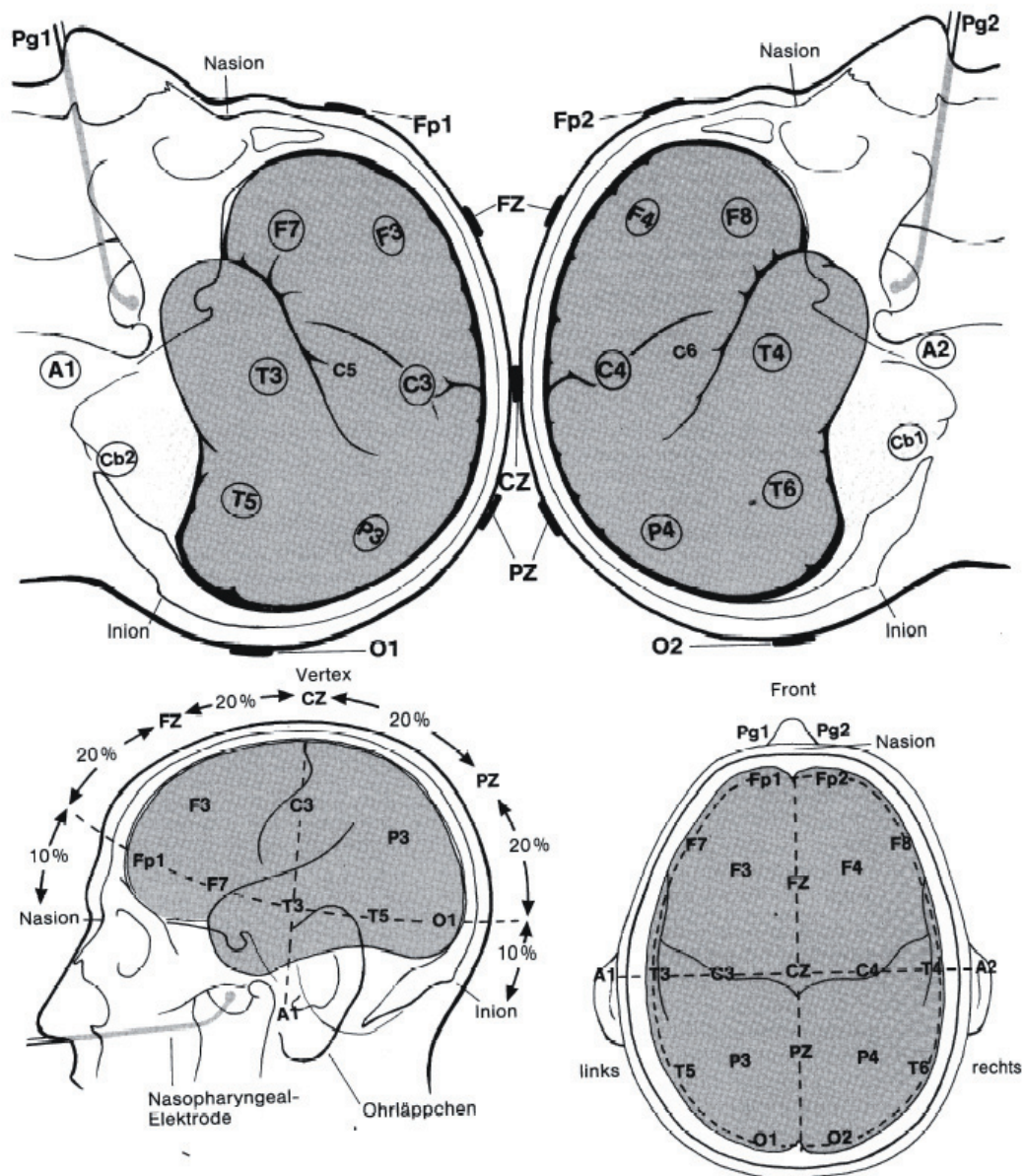


Abbildung 10.1 (aus Jasper 1958): Internationales 10/20-System mit graphischer Darstellung der 10-20-Streckenabschnitte und Elektrodenpositionen.

10.5.2 VERSUCHSDURCHFÜHRUNG

Die Probanden/Patienten nahmen in einem leicht nach hinten reklinierten Stuhl mit einer Kopfstütze Platz und wurden angewiesen, ihre Augen zu schließen, sich zu entspannen aber nicht einzuschlafen. Es erfolgte zuerst eine fünfminütige Ruhemessung durch die eine fehlerhafte Impedanz an den Elektroden, Artefakte und pathologische Veränderungen im EEG ausgeschlossen werden sollten.

10.5.3 P300-PARADIGMA

Die Ableitung der akustisch-evozierten P300-Komponente wurde durch eine einfache Ruhe-EEG-Messung eingeleitet. Nach kurzer Erholungspause und 5 Beispielstimuli begann die Präsentation des auditorischen Oddballparadigmas.

Die für uns relevante Ableitung fand an dritter Stelle in Form eines üblichen auditorischen Oddballparadigmas für 12 min statt. Insgesamt wurden innerhalb von 12 Minuten 230 auditorische Stimuli mit zwei unterschiedlichen Tonhöhen präsentiert.

Dabei wurden in pseudorandomisierter Form häufige Nontargets (175 Doppelklicktöne mit einem Interstimulusintervall von 500 ms, 1 msec Square Waves bei 83 dB) und als Vigilanzkontrolle seltene Targets (55 Sinustöne bei 1000 Hz, 83 dB und 40 ms Dauer einschließlich 10 ms An- und Abfallzeit) über Kopfhörer vorgespielt. Auf letztere mussten die Probanden entsprechend ihrer Händigkeit durch drücken der rechten Maustaste reagieren. Das Interstimulusintervall zwischen Targets und Nontargets betrug 1,5 bis 4,6 sec.

10.5.4 EEG-AUSWERTUNG

Die EEG Rohdaten wurden mit Hilfe des „Vision Analyser“ (Version 1.03.0002) ausgewertet. Hierbei erfolgte eine digitale Filterung im Frequenzbereich von 0,16 bis 30 Hz. Es wurden die mit Hilfe der im linken Augenwinkel platzierten Elektrode ermittelten Augenartefakte in den EEG Aufnahmen automatisch detektiert und ausgesondert.

Außerdem wurden nur beantwortete Targets mit einbezogen. Weiterhin wurde mit Hilfe eines Notch-Filters die Frequenz von 50 Hz herausgefiltert, die durch die Netzfrequenz entsteht. Aus dem bis dahin kontinuierlichen EEG wurden nun 1150 ms lange Segmente herausgeschnitten, welche von 350 ms vor bis 800 ms nach dem auslösenden Reiz reichten. Mit Hilfe einer Baselinekorrektur, bei der der Mittelwert aller Potentiale im Zeitintervall berechnet wurde, konnte eine Nulllinie bestimmt werden. Alle Segmente, bei denen Amplituden von $\pm 100 \mu\text{V}$ vorkamen, wurden ebenfalls aus der Wertung genommen. Schließlich mussten mindestens 30 Zielsegmente verbleiben, um in die Untersuchung mit einzugehen. Die so ermittelten Zielsegmente wurden für alle Elektroden mit Hilfe des Rechners gemittelt.

Die P300 wurde für die Ableitungen Pz, Fz und Cz, welche für die vorliegende Untersuchung relevant sind, ohne Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit unter visueller Kontrolle in einem Zeitfenster von 250 bis 500 ms nach Einspielen der aufgabenrelevanten Targets semi-automatisch bestimmt und hinsichtlich Latenz und Amplitude vermessen. Hinsichtlich der P300-Amplitude diente zur Peakbestimmung der größte Amplitudenausschlag in dem genannten Zeitfenster. Die Peakbestimmung wurde von der Autorin selbständig durchgeführt und von einem erfahrenen Mitarbeiter des Labors gegenkontrolliert.

10.6 DNA-Extraktion

Von allen Probanden wurde Blut venös abgenommen. Die Monovetten enthielten EDTA, um die Gerinnung des gewonnenen Blutes zu verhindern. Die Proben wurden kodiert, um Anonymität zu gewährleisten und bei -80°C gelagert.

Es erfolgte eine Genotypisierung. Die genomische DNS der entnommenen Blutproben wurde mit Standardmethoden extrahiert (Miller et al. 1988). Der (CA) Dinukleotid-Polymorphismus im Intron 2 des DRD2 Rezeptorgens wurde gemäß Protokoll von Hauge et al. (1991) ermittelt. Die Fragmentlängen der PCR-Amplikate wurden mit Hilfe des Programms „GENESCAN“ (Version 2.2) dargestellt. Die Allel-Bestimmung erfolgte mit der GENOTYPER Software (Version 2.0).

10.7 Verwendete statistische Verfahren

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Statistik Softwarepaket SAS 9.2.

Schizophrene Patienten wurden zur Testung der Hypothesen stets mit der gesunden Kontrollgruppe verglichen. Die Daten zur P300-Amplitude wurden zur Hypothesentestung generell einzeln für die Pz-, Fz- und Cz-Elektrode gerechnet.

Es erfolgten weitere statistische Vergleiche zwischen den Untergruppen Raucherstatus (Raucher/Nichtraucher beziehungsweise Raucher/Exraucher/Nieraucher) und den COMT-Genotypen (Val/Val, Val/Met, Met/Met). In der Gruppe der Schizophrenen erfolgte ein weiterer statistischer Vergleich zwischen den Untergruppen bezüglich der aktuellen, neuroleptischen Tagesdosis ($\geq 500\text{mg CPZÄ}$ / $<500\text{mg CPZÄ}$).

Für Mittelwertvergleiche wurde der t-Test und für Häufigkeitsvergleiche der Chi-Quadrat-Test verwendet. Bei nicht gegebener Normalverteilung wurde anstatt des t-Tests der Kruskal-Wallis-Test angewendet. Zur Testung des Einflusses von mehreren festen Faktoren und Kovariaten auf abhängige Variablen wurde eine univariate Varianzanalyse durchgeführt; bei Vorliegen mehrerer abhängiger Variablen eine multivariate Varianzanalyse. Als Korrelationskoeffizient innerhalb der elektrophysiologischen Parameter bzw. mit dem Alter wurde der Pearson-Korrelationskoeffizient verwendet. Die Berechnung der Test-Retest-Reliabilität erfolgte durch Intraklassen-Korrelation. Wenn nicht anders angegeben, erfolgten die Signifikanztestungen 2-seitig. Statistische Signifikanz wurde angenommen bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner 5% ($p < 0,05$), ein statistischer Trend bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner 10% ($p < 0,1$). Die Mittelwerte werden, sofern nicht anders gekennzeichnet, mit nachfolgender Standardabweichung (\pm) angegeben.

11 Ergebnisse

11.1 P300-Amplitude an den Mittellinienelektroden im Gruppenvergleich (Gesunde Kontrollgruppe/ Schizophrene Patienten)

In der univariaten Auswertung der Daten zur P300-Amplitude zeigten sich im Kruskal-Wallis-Test im Gruppenvergleich (Gesunde Kontrollgruppe/ schizophrene Patienten) folgende Ergebnisse:

Amplitude Pz: Hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied (KWT- $\chi^2=33.778$; $df=1$; $p<0.0001$) (siehe Abb. 11.1) der P300-Amplitude an den Mittellinienelektroden (siehe Abb. 11.1).

Amplitude Fz: Auch hier unterschieden sich die gemessenen P300-Amplitudenwerte signifikant zwischen den Gruppen (KWT- $\chi^2=17.084$; $df=1$; $p<0.0001$) (siehe Abb. 11.1).

Amplitude Cz: Hier ergab sich ebenfalls ein signifikanter Gruppenunterschied (KWT- $\chi^2=7.872$; $df=1$; $p=0.005$) (siehe Abb. 11.1).

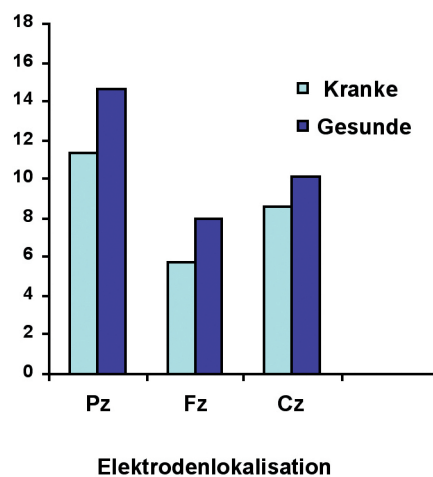


Abbildung 11.1: Mittelwerte für die P300-Amplitude (in μV) bei Pz, Fz und Cz bei schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollen.

Im allgemein linearen Modell mit Gruppenzugehörigkeit, Geschlecht, Alter, Raucherstatus, COMT-Genotyp und die Interaktion COMT*Raucherstatus als unabhängige Einflussfaktoren, zeigte sich ein signifikanter Einfluss der Gruppenzugehörigkeit nur an der Pz-Elektrode ($F=11.28$; $df=1$; $p=0.0009$). An Fz und Cz konnte kein signifikantes Ergebnis erzielt werden (siehe Kapitel 11.4).

11.2 Die Auswirkung des Genotyps (Val/Val, Val/Met, Met/Met) auf die Amplitude der P300-Komponente

Wie Abbildung 11.2 zu entnehmen ist, ergab der Kruskal-Wallis-Test in der univariaten Auswertung für alle drei Elektrodenlokalisationen (Pz, Fz, Cz) signifikante Unterschiede (siehe Tabelle 11.1) in der P300-Amplitude in Abhängigkeit vom Genotyp.

Tabelle 11.1: Mittelwerte (Standardabweichung) für P300-Amplitude (in μV) bei Pz, Fz und Cz in Abhängigkeit vom Genotyp (Val/Val, Val/Met, Met/Met).

Variable	Val/Val-Genotyp (n=98)	Val/Met-Genotyp (n=267)	Met/Met-Genotyp (n=140)	Kruskal-Wallis-Test; Ergebnisse
P300, Peak Pz	13.29 \pm 6.89	14.10 \pm 6.62	11.79 \pm 5.73	KWT- $\chi^2=10.787$; df=2; p=0.0045
P300, Peak Fz	7.67 \pm 5.79	7.72 \pm 7.14	5.52 \pm 5.57	KWT- $\chi^2=11.830$; df=2; p=0.0027
P300, Peak Cz	9.75 \pm 6.00	10.20 \pm 7.07	8.00 \pm 6.21	KWT- $\chi^2=10.276$; df=2; p=0.0059

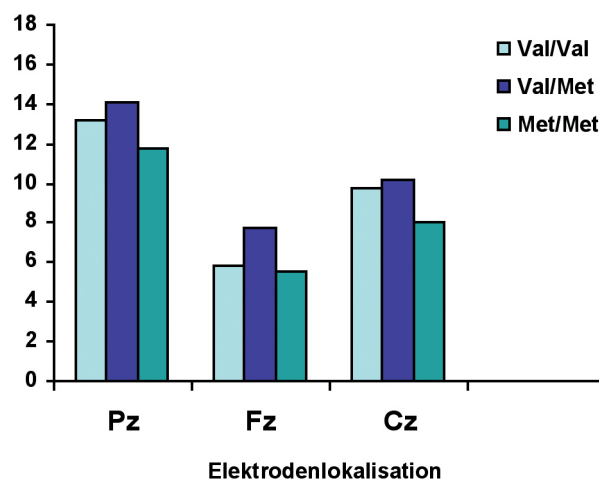


Abbildung 11.2: Mittelwerte für die P300-Amplitude (in μV) bei Pz, Fz und Cz in Abhängigkeit vom COMT-Genotyp (Val/Val, Val/Met, Met/Met).

Betrachtet man den Einfluss des COMT-Genotyps auf die P300-Amplitude in der multivariaten Analyse mit Gruppenzugehörigkeit, Geschlecht, Alter, Raucherstatus, COMT-Genotyp und die Interaktion COMT*Raucherstatus als unabhängige Einflussgrößen, so ließ sich nur an der Fz-Elektrode ein signifikanter Einfluss des COMT-Genotyps auf die P300-Amplitude erkennen ($F=5.44$; $df=2$; $p=0.005$) (vergleiche Kapitel 11.4).

An Pz ($F=1.07$; $df=2$; $p=0.344$) und Cz ($F=2.52$; $d=2$; $p=0.081$) war der Einfluss des Genotyps statistisch nicht signifikant. An der Cz-Elektrode ließ sich aber ein statistischer Trend erkennen.

Träger des heterozygoten Val/Met-Genotyp zeigten im EEG die höchste Amplitude der P300-Komponente. Die kleinste P300-Amplitude wiesen homozygote Träger des Met-Allels auf (siehe Abb. 11.2).

Eine auf die Gruppe der Patienten mit Schizophrenie beschränkte nicht parametrische Varianzanalyse (Kruskal-Wallis-Test) ließ einen signifikanten Effekt des COMT-Genotyps auf die Amplitudenhöhe nur an Fz und Cz erkennen (siehe Tab. 11.2).

An der Pz-Elektrode war der Einfluss des Genotyps statistisch nicht signifikant, zeigte aber einen Trend (<0.100) (siehe Tab. 11.2).

In der univariaten Analyse der gesunden Kontrollgruppe variierte die P300-Amplitude nicht signifikant in Abhängigkeit vom Genotyp (siehe Tab. 11.2).

Die Ergebnisse der gruppenspezifischen Betrachtung des Einflusses des COMT-Genotyps auf die P300-Amplitude sind in Tabelle 11.2 zusammengefasst.

Tabelle 11.2: Mittelwerte (Standardabweichung) für P300-Amplitude (in μV) bei Pz, Fz und Cz im Gruppenvergleich (gesunde Kontrollgruppe/ schizophrene Patienten) in Abhängigkeit zum Genotyp.

Variable	Val/Val Genotyp (gesund)	Val/Met Genotyp (gesund)	Met/Met Genotyp (gesund)	K-W-Test; Ergebnisse	Val/Val Genotyp (krank)	Val/Met Genotyp (krank)	Met/Met Genotyp (krank)	K-W-Test; Ergebnisse
P300, Peak Pz	14.85 (± 7.48)	15.2 (± 6.72)	13.12 (± 5.60)	KWT- $\chi^2=4.67$; $df=2$; $p=0.097$	11.45 (± 5.69)	12.08 (± 5.97)	9.91 (± 5.41)	KWT- $\chi^2=5.510$; $df=2$; $p=0.064$
P300, Peak Fz	7.71 (± 6.15)	8.59 (± 7.56)	6.92 (± 5.83)	KWT- $\chi^2=4.111$; $df=2$; $p=0.128$	7.61 (± 5.41)	6.23 (± 6.10)	3.54 (± 4.53)	KWT- $\chi^2=14.197$; $df=2$; $p=0.0008$
P300, Peak Cz	9.97 (± 6.11)	10.67 (± 7.42)	9.06 (± 6.37)	KWT- $\chi^2=3.292$; $df=2$; $p=0.193$	9.50 (± 5.92)	9.38 (± 6.35)	6.51 (± 5.70)	KWT- $\chi^2=8.559$; $df=2$; $p=0.014$

Zur graphischen Veranschaulichung sind die Ergebnisse zum Einfluss des COMT-Genotyps auf die P300-Amplitude an Pz und Fz im Gruppenvergleich in Abbildung 11.3 und 11.4 dargestellt.

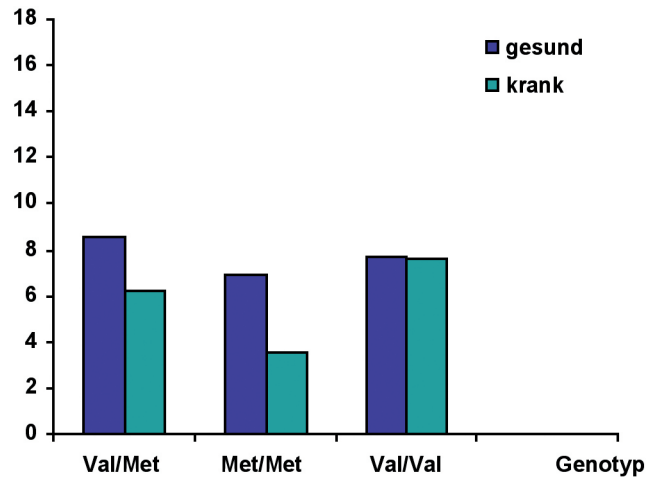


Abbildung 11.3: Mittelwerte der P300-Amplitude (in μV) bei Fz im Gruppenvergleich (gesunde Kontrollgruppe/ kranke Schizophrenie) in Abhängigkeit vom COMT-Genotyp (Val/Val, Val/Met, Met/Met).

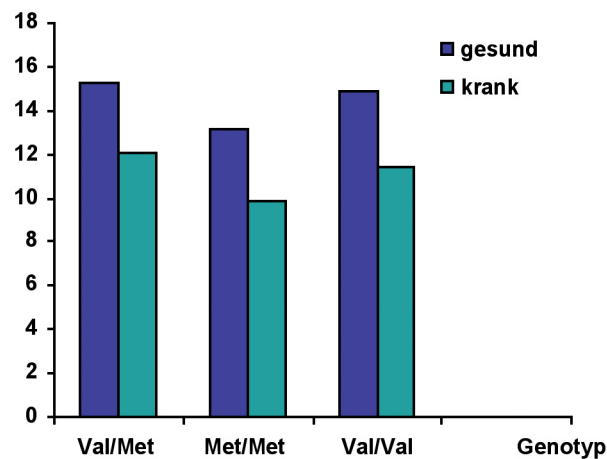


Abbildung 11.4: Mittelwerte der P300-Amplitude (in μV) bei Pz im Gruppenvergleich (gesunde Kontrollgruppe/ kranke Schizophrenie) in Abhängigkeit vom COMT-Genotyp (Val/Val, Val/Met, Met/Met).

11.3 Der Effekt der Interaktion aus COMT-Genotyp (Val/Val, Val/Met, Met/ Met) und Raucherstatus (Raucher/Exraucher/Nieraucher) auf die Amplitude der P300-Komponente

Untersucht wurde im ersten Schritt der Einfluss des Raucherstatus auf die P300-Amplitude.

Dabei wurde der Raucherstatus in zwei unterschiedlichen Ansätzen untersucht. Im ersten Ansatz erfolgte eine Unterteilung der Rauchergruppen in Raucher und Nichtraucher. Aufgrund signifikanter Unterschiede in der P300-Amplitude zwischen Exrauchern und Nierauchern wurde in der daran anschließenden Analyse die Rauchergruppe in die drei Untergruppen Raucher, Exraucher und Nieraucher aufgesplittet.

In der gesamten Stichprobe waren 51.8% Probanden Nichtraucher und 48.2% Raucher.

Die Raucher zeigten im Vergleich zu den Nichtrauchern eine signifikante Amplitudenreduktion an den Mittellinienelektroden im Kruskal-Wallis-Test (siehe Tab. 11.3).

Eine nach Raucherstatus (Raucher/Nichtraucher) aufgeschlüsselte Ergebnisdarstellung der P300-Amplituden ist in Tabelle 11.3 zur besseren Übersicht dargestellt.

Tabelle 11.3: Mittelwerte (Standardabweichung) für P300-Amplitude (in μV) bei Pz, Fz und Cz in Abhängigkeit vom Raucherstatus (Raucher/Nichtraucher).

Variable	Raucher	Nichtraucher	K-W-Test; Ergebnisse
P300, Peak an Pz	11.99 (\pm 5.87)	14.74 (\pm 6.31)	KWT- $\chi^2=23.420$; df=1; $p<0.0001$
P300, Peak an Fz	5.97 (\pm 6.32)	8.34 (\pm 6.70)	KWT- $\chi^2=13.943$; df=1; $p=0.0002$
P300, Peak an Cz	8.36 (\pm 6.29)	10.87 (\pm 6.78)	KWT- $\chi^2=17.799$; df=1; $p<0.0001$

Die erweiterte Aufsplittung des Raucherstatus in Raucher, Exraucher und Nieraucher kam in der Varianzanalyse zu ähnlichen Ergebnissen.

In der gesamten Stichprobe waren 35.2% Nieraucher, 16.1% Exraucher und 48.7% Raucher.

Wie der Abbildung 11.5 zu entnehmen ist, ergab der Kruskal-Wallis-Test für alle drei Elektrodenlokalisationen signifikante Unterschiede in der P300-Amplitude in Abhängigkeit vom Raucherstatus (siehe Tab. 11.4).

Tabelle 11.4: Mittelwerte (Standardabweichung) für P300-Amplitude (in μV) bei Pz, Fz und Cz in Abhängigkeit vom Raucherstatus (Raucher/Exraucher/Nieraucher).

Variable	Raucher	Exraucher	Nieraucher	K-W-Test; Ergebnisse
P300, Peak an Pz	11.99 (\pm 5.87)	12.83 (\pm 5.33)	15.64 (\pm 6.56)	KWT- $\chi^2=31.632$; $df=2$; $p<0.0001$
P300, Peak an Fz	5.97 (\pm 6.32)	6.63 (\pm 6.54)	9.07 (\pm 6.71)	KWT- $\chi^2=18.563$; $df=2$; $p<0.0001$
P300, Peak an Cz	8.36 (\pm 6.29)	8.72 (\pm 6.95)	11.83 (\pm 6.53)	KWT- $\chi^2=26.208$; $df=2$; $p<0.0001$

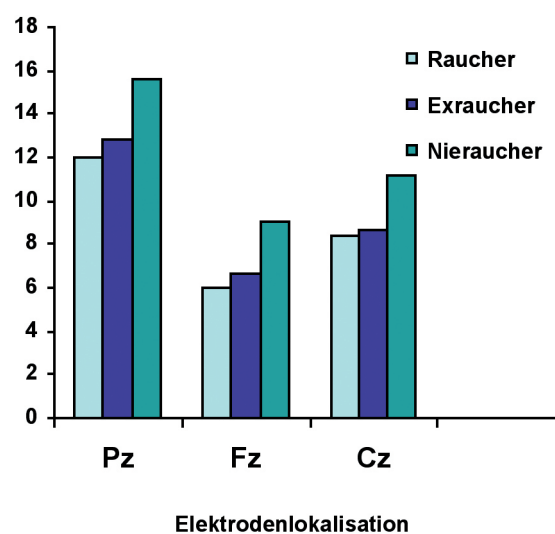


Abbildung 11.5: Mittelwerte für die P300-Amplitude (in μV) bei Pz, Fz und Cz in Abhängigkeit vom Raucherstatus (Raucher/Exraucher/Nieraucher).

Ebenfalls in Abbildung 11.5 ersichtlich, zeigten die Ex-Raucher im Vergleich zu den Nierauchern auch eine deutliche Amplitudenreduktion an allen drei Elektrodenlokalisationen (Pz, Fz, Cz).

Eine auf die Gruppe der Patienten mit Schizophrenie beschränkte parametrische Varianzanalyse (Kruskal-Wallis-Test) zeigte nur an der Fz- und Cz-Elektrode einen signifikanten Einfluss des Raucherstatus auf die P300-Amplitude. An der Pz-Elektrode ließ sich hingegen nur ein statistischer Trend (<0.100) erkennen (siehe Tab. 11.5). In der univariaten Analyse der Kontrollgruppe variierte die P300-Amplitude in Abhängigkeit vom Raucherstatus signifikant an der Cz- und Pz-Elektrode. An der Fz-Elektrode ist der Einfluss des Raucherstatus hingegen nicht signifikant (siehe Tab. 11.5).

Die Ergebnisse der gruppenspezifischen Betrachtung des Einflusses des Raucherstatus (Raucher/Nieraucher) auf die P300-Amplitude sind in Tabelle 11.5 dargestellt.

Tabelle 11.5: Mittelwerte (Standardabweichung) für P300-Amplitude (in μV) bei Pz, Fz und Cz in Abhängigkeit vom Raucherstatus (Raucher/Nichtraucher) und Erkrankung (gesunde Kontrollgruppe/ schizophrene Patienten).

Variable	Kranke Raucher	Kranke Nichtraucher	K-W-Test, Ergebnisse	Gesunde Raucher	Gesunde Nichtraucher	K-W-Test, Ergebnisse
P300, Peak Pz	11.04 (\pm 5.53)	12.86 (\pm 6.21)	KWT- χ^2 t=3.355; df=1; p=0.0670	3.44 (\pm 6.12)	15.29 (\pm 6.24)	KWT- χ^2 t=4.899; df=1; p=0.027
P300, Peak Fz	5.38 (\pm 5.51)	7.18 (\pm 5.86)	KWT- χ^2 t=4.202; df=1; p=0.040	6.87 (\pm 7.13)	8.69 (\pm 6.91)	KWT- χ^2 t=2.227; df=1; p=0.136
P300, Peak Cz	8.16 (\pm 5.96)	10.8 (\pm 6.05)	KWT- χ^2 t=7.647; df=1; p=0.006	8.67 (\pm 6.78)	10.89 (\pm 6.99)	KWT- χ^2 t=5.705; df=1; p=0.017

Ergänzend wurde der Einfluss der Zigarettenpackungsjahre (Definition: Die Zahl der täglich konsumierten Zigarettenpackungen (Inhalt ca. 20 Stück) wird mit der Zahl der Raucherjahre multipliziert.) betrachtet: Die Anzahl der Packungsjahre korreliert in der Gesamtgruppe bei nicht parametrischer Testung nach Spearman negativ mit der P300-Amplitude, das heißt, je mehr Packungsjahre desto ausgeprägter die Amplitudenreduktion (Pz: $r_s=-0.281$; $p<0.0001$, Fz: $r_s=-0.116$; $p=0.019$, Cz: $r_s=-0.218$; $p<0.0001$).

Im allgemein linearen Modell mit Gruppenzugehörigkeit, Geschlecht, Alter, Raucherstatus, COMT-Genotyp und der Interaktion aus COMT*Raucherstatus als unabhängige Einflussfaktoren zeigte sich ein signifikanter Effekt des Raucherstatus an allen drei Elektrodenpositionen (Pz: $F=8.14$; $df=2$; $p=0.0003$, Fz: $F=3.85$; $df=2$; $p=0.022$, Cz: $F=8.90$; $df=2$; $p=0.0002$) (vergleiche Kap. 11.4).

Im allgemeinen linearen Modell ohne Gruppenzugehörigkeit, aber für Geschlecht, Alter, Raucherstatus, COMT-Genotyp und der Interaktion aus COMT*Raucherstatus als unabhängige Einflussfaktoren zeigte sich in der Gruppe der schizophrenen Patienten kein signifikanter Einfluss des Rauchstatus auf die P300-Amplitude. In der gesunden Kontrollgruppe ließ sich für die Pz- und Cz-Elektrode ein signifikanter Effekt nachweisen (vergleiche Kap. 11.4).

Im Chi-Quadrat-Test zeigte sich zwischen dem COMT-Genotyp und dem Raucherstatus in den beiden Kategorien Raucher und Nichtraucher kein signifikanter Zusammenhang ($\chi^2=1.891$; $df=2$; $p=0.388$).

Auch die univariate Betrachtung des Zusammenhangs zwischen COMT-Genotyp und Raucherstatus in den Kategorien (Raucher/Exraucher/Nieraucher) war statistisch gesehen nicht signifikant ($\chi^2=4.275$; $df=4$; $p=0.370$).

Es folgte eine Varianzanalyse zum Einfluss der Wechselwirkung aus COMT-Genotyp und Raucherstatus auf die P300-Amplitude.

An allen drei Elektroden zeigte sich, dass Genotyp und der Raucherstatus einzeln betrachtet einen signifikanten Effekt auf die Höhe der P300-Amplitude haben (siehe vorherige Ergebnisse); die P300-Amplitude jedoch nicht signifikant in Abhängigkeit von der Interaktion (COMT-Genotyp*-Rauchstatus) variierte (Pz: $F=0.94$; $df=4$; $p=0.440$, Fz: $F=0.64$; $df=4$; $p=0.631$, Cz: $F=0.31$; $df=4$; $p=0.869$).

In der anschließenden Varianzanalyse wurde der Effekt vom Raucherstatus, COMT-Polymorphismus und dessen Wechselwirkung auf die P300-Amplitude getrennt für schizophrene Patienten und gesunde Kontrollen analysiert.

Zunächst stellt sich die Interaktion aus COMT-Genotyp und Raucherstatus ohne Betrachtung der P300-Amplitude nicht signifikant dar (Gesunde Kontrollgruppe: $F=2.556$; $df=4$; $p=0.635$, Gruppe der Schizophrenen: $F=3.096$; $df=4$; $p=0.542$).

Für beide Gruppen zeigte sich keine signifikante Wechselwirkung zwischen COMT-Genotyp und dem Raucherstatus und der P300-Amplitude an Pz und Cz (Gesunde Kontrollgruppe: Pz: $F=0.54$; $df=252,8$; $p=0.706$, Cz: $F=1.13$; $df=252,8$; $p=0.341$; Gruppe der Schizophrenen: Pz: $F=1.75$; $df=171,8$; $p=0.140$, Cz: $F=0.77$; $df=171,8$; $p=0.544$).

An der Fz-Elektrode zeigten sich unterschiedliche Ergebnisse für die beiden Gruppen.

In der Gruppe der Schizophrenen konnte ebenfalls keine signifikante Interaktion von Genotyp und Raucherstatus nachgewiesen werden (Fz: $F=1.05$; $df=171,8$; $p=0.382$).

In der gesunden Kontrollgruppe wurde hingegen ein signifikanter Einfluss der Interaktion COMT-Genotyp*Rauchstatus auf die P300-Amplitude nur knapp verfehlt (Fz: $F=2.17$; $df=252,8$; $p=0.073$).

Die Ergebnisse der gruppenspezifischen Betrachtung des Einflusses der Interaktion COMT-Genotyp*Rauchstatus auf die P300-Amplitude an der Fz-Elektrode sind in Tabelle 11.6 aufgeführt.

Tabelle 11.6: Medianwerte für P300-Amplitude (in μV) bei Fz in Abhängigkeit von der Interaktion zwischen COMT-Genotyp und Raucherstatus bei der gesunden Kontrollgruppe.

COMT-Genotyp/ Raucher-status	met/met* Nie- raucher	met/met* Ex- raucher	met/met* Raucher	val/met* Nie- raucher	val/met* Ex- raucher	val/met* Raucher	val/val* Nie- raucher	val/val* Ex- raucher	val/val* Raucher	Signifikanz
P300, Peak Fz	7.887	5.263	8.649	9.848	6.704	7.751	10.864	9.888	4.969	$p=0.073$

Betrachtet man abschließend den Effekt der Interaktion Gruppenzugehörigkeit*Rauchstatus auf die P300-Amplitude in der multivariaten Analyse mit Gruppenzugehörigkeit, Geschlecht, Alter, Raucherstatus und COMT-Genotyp als unabhängige Einflussgrößen ließ sich an keiner der Mittel-linienelektroden ein signifikanter Einfluss der Interaktion erkennen (siehe Kapitel 11.4). Auch ein statistischer Trend war hier an der Fz-Elektrode nicht mehr gegeben ($p>0.100$).

11.4 Betrachtung der Variablen Gruppenzugehörigkeit, Alter, Geschlecht, Raucherstatus, COMT-Genotyp und der Interaktion aus COMT-Genotyp*Raucherstatus in der multivariaten Analyse

Es erfolgte zunächst eine multivariate Analyse mit Gruppenzugehörigkeit, Alter, Geschlecht, Raucherstatus, COMT-Genotyp und der Interaktion COMT*Raucherstatus als unabhängige Einflussgrößen. Das Modell war für die drei Mittellinienelektroden signifikant.

An der Pz-Elektrode ($F=12.30$; $df=11,429$; $p<0.0001$) ergab sich für die Variablen Gruppenzugehörigkeit, Alter, Geschlecht und Raucherstatus ein signifikanter Einfluss auf die P300-Amplitude. Es konnte hingegen keine signifikante Korrelation bezogen auf den COMT-Genotyp und der der Interaktion COMT*Raucherstatus gefunden werden (siehe Tabelle 11.7).

Neben dem signifikanten Einfluss von Geschlecht, Alter und Raucherstatus zeigte sich an der Fz-Elektrode ($F=5.58$; $df=11,29$; $p<0.0001$) ebenfalls ein signifikanter Wechselwirkungseffekt für den COMT-Genotyp (siehe Tabelle 11.7).

Kein signifikanter Zusammenhang konnte für die Gruppenzugehörigkeit und die Interaktion aus COMT*Raucherstatus gefunden werden.

An der Cz-Elektrode ($F=4.13$; $df=11,429$; $p<0.0001$) hatten hingegen nur die Variablen Geschlecht und Raucherstatus einen signifikanten Einfluss auf die P300-Amplitude (siehe Tabelle 11.7).

Die Ergebnisse sind in Tabelle 11.7 zusammengefasst dargestellt.

Tabelle 11.7: Ergebnisse der Analyse mit einem allgemeinen linearen Modell bei mehreren unabhängigen Variablen mit ihrem Einfluss auf die P300-Amplitude bei der Gesamtgruppe; statistische Signifikanz bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner 5%.

Variable	Fz-Elektrode	Pz-Elektrode	Cz-Elektrode
Gruppe	$F=2.01$; $df=1$; $p=0.1570$	$F=11.28$; $df=1$; $p<0.0009$	$F=0.00$; $df=1$; $p=0.998$
Alter	$F=15.5$; $df=1$; $p<0.0001$	$F=28.92$; $df=1$; $p<0.0001$	$F=1.90$; $df=1$; $p=0.169$
Geschlecht	$F=4.43$; $df=1$; $p=0.036$	$F=37.27$; $df=1$; $p<0.0001$	$F=6.72$; $df=1$; $p=0.009$
Raucherstatus	$F=3.85$; $df=2$; $p=0.022$	$F=8.14$; $df=2$; $p=0.0003$	$F=8.90$; $df=2$; $p=0.0002$
COMT-Genotyp	$F=5.44$; $df=2$; $p=0.005$	$F=1.07$; $d=2$; $p=0.344$	$F=2.52$; $df=2$; $p=0.081$
Interaktion COMT*Rauchstatus	$F=0.84$; $df=4$; $p=0.503$	$F=1.57$; $df=2$; $p=0.180$	$F=0.32$; $df=4$; $p=0.865$

Daran anschließend erfolgte jeweils eine multivariate Analyse mit den oben genannten Einflussgrößen getrennt für schizophrene Patienten und gesunde Kontrollen.

Auch hier war das Modell signifikant (In der schizophrenen Patientengruppe: An Pz: $F=3.31$; $df=10,169$; $p=0.0006$, an Fz: $F=3.67$; $df=10,169$; $p=0.0002$, an Cz: $F=2.49$; $df=10,169$; $p=0.0113$; in der gesunden Kontrollgruppe: an Pz: $F=8.28$; $df=10,250$; $p<0.0001$, an Fz: $F=3.19$; $df=10,250$; $p=0.0007$, an Cz: $F=3.08$; $df=10,250$; $p=0.001$).

Die Ergebnisse der gruppenspezifischen Betrachtung des Einflusses mehrerer unabhängiger Variablen auf die P300-Amplitude sind in Tabelle 11.8 zur besseren Übersicht dargestellt.

Tabelle 11.8: Ergebnisse der Analyse mit einem allgemeinen linearen Modell bei mehreren unabhängigen Variablen mit ihrem Einfluss auf die P300-Amplitude in der gesunden Kontrollgruppe und in der schizophrenen Patientengruppe; statistische Signifikanz bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner 5%.

Elektroden Lokalisation	Gesunde Kontrollgruppe			Schizophrene Patientengruppe		
	Pz	Fz	Cz	Pz	Fz	Cz
Alter	$F=29.76$; $df=1$; $p<0.0001$	$F=9.51$; $df=1$; $p=0.002$	$F=2.78$; $df=1$; $p=0.097$	$F=2.99$; $df=1$; $p=0.086$	$F=2.84$; $df=1$; $p=0.094$	$F=0.02$; $df=1$; $p=0.897$
Geschlecht	$F=15.69$; $df=1$; $p<0.0001$	$F=0.98$; $df=1$; $p=0.323$	$F=2.27$; $df=1$; $p=0.134$	$F=15.75$; $df=1$; $p<0.0001$	$F=6.97$; $df=1$; $p=0.009$	$F=4.31$; $df=1$; $p=0.039$
Raucherstatus	$F=7.38$; $df=2$; $p=0.0008$	$F=2.50$; $df=2$; $p=0.084$	$F=5.10$; $df=2$; $p=0.007$	$F=1.81$; $df=1$; $p=0.167$	$F=0.60$; $df=2$; $p=0.551$	$F=2.93$; $df=2$; $p=0.056$
COMT-Genotyp	$F=1.35$; $df=2$; $p=0.262$	$F=1.07$; $df=2$; $p=0.343$	$F=0.70$; $df=2$; $p=0.498$	$F=0.54$; $df=2$; $p=0.586$	$F=2.81$; $df=2$; $p=0.063$	$F=0.98$; $df=2$; $p=0.378$
Interaktion COMT* Rauchstatus	$F=0.75$; $df=4$; $p=0.560$	$F=1.94$; $df=4$; $p=0.104$	$F=1.14$; $df=4$; $p=0.339$	$F=2.06$; $df=4$; $p=0.088$	$F=1.40$; $df=4$; $p=0.235$	$F=1.06$; $df=4$; $p=0.379$

11.5 Der Zusammenhang zwischen Genotyp und Gruppenzuordnung

Hinsichtlich der Häufigkeitsverteilung der COMT-Genotypen innerhalb der beiden Stichproben (schizophrene Patienten/ gesunde Kontrollgruppe) ließen sich keine signifikanten Unterschiede im Chi-Quadrat-Test erkennen ($\chi^2=20.55$; $df=2$; $p=0.358$).

In beiden Stichproben war der heterozygote Genotyp (Val/Met) mit >50% am häufigsten vertreten.

In beiden Stichproben kam ebenfalls der Met/Met-Genotyp mit 28.3% (Patienten) beziehungsweise 27.3% (gesunde Kontrollen) häufiger als der homozygote Genotyp für das Val/Val-Allel vor.

11.6 Der Effekt von Nikotin auf die P300-Amplitude bei schizophrenen Patienten

Die Häufigkeitsverteilung nach Raucherstatus bezogen auf die gesunde Kontrollgruppe und die schizophrenen Patientengruppe zeigt im Likelihood-Chi-Quadrat-Test signifikante Unterschiede ($\chi^2=67.676$; $p<0.001$).

In Abbildung 11.6 werden die Gruppenunterschiede noch einmal graphisch veranschaulicht.

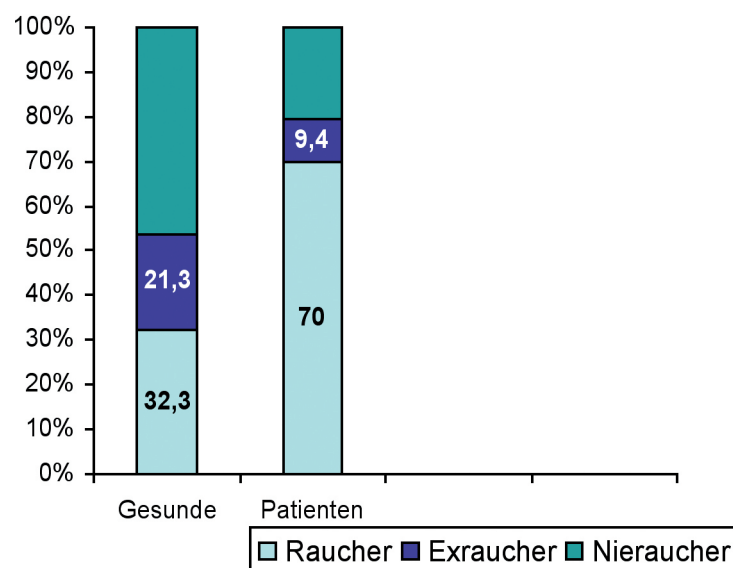


Abbildung 11.6: Verteilung des Raucherstatus der gesunden Kontrollgruppe und den schizophrenen Patienten.

Eine auf die Gruppe der Patienten mit Schizophrenie beschränkte, nicht parametrische Varianzanalyse (Kruskal-Wallis-Test) zeigte, dass Patienten mit chronischem Nikotinkonsum im Vergleich zu Patienten ohne Nikotinkonsum eine signifikant kleinere P300-Amplitude an Fz und Cz aufwiesen. An der Pz-Elektrode ließ sich nur ein statistischer Trend erkennen (vergleiche Kap. 11.3).

In der anschließenden Varianzanalyse wurde die gesunde Kontrollgruppe ebenfalls in Raucher und Nichtraucher eingeteilt; die entsprechenden Amplituden der P300-Komponente wurden bestimmt.

Wie Abbildung 11.7 zu entnehmen ist, ergab der Kruskal-Wallis-Test für die Cz- und Pz-Elektrode signifikante Unterschiede in der P300-Amplitude zwischen den Rauchern und Nichtrauchern.

An der Fz-Elektrode war der Einfluss des Raucherstatus in der gesunden Kontrollgruppe hingegen nicht signifikant (vergleiche Kap. 11.4).

Im Anschluss wurden die P300-Amplituden von gesunden und kranken Rauchern miteinander verglichen.

An der Pz- und Fz-Elektrode zeigte sich ein signifikanter Unterschied für die P300-Amplitude (Pz: $KWT-\chi^2_{(1)}=8.085$; $p=0.005$, Fz: $KWT-\chi^2_{(1)}=5.425$; $p=0.019$).

Kein signifikanter Effekt zeichnete sich hingegen an der Cz-Elektrode ab ($KWT-\chi^2=0.852$; $p=0.356$).

Im letzten Schritt wurden dann die Amplitudenhöhen von den gesunden und kranken Nichtrauchern im Kruskal-Wallis-Test miteinander verglichen.

An der Pz-Elektrode ließ sich eine signifikante Variation der P300-Amplitude in Abhängigkeit von der Erkrankung beobachten ($KWT-\chi^2_{(1)}=6.826$; $p=0.009$).

An der Fz- und Cz-Elektrode ließ sich hingegen kein signifikanter Unterschied zwischen den gesunden und kranken Nichtrauchern nachweisen (Fz: $KWT-\chi^2_{(1)}=2.422$; $p=0.119$, Cz: $KWT-\chi^2_{(1)}=0.037$; $p=0.848$).

In Abbildung 11.7 sind die P300-Amplitudenunterschiede getrennt für die einzelnen Elektrodenlokalisationen noch einmal veranschaulicht; hier wird deutlich, dass die gesunden Nichtraucher die höchste Amplitude und kranke Raucher die kleinste Amplitude haben.

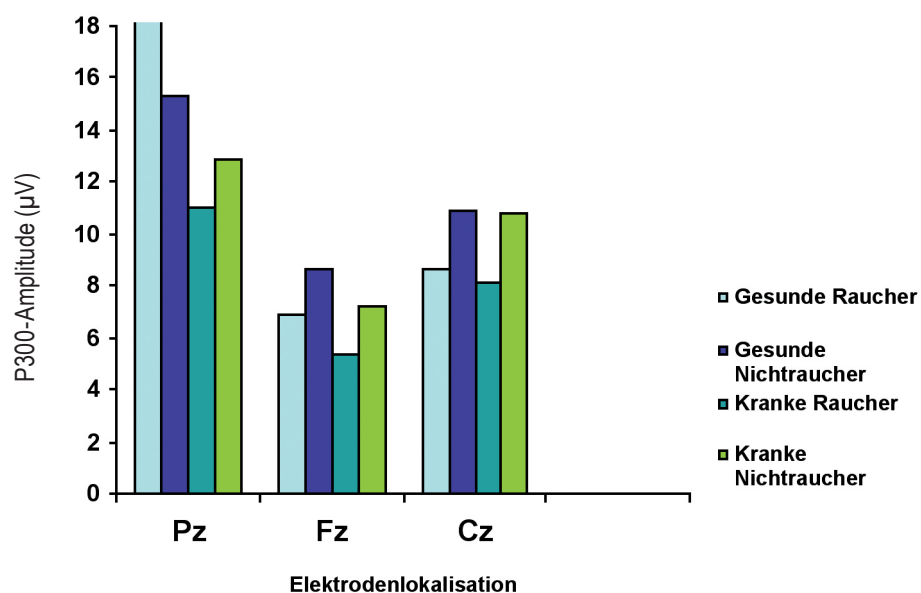


Abbildung 11.7: Mittelwerte für die P300-Amplitude (in μV) in Abhängigkeit vom Raucherstatus (Raucher/Exraucher/Nieraucher) und Erkrankung (gesunde Kontrollgruppe/ schizophrene Patienten).

11.7 Der Einfluss der aktuellen neuroleptischen Medikation auf die akustisch evozierte Amplitude der P300-Komponente

Die hierfür untersuchte Stichprobe bestand aus 166 an Schizophrenie erkrankten Patienten, zu 72 Patienten konnte zum Untersuchungszeitpunkt keine Angabe bezüglich der aktuellen Medikation gemacht werden.

Eine Übersicht über die zum Untersuchungszeitpunkt eingenommene medikamentöse Tagesdosis ist in Tabelle 11.9 dargestellt.

Die Gruppe der medizierten Patienten wurde in zwei Untergruppen nach Höhe der aktuellen Tagesdosis ihrer neuroleptischen Medikation (Gruppe 1: Chlorpromazinäquivalente <500 mg, Gruppe 2: Chlorpromazinäquivalente \geq 500 mg) eingeteilt.

113 (68.07%) der Stichprobe nahmen zum Untersuchungszeitpunkt eine Tagesdosis von <500 mg der Chlorpromazinäquivalente ein, 53 (31.93%) nahmen \geq 500 mg ein; zur erst genannten Gruppe wurden auch die Patienten gezählt, die zum Zeitpunkt der Untersuchung unmediziert waren (21 Patienten, 12.65%).

CPZ-Äquivalente <500 mg		CPZ-Äquivalente >500 mg	
mg	Patienten Anzahl; in %	mg	Patienten Anzahl; in %
0	21; 12.65	500	13; 7.83
50	1; 0.60	550	4; 2.41
60	1; 0.60	600	11; 6.63
80	2; 1.20	700	3; 1.81
100	8; 4.82	750	2; 1.20
120	3; 1.81	800	7; 4.22
150	4; 2.41	900	1; 0.60
160	6; 3.61	980	1; 0.60
175	1; 0.60	1100	1; 0.60
180	2; 1.20	1150	1; 0.60
200	22; 13.25	1200	2; 1.20
240	3; 1.81	1300	2; 1.20
250	3; 1.81	1400	1; 0.60
330	1; 0.60	1500	1; 0.60
350	1; 0.60	1600	2; 1.20
400	13; 7.83	2000	1; 0.60

Tabelle 11.9: Zum Untersuchungszeitpunkt eingenommene neuroleptische Tagesdosis (in mg) in der Patientengruppe.

Es ergaben sich signifikante Unterschiede der P300-Amplituden der Fz-Elektrode in Abhängigkeit von der Gruppe im Kruskal-Wallis-Test ($KWT-\chi^2=4.592$ (1)=0.032). An der Pz- und Cz-Elektrode fand sich hingegen kein signifikanter Zusammenhang (Pz: $KWT-\chi^2=0.883$ (1)=0.347, Cz: $KWT-\chi^2=0.625$ (1)=0.429).

Die Gruppe der Patienten mit einer täglichen Chlorpromazinäquivalenteinnahme von <500 mg wiesen dabei einen Mittelwert der P300-Amplitude an Fz von 6.65 μV auf; bei der Patientengruppe von ≥ 500 mg konnte ein Mittelwert der P300-Amplitude von 4.39 μV ermittelt werden (Differenz an Fz: 2.27).

Die gruppenspezifischen Ergebnisse zur aktuellen neuroleptischen Tagesdosis und der P300-Amplitude sind in Abbildung 11.8 in einem Streudiagramm graphisch veranschaulicht.

Der Einfluss neuroleptischer Medikation (in CPZ) auf die P300-Amplitude

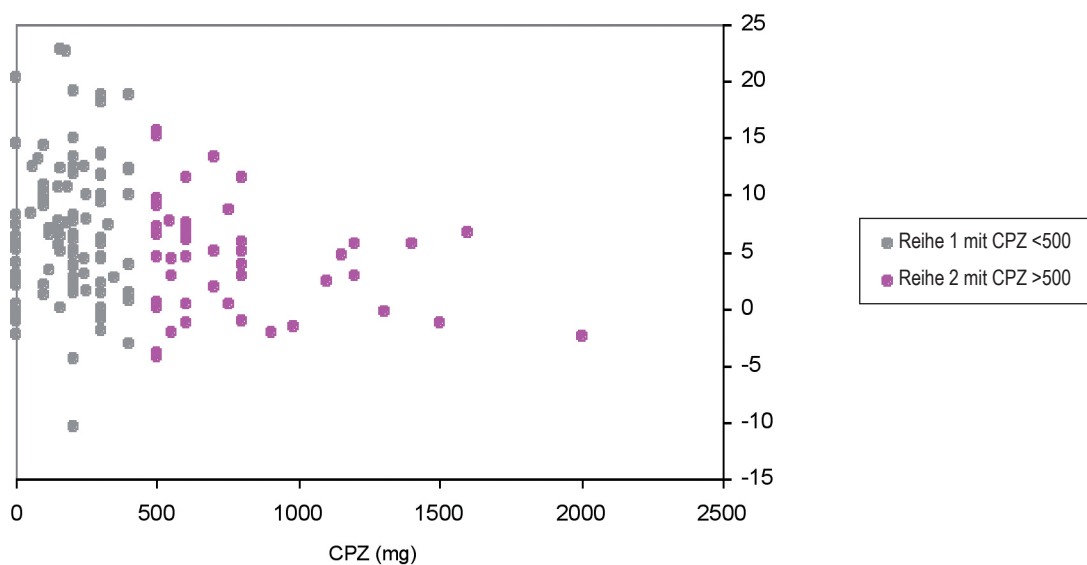


Abbildung 11.8: Streudiagramm der Messwerte für die P300 Amplitude (in μV) bei Fz in Abhängigkeit zur aktuellen Neuroleptikaeinnahme (hier in die Chlorpromazinäquivalente (CPZ) umgerechnet).

Im Anschluss wurde der Einfluss präfrontaler-kognitiver Dysfunktionen (objektiviert durch die PANSS) auf die P300-Amplitude untersucht.

Im Kruskal-Wallis-Test konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen den erzielten Ergebnissen im PANSS und den beiden Patientengruppen (eingeteilt nach der Chlorpromazin-Tagesdosis) nachgewiesen werden ($KWT-\chi^2=1.303$ (1)=0.354).

Auch in der Unterteilung des PANSS in die Subgruppen Positiv-, Negativ- und allgemeiner Symptomatik war kein signifikanter Unterschied nachweisbar (PANSSPOS: KWT- $\chi^2=0.144$ (1)=0.704, PANSSNEG: KWT- $\chi^2=1.360$ (1)=0.244, PANSSALL: KWT- $\chi^2=1.439$ (1)=0.230).

12 Diskussion

In einer Vielzahl von Studien konnte die Annahme einer präfrontalen dopaminergen Dysfunktion als zentrales Modell in der Pathogenese der Schizophrenie bestätigt werden. Störungen präfrontaler Aktivierbarkeit einhergehend mit kognitiven Defiziten im Bereich des Arbeitsgedächtnisses gelten dabei als ein Kerndefizit der Schizophrenie.

Auch die vorliegende Studie soll einen Beitrag zum besseren Verständnis präfrontaler dopaminergischer Dysfunktion und deren Auswirkung auf Arbeitsgedächtnisfunktionen leisten. Schizophrene Patienten und die gesunde Kontrollgruppe nahmen an einem oddball-Paradigma teil, dabei wurden elektrophysiologische Daten zur akustisch evozierten P300-Amplitude erhoben. Da die Funktion des präfrontalen Kortex von unterschiedlichen Faktoren beeinflusst wird, wurden im zweiten Teil der Arbeit die Auswirkung dopaminergischer Genetik, des Rauchstatus und neuroleptischer Medikation auf den präfrontalen Kortex näher betrachtet.

12.1 Hypothese 1: Die P300-Amplitude an den Mittellinienelektroden im Gruppenvergleich

Bei schizophrenen Patienten ist die P300-Amplitudenreduktion an den Mittellinien-Elektroden eines der am häufigsten replizierten Befunde (vgl. Meta-Analysen von Jeon und Polich 2003; Bramon et al. 2004; Gallinat et al. 2001, 2004) und ist schon früh im Krankheitsverlauf zu beobachten (Ersterkrankten-Studien: Salisbury et al. 1998; Brown et al. 2002; Wang et al. 2003). Bei gesunden erstgradigen Angehörigen schizophrener Patienten wurden ebenfalls in der überwiegenden Mehrzahl der Untersuchungen Amplitudenreduktionen an den Mittellinienelektroden gefunden (Saitoh et al. 1984; Kidogami et al. 1992 (an Cz und Pz); Frangou et al. 1997 (an Fz und Pz); D'Amato et al. 1999 (an Fz, Cz und Pz); Kimble et al. 2000; Turetsky et al. 1998 (nur an Fz)).

Auch in der hier vorliegenden Arbeit zeigen schizophrene Patienten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe ohne Berücksichtigung weiterer Einflussfaktoren eine deutlich kleinere P300-Amplitude an den Mittellinienelektroden. Die Ergebnisse sprechen dafür, dass sich die P300-Mittellinien-Ampli-

tudenreduktion als Vulnerabilitätsmarker für die schizophrene Erkrankung eignet, beziehungsweise als ein prämorbid vorhandenes Trait gesehen werden kann (Gallinat et al. 2001; Jeon & Polich 2003).

Betrachtet man den Einfluss der Gruppenzugehörigkeit im allgemeinen linearen Modell mit Alter, Geschlecht, Raucherstatus, COMT-Genotyp und der Interaktion COMT*Raucherstatus als weitere unabhängige Einflussgrößen, bestätigt sich nur an der Pz-Elektrode ein signifikanter Einfluss. Auch dieses Ergebnis steht im Einklang mit aktuellen Forschungsergebnissen; anders als die an den frontalen Elektroden häufig inkonsistent verminderte P300-Amplitude, zeigt sich an Pz eine beständig verminderte P300-Amplitude bei schizophrenen Patienten (Gallinat et al. 2001, 2004). Dieses Ergebnis könnte die These bestätigen, dass das Frontalhirn wichtige Generatoren der P300 enthält (Baudena et al. 1995; Halgren et al. 1995) und deshalb hier andere Einflüsse wie in Kapitel 12.2 diskutiert im Vordergrund stehen.

Darüber hinaus reflektiert die P300-Amplitude fundamentale kognitive Prozesse, die vor allem Leistungen des Arbeitsgedächtnisses aber auch Aufmerksamkeitsprozesse einbeziehen (Gallinat et al. 2001; Kramer & Strayer 1988; Donchin & Coles 1988). Sowohl Defizite im Bereich des Arbeitsgedächtnisses, aber auch Aufmerksamkeit und Vigilanz und weitere kognitive Einbußen gelten mittlerweile als Kerndefizite der Schizophrenie (Goldman-Rakic 1995; Heaton et al. 2001; Silver et al. 2003; Green et al. 2000). Interpretiert man die Ergebnisse vor diesem Hintergrund, kann die defiziente P300-Amplitude nicht nur als einer der Schizophrenieerkrankung primär zugrunde liegender Vulnerabilitätsmarker betrachtet, sondern insbesondere auch als ein Ausdruck kognitiver Dysfunktionen gesehen werden (Callicott et al. 2003; Silver et al. 2003; Daban et al. 2005).

Dies spiegelt sich auch in der genetischen Hochrisikoforschung wieder; hier konnte gezeigt werden, dass bei erstgradigen Verwandten nicht nur eine Amplitudenreduktion der akustisch evozierten P300-Komponente gemessen werden konnte, sondern dass nicht erkrankte Geschwister schizophrener Patienten kognitive Dysfunktionen aufweisen, die hinsichtlich ihrer Ausprägung eine Mittelstellung zwischen den kognitiven Einbußen schizophrener Patienten und gesunden Kontrollprobanden einnehmen (Egan et al. 2001; Hughes et al. 2005; Volz et al. 2010).

So legen die Ergebnisse dieser Studie einen Zusammenhang kognitiver Störungen und einer familiär-genetisch vermittelten Vulnerabilität für die Erkrankung der Schizophrenie nahe.

12.2 Hypothese 2: Die Auswirkung des COMT-Genotyps auf die Amplitude der akustisch evozierten P300-Komponente

Ein großer Teil der publizierten Studien zur genetischen Hochrisikoforschung im Zusammenhang mit dem COMT-Genotyp konnte einen Effekt des COMT-Genotyps auf kognitive präfrontale Leistungen und präfrontale Aktivierbarkeit sowohl bei schizophrenen Patienten als auch bei gesunden

Probanden nachweisen (Egan et al. 2001; Joobar et al. 2002; Malhotra et al. 2002; Bilder et al. 2002; Bruder et al. 2005; Bearden et al. 2004). Untersuchungen zum Einfluss des COMT-Genotyps auf die akustisch evozierte P300-Amplitude zeigen hingegen inkonsistente Ergebnisse. Bramon et al. (2006) berichten von keinem signifikanten Einfluss des COMT-Genotyps auf die P300-Amplitude an den Mittellinienelektroden. Golimbet et al. (2006) untersuchten ein Sample von schizophrenen Patienten, deren Verwandten und gesunde Kontrollprobanden und fanden einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem homozygoten Met/Met-Genotyp und einer stärker ausgeprägten Amplitude der akustisch evozierten P300-Komponente bei der Angehörigengruppe.

Die Gruppe um Tsai et al. (2003) postuliert aufgrund ihrer Ergebnisse an gesunden Frauen einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem COMT-Genotyp und der Latenz der akustisch evozierten P300-Komponente. Bezogen auf die P300-Amplitude konnten hier keine eindeutigen Ergebnisse erzielt werden. In der vorliegenden Studie konnte bei den schizophrenen Patienten gegenüber den gesunden Kontrollen eine signifikant verminderte frontale P300 bei Fz beobachtet werden.

Es zeigte sich bei Präsenz des Met/Met-Genotyps eine signifikant niedrigere P300-Amplitude als bei homozygoten Val- und den heterozygoten Met/Val-Trägern. In der gesunden Kontrollgruppe fanden sich hingegen keine signifikanten Ergebnisse zum Einfluss des COMT-Genotyps auf die P300-Amplitude. Gallinat et al. publizierten (2003) in einem deutlich kleineren Sample ähnliche Ergebnisse. Die vorliegenden Ergebnisse sprechen für einen eindeutigen Zusammenhang zwischen dem COMT-Genotyp und präfrontaler neuronaler Aktivität. Auch andere Ergebnisse in der genetischen Hochrisikoforschung stehen mit diesen Ergebnissen im Einklang. Egan et al. (2001) berichten von einer erhöhten Dopaminkonzentration im synaptischen Spalt nach Wiederaufnahme bei homozygoten Met/Met-Trägern und einem damit assoziierten günstigeren Signal-Rausch-Verhältnis im präfrontalen Kortex.

In anderen publizierten Studien wurde postuliert, dass die frontale Komponente der P300-Amplitude im Gegensatz zur temporoparietalen Amplitude kein klar festgelegtes EKG ist, sondern eher durch ein Zusammenspiel aus kortikaler Generierung und verstärktem neuronalen Rauschen zustande kommt (Baudena et al. 1995; Halgren et al. 1995; Turetsky et al. 1998; Winterer & Weinberger 2002). Auch die Ergebnisse dieser Studie stehen damit im Einklang, da im allgemein linearen Modell mit Gruppenzugehörigkeit, Geschlecht, Alter, Raucherstatus, COMT-Typ und der Interaktion Raucherstatus*COMT-Genotyp nur an der Fz-Elektrode ein signifikanter Einfluss des COMT-Genotyps auf die P300-Amplitude nachgewiesen werden konnte (vergleiche Kap. 11.4).

In Übereinstimmung hierzu fanden Winterer, Egan und Kollegen 2006 ein stärkeres frontales Rauschen im EEG bei homozygoten Val-Trägern.

Interpretiert man die Ergebnisse vor dem Hintergrund der Schlüsselrolle des Dopamins im präfrontalen Kortex (vgl. Kapitel 4.2), kann die defizitäre P300-Amplitude an Fz bei homozygoten

Met-Allelträgern in der Gruppe schizophrener Patienten, als ein Hinweis für eine bessere attentionale auditorische Informationsverarbeitung im Vergleich zu schizophrenen Patienten mit dem heterozygoten, oder dem homozygoten Val/Val-Genotyp gesehen werden. Die Ergebnisse sprechen dafür, dass an Schizophrenie erkrankte Patienten mit dem homozygoten Met/Met-Genotyp für die gleiche kognitive Leistung (attentionale auditorische Informationsverarbeitung) eine geringere präfrontale Aktivität aufbringen müssen, die sich in einer vergleichbar niedrigeren P300-Amplitude an Fz zeigt. In einer weiteren Studie postulieren Winterer et al. (2004), dass eine verminderte frontale Amplitude der P300 mit einem guten Verlauf bei schizophrenen Patienten und bei Angehörigen mit einem verminderten Erkrankungsrisiko assoziiert ist. Auch diese Ergebnisse unterstützen die Hypothese der besseren attentionalen auditorischen Informationsverarbeitung bei homozygoten Met-Allelträgern in der Gruppe an Schizophrenie erkrankten Patienten und in der genetischen Hochrisikogruppe der Angehörigen.

12.3 Hypothese 3: Der Effekt der Interaktion aus COMT-Genotyp (Val/Val, Val/Met, Met/ Met) und Rauchstatus (Raucher/Nichtraucher) auf die Amplitude der akustisch evozierten P300-Komponente

Ein großer Teil der publizierten Studien an Rauchern und Nichtrauchern wies einen signifikanten Effekt des Raucherstatus auf die Höhe der P300-Amplitude nach; Raucher zeigen dabei eine signifikant verringerte P300-Amplitude im Vergleich zu den Nichtrauchern (Anokhin et al. 2000; Polich & Ochoa 2004; Neuhaus et al. 2006; Guney et al. 2009; Mobascher et al. 2010). Auch in der vorliegenden Studie konnte eine signifikante Amplitudenreduktion bei Rauchern sowohl in der Gesamtgruppe als auch in der gruppenspezifischen Betrachtung nachgewiesen werden.

Beuten et al. (2006) postulieren einen Zusammenhang zwischen dem COMT-Genotyp und der Pathogenese der Nikotinabhängigkeitserkrankung. Sie stellten einen protektiven Effekt des Met/Met-Genotyp bezüglich der Entstehung einer Nikotinabhängigkeitserkrankung fest. Weitere Studien zeigen einen signifikanten Zusammenhang zwischen homozygoten Val-Allelträgern und dem Risiko einer Nikotinabhängigkeitserkrankung (Nedic et al. 2010; Loughhead et al. 2009). Andere Studien konnten keinen signifikanten Zusammenhang zwischen COMT-Genotyp und Nikotinabhängigkeit erkennen (David et al. 2002; De Ruyck et al. 2010; Greenbaum et al. 2010). Das negative Ergebnis der vorliegenden Arbeit bezogen auf den Effekt der Wechselwirkung zwischen COMT-Genotyp und Raucherstatus und P300-Amplitude lässt sich somit recht gut in die uneinheitliche Befundlage zu genetischen Untersuchungen bei Gesunden einordnen.

Zu leicht differenten Ergebnissen kommt man hingegen in der gruppenspezifischen Betrachtung. Hier zeigt sich kein Zusammenhang zwischen dem COMT-Genotyp und der Pathogenese der Nikotinabhängigkeitserkrankung bei schizophrenen Patienten. Die vorliegende Studie spricht eher

gegen die Annahme, dass die Interaktion aus COMT-Genotyp und Raucherstatus einen Effekt auf die Höhe der P300-Amplitude bei an Schizophrenie erkrankten Patienten hat.

In der gesunden Kontrollgruppe wurde hingegen ein signifikanter Effekt der Interaktion aus COMT-Genotyp und Rauchstatus an der Fz-Elektrode nur knapp verfehlt. Betrachtet man in der gesunden Kontrollgruppe den Medianwert der P300-Amplitude unter dem Aspekt der Interaktion aus COMT-Genotyp und Raucherstatus zeigt sich, dass Raucher mit dem Val/Val-Genotyp die geringste P300-Amplitude aufweisen. Interpretiert man dieses Ergebnis vor dem Hintergrund einer verminderten präfrontalen Dopaminkonzentration bei homozygoten Val-Allelträgern, könnte dieses Ergebnis als ein weiterer Hinweis für eine verminderte präfrontale Aktivierung und eine schlechtere präfrontale „Signal-To-Noise“-Ratio einhergehend mit kognitiven Einbußen auch bei Gesunden gewertet werden.

In diesem Zusammenhang scheint es denkbar, dass gesunde Raucher mit dem homozygoten Val/Val-Genotyp ihr präfrontales Dopamindefizit durch eine temporäre Nikotinzufuhr mit der Folge einer erhöhten kortikalen Dopaminfreisetzung (vgl. Kapitel 3.2) zu kompensieren versuchen.

12.4 Häufigkeitsverteilung des COMT-Genotyps im Gruppenvergleich

In der überwiegenden Mehrzahl der Untersuchungen wurde gezeigt, dass das COMT Val-Allel mit einem größeren Risiko an Schizophrenie zu erkranken einhergeht (Egan et al. 2001; Shifman et al. 2002; Glatt et al. 2003; Wonodi et al. 2003; Sanders et al. 2005). In anderen publizierten Studien zur genetischen Hochrisikoforschung der Schizophrenie finden sich gegensätzliche Befunde; hier weisen homozygote Met-Allelträger ein erhöhtes Risiko an einer Schizophrenie zu erkranken auf (Kotler et al. 1999; Ohmori et al. 1998). Allerdings gibt es in der genetischen Hochrisikoforschung diesbezüglich auch negative Befunde (Daniels et al. 1996; Herken et al. 2001; Norton et al. 2002; Inada et al. 2003; Williams et al. 2005). Die fehlende Häufigkeitsverteilung des Genotyps zwischen an Schizophrenie erkrankten Patienten und der Kontrollgruppe in dieser Studie steht somit im Gegensatz zur allgemeinen Befundlage.

12.5 Der Effekt von Nikotin auf die P300-Amplitude bei schizophrenen Patienten

Patienten mit schizophrenen Störungen zeigen im Vergleich zur Normalbevölkerung eine erhöhte Prävalenz der Nikotinabhängigkeit (Hughes et al. 1986; Goff et al. 1992; Kelly & McCreadie 1999; Dutra et al. 2012).

Auch die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass schizophrene Patienten signifikant häufiger rauchen als die gesunde Kontrollgruppe (70.72% sind Raucher in der Patientengruppe; in der gesunden

Kontrollgruppe sind 32.20% Raucher). In Bezug auf die eingangs diskutierten Defizite in der präfrontalen Aktivierbarkeit bei schizophrenen Patienten ist die nikotinerge Modulation dopaminergere Neurotransmission von besonderem Interesse.

Weinberger postuliert (1987), dass ein präfrontales dopaminerges Defizit zur Funktionsstörung des präfrontalen Kortex beiträgt und dadurch zur Enthemmung subkortikaler Dopaminfreisetzung führt. Davis et al. (1991) diskutieren die Hypothese der Dissoziation kortikal-subkortikaler Dopaminaktivität bei Schizophrenen, bei der die Negativsymptomatik mit einer kortikalen Hypoaktivität und die Positivsymptomatik mit einer subkortikalen Hyperaktivität assoziiert ist.

Im Tierversuch konnte gezeigt werden, dass dieses kortikal-subkortikale dopaminerge Missverhältnis durch Nikotinzufuhr normalisiert werden kann (Svennson et al. 1990; Dalack et al. 1998).

In weiteren Studien wurde nachgewiesen, dass Nikotin dabei Aufmerksamkeitsleistungen aber auch Arbeitsgedächtnisfunktionen verbessert (Mancuso et al. 1999; Rusted et al. 1998; Jacobsen et al. 2004; Sacco et al. 2005; Wing et al. 2011).

In anderen Studien konnten aber auch gegensätzliche Befunde nachgewiesen werden (Segarra et al. 2011).

Das negative Ergebnis dieser Studie bezogen auf eine mögliche temporäre Leistungssteigerung durch Nikotin bei schizophrenen Patienten weicht somit von der aktuellen Befundlage ab. Es gibt jedoch methodische Aspekte, die diesen negativen Befund relativieren könnten. In den zuvor genannten Studien wurde eine Verbesserung kognitiver Funktionen bei schizophrenen Patienten durch Nikotin anhand neuropsychologischer Tests und nicht durch EKPs bestimmt und objektiviert. Dennoch ergeben sich auch in der vorliegenden Studie allgemein Hinweise, dass das nikotinerge System vor allem präfrontal einen Einfluss auf Aufmerksamkeitsprozesse und kognitive Leistungen bei schizophrenen Patienten hat. An der Fz-Elektrode konnte im Gegensatz zur Pz-Elektrode eine signifikante Amplitudenreduktion bei erkrankten Rauchern im Vergleich zu erkrankten Nichtrauchern gezeigt werden. In der gesunden Kontrollgruppe kommt es zu konträren Verhältnissen; hier zeigt sich nur an der Pz-Elektrode eine signifikante P300-Amplitudenreduktion zwischen gesunden Rauchern und Nichtrauchern. Es ist nicht auszuschließen, dass der gemeinsame Effekt von Erkrankung und Rauchstatus sich potenziert und dadurch die positive Wirkung des nikotinergeren Systems auf präfrontale Aktivierbarkeit maskiert wird.

Dennoch sprechen die Ergebnisse der vorliegenden Studie eher gegen eine temporäre Verbesserung von Aufmerksamkeitsprozessen und Arbeitsgedächtnisaufgaben durch Nikotinzufuhr und eher dafür, dass schizophrene Erkrankungen mit zusätzlichen Komorbiditäten wie der Nikotinabhängigkeit einhergehen.

12.6 Der Einfluss von Raucherstatus, Geschlecht und neuroleptischer Medikation auf die P300-Amplitude

12.6.1 DER EINFLUSS DES RAUCHERSTATUS AUF DIE AMPLITUDE AKUSTISCH EVOZIERTE P300-KOMPONENTE

In etlichen vorherigen Studien wurde publiziert, dass Raucher eine reduzierte P300-Amplitude aufweisen (Anokhin et al. 2000; Polich & Ochoa 2004; Neuhaus et al. 2006; Guney et al. 2009).

Mobascher et al. (2010) sehen die verringerte P300-Amplitude sogar als einen möglichen Marker für das Risiko einer Nikotinabhängigkeit.

Die Ergebnisse der hier vorliegenden Studie könnten für diese Hypothese sprechen, da auch hier eine defizitäre P300-Amplitude an den Mittellinienelektroden bei Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern gefunden wurde. Auch Exraucher zeigen im Vergleich zu den Nierauchern eine signifikante Amplitudenreduktion. Diese Beobachtung könnte ein weiterer Beleg dafür sein, dass die verminderte P300-Amplitude als ein prämorbid vorhandenes Trait für eine Nikotinabhängigkeitserkrankung zu sehen ist. Interpretiert man diese These vor dem Hintergrund einer gruppenspezifischen Betrachtung, zeigen sich deutliche Unterschiede an den einzelnen Mittellinienelektroden. In der Patientengruppe zeigt sich nur an Cz eine signifikant verminderte P300-Amplitude in Abhängigkeit vom Raucherstatus. An der Pz- und Fz-Elektrode kann kein signifikanter Einfluss nachgewiesen werden. Bei der gesunden Kontrollgruppe findet sich eine signifikante Amplitudenreduktion an Pz und Cz; an der Fz-Elektrode zeigt sich dieser Zusammenhang nicht. Wie in Kapitel 12.1 und 12.2 diskutiert, könnten diese Ergebnisse dafür sprechen, dass an den frontalen Elektroden andere Generatoren im Vordergrund stehen und deshalb hier der Raucherstatus keinen signifikanten Einfluss auf die P300-Amplitude mehr aufzeigt. Die signifikante Amplitudenreduktion an Pz bei den gesunden Kontrollen gegenüber den schizophrenen Patienten kann wie auch von Mobascher (2010) vermutet, als ein Indiz gesehen werden, dass die verminderte P300-Amplitude insbesondere bei Pz-Elektrode als ein Vulnerabilitätsmarker für eine Nikotinabhängigkeitserkrankung vorrangig bei Gesunden gesehen werden kann. In der Patientengruppe scheinen andere Einflussgrößen wie in Kapitel 12.1 diskutiert zu überwiegen.

Ferner berichten Neuhaus et al. (2006) von einem signifikanten Zusammenhang zwischen der Anzahl der jährlichen Zigarettenpackungen und der Amplitudenhöhe. Bei erhöhter Anzahl jährlicher Zigarettenpackungen kam es zu einer deutlich ausgeprägten Amplitudenreduktion. Auch in der vorliegenden Studie konnte dieser Zusammenhang festgestellt werden. Die Ergebnisse unterstützen die Annahme, dass die Dauer chronischen Rauchens ebenfalls einen Effekt auf die P300-Amplitude hat. Dauer und Intensität der chronischen Nikotinzufuhr scheinen demnach neuronale Dysfunktio-

onen zu verstärken. Interpretiert man die Ergebnisse vor diesem Hintergrund, könnten auch nach Beendigung chronischer Nikotinzufuhr neuronale Dysfunktionen weiterhin bestehen und durch eine gestörte attentionale auditorische Informationsverarbeitung (objektivierbar durch eine P300-Amplitudenreduktion) zum Ausdruck kommen.

12.6.2 DER EINFLUSS DES ALTERS AUF DIE AKUSTISCH EVOZIERTE P300-KOMPONENTE

Sowohl an der Fz- als auch an der Pz-Elektrode fand sich im allgemein linearen Modell mit den Einflussfaktoren Gruppe, Alter, Geschlecht, Raucherstatus, COMT-Genotyp und der Interaktion aus COMT-Genotyp*Raucherstatus ein signifikanter Effekt des Alter auf die Ausprägung der P300-Amplitude in der Gesamtgruppe (Patienten und Kontrollen). Je älter die Probanden waren, desto ausgeprägter zeigte sich die Amplitudenreduktion. Es gibt inkonsistente Ergebnisse zum Einfluss des Alters auf die Ausprägung der P300-Amplitude: Einige Studien zeigen einen Zusammenhang zwischen der Amplitude der P300 und normalen Alterungsprozessen (Ford et al. 1982; Picton 1992; Polich 1991; Sidman et al. 1991; Juckel et al. 2012), andere fanden keine derartige Korrelation (Hillman et al. 2002; Looren de Jong et al. 1989).

12.6.3 DER EINFLUSS DES GESCHLECHTS AUF DIE AKUSTISCH EVOZIERTE P300-KOMPONENTE

An der Pz-Elektrode fand sich eine signifikante Korrelation zwischen dem Geschlecht und der Ausprägung der P300-Amplitude in der Gesamtgruppe. Hier zeigte sich, dass weibliche Studienteilnehmer eine stärker ausgeprägte P300-Amplitude aufweisen. An der Fz-Elektrode konnte dieser Zusammenhang nicht festgestellt werden.

12.6.4 FRAGESTELLUNG 3: DER EINFLUSS DER AKUTELLEN NEUROLEPTISCHEN MEDIKATION AUF DIE AKUSTISCH EVOZIERTE P300-KOMPONENTE

Bereits in früheren elektrophysiologischen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass die Ausprägung der P300-Amplitude unabhängig von der Art der Medikation ist und sowohl bei unmedizierten als auch bei medizierten Patienten zum Tragen kommt (Blackwood et al. 1987; Faux et al. 1993; Pfefferbaum et al. 1989). Wie in Kapitel 11.1 diskutiert, könnten diese Ergebnisse dafür sprechen, dass die P300-Amplitudenreduktion als ein überwiegend zustandsüberdauernder Krankheitsmarker mit geringer Modifikation durch die Akuität der Erkrankung gesehen werden kann (Gallinat et al. 2002). Andere Studien postulieren hingegen eine positive Wirkung atypischer Neuroleptika auf die kognitive Leistungsfähigkeit und auf die Ausprägung der P300-Amplitude bei schizophrenen Patienten (Iwanami et al. 2001; Bramon et al. 2004; Molina et al. 2004).

Allerdings werden auch immer wieder gegenteilige Stimmen laut; so die Untersuchung von Keefe et al. (1999), die in einer systematischen Meta-Analyse zeigt, dass keine signifikanten Unterschiede zwischen atypischen und konventionellen Neuroleptika bezüglich kognitiver Funktion bestehen.

In der vorliegenden Studie konnte ein signifikanter Effekt der aktuellen neuroleptischen Tagesdosis auf die Ausprägung der P300-Amplitude an der Fz-Elektrode nachgewiesen werden; an der Pz-Elektrode zeigte sich hingegen kein eindeutiger Effekt. Dieses Ergebnis liefert einen weiteren Beleg für die Bedeutsamkeit dopaminerger Neurotransmission im präfrontalen Kortex. Im Gegensatz zur allgemeinen Befundlage zeigt sich aber kein positiver Effekt der aktuellen neuroleptischen Medikation auf die Ausprägung der P300-Amplitude, sondern unter einer hochdosierten, neuroleptischen Medikation kam es zu einer signifikanten P300-Amplitudenreduktion. Interpretiert man die Ergebnisse vor dem Hintergrund der oben genannten heterogenen Befundlage bezüglich des Einflusses neuroleptischer Medikation auf kognitive Funktionen, bzw. auf die Ausprägung der P300-Amplitude, ist dieses Ergebnis nicht überraschend. Zum einen gibt es statistisch-methodische Aspekte, die das Ergebnis der signifikant negativen Korrelation zwischen aktueller neuroleptischer Medikation und der Ausprägung der P300-Amplitude relativieren könnten: eine Differenzierung nach Wirkprofil bezüglich Atypika und konventionellen Neuroleptika konnte aufgrund der kleinen Fallzahl und häufigen Kombinationstherapie nicht erfolgen.

Konventionellen Neuroleptika wird im Gegensatz zu den Atypika eher eine geringe Wirksamkeit auf die Negativsymptomatik beziehungsweise auf kognitive Funktionen und Arbeitsgedächtnisleistungen (Keefe et al. 1999) zugeschrieben. Darüber hinaus ist es auch denkbar, dass die Patientengruppe mit der deutlich höheren Tagesdosis neuroleptischer Medikation eine stärker ausgeprägte klinische Symptomatik aufwies und die deutliche Amplitudenreduktion hier im Zusammenhang mit präfrontal-kognitiven Dysfunktionen wie einer starken Sedierung, erhöhte Ausprägung der Negativsymptomatik, mangelnde Konzentrationsfähigkeit u.ä. zu sehen sind. Zur besseren Beurteilung der Ergebnisse wurde der Einfluss der Psychopathologie (gemessen durch die psychopathologische Ratingskala PANSS (Positive or Negative Syndrome Scores)) auf die P300-Amplitude näher untersucht. In der aktuellen Schizophrenieforschung finden sich diesbezüglich uneinheitliche Ergebnisse. In der Mehrzahl der Publikationen wurden fehlende Zusammenhänge zwischen der P300-Amplitude und der PANSS berichtet (Blackwood et al. 1987; Karoumi et al. 2000; O'Donnell et al. 2004). Andere Studien hingegen konnten signifikante Ergebnisse zwischen Positivsymptomatik (Laurent et al. 1993; Egan et al. 1994; Higashima et al. 2003; O'Donnell et al. 2004) und Negativsymptomatik (Pfefferbaum et al. 1989; Eikmeier et al. 1992; Juckel et al. 1996; Bruder et al. 2001; Honey et al. 2003) im Zusammenhang mit der P300-Amplitude nachweisen.

Das Ergebnis dieser Studie steht im Einklang mit den vielfach publizierten Befunden zum Zusammenhang der PANSS und akustisch evozierten Amplitude der P300-Komponente. Es konnte kein statistisch messbarer signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden.

Allerdings ist dieses Ergebnis durch die hier deutlich reduzierte Fallzahl limitiert. Bei alleiniger Betrachtung ergaben sich Unterschiede in der Gesamtpunktzahl der Auswertung der PANSS. Die Gruppe der höher dosierten Patienten hatten im Durchschnitt einen PANSS-Wert von 80 (Höchstwerte der PANSS: 210 Punkte, einhergehend mit einer maximal ausgeprägten Positiv und Negativsymptomatik; minimal zu erreichender Wert: 30 Punkte); die Gruppe der niedriger dosierten Patienten kam im Durchschnitt auf 74 Punkte. In der Gesamtbetrachtung kann ein positiver neuroleptischer Medikationseffekt auf die Ausprägung der P300-Amplitude nicht bestätigt werden. In Anbetracht dessen ist davon auszugehen, dass die gezeigten Beeinträchtigungen in der präfrontalen Aktivierung weniger auf die aktuelle Medikation zurückzuführen sind, sondern eher im Zusammenhang mit bereits vorhandenen, krankheitsbedingten kognitiven Defiziten stehen.

13 Zusammenfassung und Ausblick

Die Schizophrenie ist eine schwerwiegende psychiatrische Erkrankung, von der immerhin ein Prozent der Bevölkerung betroffen ist.

Wie auch in einer Vielzahl vorheriger Studien konnte in dieser Studie die Annahme einer präfrontalen Dysfunktion als zentrales Modell in der Pathogenese schizophrener Störungen bestätigt werden.

Schizophrene Patienten und die gesunde Kontrollgruppe nahmen dabei an einem oddball-Paradigma teil, dabei wurden elektrophysiologische Daten zur akustisch evozierten P300-Amplitude erhoben. Kognitive Leistungseinbußen wie Arbeitsgedächtnisstörungen, Aufmerksamkeitsdefizite und Störungen in der Informationsverarbeitung können als ein Kerndefizit der Schizophrenie angesehen werden (Goldman-Racik 1995; Park et al. 1999; Green et al. 2000; Silver et al. 2003; Wood et al. 2003) und gehen mit dysfunktionalen Aktivierungen im präfrontalen Kortex einher (Callicott et al. 2003; Silver et al. 2003; Daban et al. 2005). Die akustisch evozierte P300-Amplitude präsentiert dabei fundamentale kognitive Prozesse und eignet sich deshalb als ein gut messbares neurophysiologisches Korrelat kognitiver Störungen.

Zunächst sprechen die konstanten Ergebnisse einer P300-Mittellinien-Amplitudenreduktion vor allem an der Pz-Elektrode dafür, dass diese sich als Vulnerabilitätsmarker für die schizophrene Erkrankung eignet, beziehungsweise als ein prämorbid vorhandenes Trait gesehen werden kann.

Da die Funktion des präfrontalen Kortex von unterschiedlichen Faktoren beeinflusst wird, wurden im zweiten Teil der Arbeit die Auswirkungen dopaminergener Genetik, des Rauchstatus und neuroleptischer Medikation auf den präfrontalen Kortex näher betrachtet.

Dopamin spielt eine Schlüsselrolle in der Regulation der exekutiven Funktion des Präfrontalen Kortex (PFC), da die elektrische Aktivität der Neurone hier durch Dopamin stark beeinflusst wird (Williams & Goldman-Rakic 1995; Yang & Seamans 1996). Dopamin steigert allgemein die präfrontale neuronale Aktivität.

So verifizierte sich auch in dieser Studie die Schlüsselrolle des Dopamins im präfrontalen Kortex vor allem bei an Schizophrenie erkrankten Patienten. Es zeigten sich Hinweise einer besseren attentionalen auditorischen Informationsverarbeitung homozygoter, schizophrener Met/Met-Träger im Vergleich zu schizophrenen Patienten mit dem heterozygoten oder dem homozygoten Val/Val-Genotyp. So scheint eine erhöhte präfrontale Dopaminkonzentration im synaptischen Spalt bei schizophrenen Patienten Aufmerksamkeits- und Arbeitsgedächtnisprozesse zu verbessern. Eine, wie zunächst postuliert, temporäre Verbesserung von Aufmerksamkeitsprozessen und Arbeitsgedächtnisleistungen durch Nikotinzufuhr ließ sich hingegen nicht bestätigen. Es zeigte sich keine wie im Tierversuch von Svennson et al. (1990) und Dalack et al. (1998) dargestellte Normalisierung des kortikal-subkortikal dopaminergen Missverhältnisses durch Nikotinzufuhr. So scheint die schizophrene Erkrankung eher mit Komorbiditäten wie auch der Nikotinabhängigkeit einherzugehen. Ähnliche Befunde zeigen sich bezüglich des Einflusses der aktuellen neuroleptischen Medikation auf die präfrontale Aktivierung. Auch hier konnte keine Verbesserung kognitiver Leistungen durch die aktuelle Medikation nachgewiesen werden.

Eine Stärke dieser Studie liegt sicherlich in der recht großen Fallzahl und in der multizentrischen Datenerhebung. Die Rekrutierung und Diagnostik erfolgte durch unterschiedliche Mitarbeiter. Es gab unterschiedliche Versuchsleiter und Räumlichkeiten. Die Validität dieser Studie liegt dadurch höher als bei einer unizentrischen Studie. Zusammenfassend kann die Studie einen Beitrag dazu leisten, langfristig gesehen die uneinheitliche klinische Diagnostik mit differenten Phänotypen durch ein multimodales Risikoassessment zu ersetzen, in dem, neben dem klinischen Erscheinungsbild, biologische Risikofaktoren aber auch neurophysiologische und neuropsychologische Vulnerabilitätsindikatoren für die schizophrene Erkrankung integriert sind.

14 Literaturverzeichnis

- Abou Jamra R, Schmel C, Chichon S, et al. The G72/G30 gene in psychiatric disorders: a challenge to diagnostic boundaries? *Schizophr Bull* 2006;32:599-608.
- Akil M, Pierri JN, Whitehead RE, et al. Lamina-specific alterations in the dopamine innervation of the prefrontal cortex inschizophrenic subjects. *Am J Psychiatry* 1999;156:1580-9.
- Akil M, Kolachana BS, Rothmond DA, et al. Catechol-O-methyltransferase genotype and dopamine regulation in the human brain. *J Neurosci* 2003;23:2008-13.
- Allen RM, Young SJ. Phencyclidine-induced psychosis. *Am J Psychiatry* 1978;135:1081-4.
- Andreasen NC. Positive and negative Symptoms. In: Hirsch SR, et al. eds. *Schizophrenie*. Oxford, England: Blackwell Science, 1995:28-45.
- Andreasen NC. Understanding the causes of schizophrenia. *N Engl J Med* 1999;340:645-7.
- Andreasen NC. Schizophrenia: the fundamental questions. *Brain Res Rev* 2000;31:106-12.
- Anokhin AP, Vedeniapin AB, Sirevaag EJ, et al. The P300 brain potential is reduced in smokers. *Psychopharmacology* 2000;149(4):409-13.
- Axelrod J, Tomchick R. Enzymatic O-methylation of epinephrine and other catechols. *J Biol Chem* 1958;233(3):702-5.
- Baddeley AD, Hitch G. *Working memory*. New York, USA: Academic Press, 1974.
- Baddeley A. The fractionation of working memory. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93:13468-72.
- Bailer U, Aschauer H, Kasper S. Genetik der Schizophrenie. *J Neurol Neurochir Psychiatr* 2002;3:25-31.
- Baudena P, Halgren E, Heit G, et al. Intracerebral potentials to rare target and distractor auditory and visual stimuli. III. Frontal cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995;94:251-64.
- Bearden CE, Jawad AF, Lynch DR, et al. Effects of a functional COMT polymorphism on prefrontal cognitive function in patients with 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Psychiatry* 2004;161(9):1700-2.
- Benkert O, Hippus H. *Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie*. 7. Auflage, Berlin/Heidelberg: Springer, 2009.
- Berger M. *Psychische Erkrankungen - Klinik und Therapie*. 4. Auflage, München/ Jena: Urban & Fischer Verlag/ Elsevier, 2011

- Beuten J, Payne TJ, Ma JZ, et al. Significant association of catechol-O-methyltransferase (COMT) haplotypes with nicotine dependence in male and female smokers of two ethnic populations. *Neuropsychopharmacology* 2006;31(3):675-84.
- Bilder RM, Volavka J, Czobor P, et al. Neurocognitive correlates of the COMT Val(158)Met polymorphism in chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2002;52(7):701-7.
- Blackwood DH, Whalley LJ, Christie JE, et al. Changes in auditory P3 event-related potential in schizophrenia and depression. *Br J Psychiatry* 1987;150:154-60.
- Blackwood DH, Thiagarajah T, Malloy P, et al. Chromosome abnormalities, mental retardation and the search for genes in bipolar disorder and schizophrenia. *Neurotox Res* 2008;14(2-3):113-20.
- Bleuler E. *Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien*. Leipzig und Wien: F. Deuticke, 1911.
- Boudíková B, Szumlanski C, Maidak B, et al. Human liver catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics. *Clin Pharmacol Ther* 1990;48(4):381-9.
- Bramon E, Rabe-Hesketh S, Sham P, et al. Meta-analysis of the P300 and P50 waveforms in schizophrenia. *Schizophr Res* 2004;70:315-29.
- Bramon E, McDonald C, Croft RJ, et al. Is the P300 wave an endophenotype for schizophrenia? A meta-analysis and a family study. *Neuroimage* 2005;27(4):960-8.
- Bramon E, Dempster E, Frangou S, et al. Is there an association between the COMT gene and P300 endophenotypes? *Eur Psychiatry* 2006;21(1):70-3.
- Broadbent DE. *Perception and communication*. Oxford, England: Pergamon Press, 1958.
- Brown KJ, Gonsalvez CJ, Harris AW, et al. Target and non-target ERP disturbances in first episode vs. chronic schizophrenia. *Clin Neurophysiol* 2002;113(11):1754-63.
- Brozoski TJ, Brown RM, Rosvold HE, et al. Cognitive deficit caused by regional depletion of dopamine in prefrontal cortex of rhesus monkey. *Science* 1979;205(4409):929-32.
- Bruder GE, Kayser J, Tenke CE, et al. Event-related potentials in schizophrenia during tonal and phonetic oddball tasks: relations to diagnostic subtype, symptom features and verbal memory. *Biol Psychiatry* 2001;50(6):447-52.
- Bruder GE, Keilp JG, Xu H, et al. Catechol-O-Methyltransferase (COMT) genotypes and working memory: Associations with differing cognitive operations. *Biol Psychiatry* 2005;58:901-7.
- Callicott JH, Mattay VS, Verchinski BA. Complexity of prefrontal cortical dysfunction in schizophrenia: more than up or down. *Am J Psychiatry* 2003;160:2209-15.

- Carlsson A. The current status of the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 1988;1(3):179-86.
- Carlsson A, Carlsson ML. A dopaminergic deficit hypothesis of schizophrenia: the path to discovery. *Dialogues Clin Neurosci* 2006;8(1):137-42.
- Castner SA, Williams GV, Goldman-Rakic PS. Reversal of antipsychotic-induced working memory deficits by short-term dopamine D1 receptor stimulation. *Science* 2000;287:2020-22.
- Chen J, Lipska BK, Halim N, et al. Functional analysis of genetic variation in catechol-O-methyltransferase (COMT): effects on mRNA, protein, and enzyme activity in postmortem human brain. *Am J Hum Genet* 2004;75:807-21.
- Comer RJ. *Abnormal Psychology*, First Edition. New York: W.H. Freeman & Co, 1992.
- Comer RJ. *Klinische Psychologie*: Translated by Gudrun Sartory und Josef Metsch. Heidelberg/Berlin/ Oxford: Spektrum Akademischer Verlag, 1995.
- Corfas G, Roy K, Buxbaum JD. Neuregulin 1-erbB signaling and the molecular/cellular basis of schizophrenia. *Nat Neurosci* 2004;7:575-80.
- Coulson S, King JW, Kutas M. ERPs and domain specificity: beating a straw horse. *Lang Cogn Proc* 1998a;13:653-72.
- Coulson S, King JW, Kutas M. Expect the unexpected: event-related brain responses to morpho-syntactic violations. *Lang Cogn Proc* 1998b;13:21-58.
- Craddock N, O'Donovan MC, Owen MJ. Genes for schizophrenia and bipolar disorder? Implications for psychiatric nosology. *Schizophr Bull* 2006;32:9-16.
- Daban C, Amado I, Bourel MC, et al. Cognitive dysfunctions in medicated and unmedicated patients with recent-onset schizophrenia. *J Psychiatr Res* 2005;39(4):391-8.
- Dalack GW, Healy DJ, Meador-Woodruff JH. Nicotine dependence in schizophrenia: clinical phenomena and laboratory findings. *Am J Psychiatry* 1998;155(11):1490-501.
- Daniels JK, Williams NM, Williams J, et al. No evidence for allelic association between schizophrenia and a polymorphism determining high or low catechol-O-methyltransferase activity. *Am J Psychiatry* 1996;153(2):268-70.
- D'Amato T, Karoumi B, Rosenfeld F, et al. Vulnérabilité à la schizophrénie. II: Nature familiale des anomalies des potentiels évoqués endogènes auditifs. *Encephale* 1999;25(4):288-95.

- David SP, Johnstone E, Griffiths SE, et al. No association between functional catechol O-methyl transferase 1947A>G polymorphism and smoking initiation, persistent smoking or smoking cessation. *Pharmacogenetics* 2002;12(3):265-8.
- Davis KL, Kahn RS, Ko G, et al. Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am J Psychiatry* 1991;148:1474-86.
- De Ruyck K, Nackaerts K, Beels L, et al. Genetic variation in three candidate genes and nicotine dependence, withdrawal and smoking cessation in hospitalized patients. *Pharmacogenomics* 2010;11(8):1053-63.
- Di Matteo V, Di Giovanni G, Di Mascio M, et al. SB 242 084 a selective serotonin_{2c} receptor antagonist, increases dopaminergic transmission in the mesolimbic system. *Neuropharmacology* 1999;38(8):1195-205.
- Donchin E. Surprise!...Surprise? *Psychophysiology* 1981;18:493-513.
- Donchin E. The P300 as a metric for mental workload. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1987;39:338-43.
- Donchin E, Coles MG. Is the P300 component a manifestation of context updating? *Behav Brain Sci* 1988;11:357-74.
- Dutra SJ, Stoeckel LE, Carlini SV, et al. Varenicline as a smoking cessation aid in schizophrenia: effects on smoking behavior and reward sensitivity. *Psychopharmacology* 2012;219(1):25-34.
- Egan MF, Duncan CC, Suddath RL, et al. Event-related potential abnormalities correlate with structural brain alterations and clinical features in patients with chronic schizophrenia. *Schizophr Res* 1994;11(3):259-71.
- Egan MF, Goldberg TE, Kolachana BS, et al. Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98(12):6917-22.
- Eikmeier G, Lodemann E, Zerbin D, et al. P300, clinical symptoms, and neuropsychological parameters in acute and remitted schizophrenia: a preliminary report. *Biol Psychiatry* 1992;31(10):1065-9.
- Ehlers CL, Kaneko WM, Wall TL, et al. Effects of dizocilpine (MK-801) and ethanol on the EEG and event-related potentials (ERPS) in rats. *Neuropharmacology* 1992;31:369-78.
- Fabiani M, Gratton G, Karis D, et al. The definition, identification, and reliability of measurement of the P300 component of the event-related potential. In: Ackles PK, Jennings JR, Coles MG, eds. *Advances in psychophysiology*. Volume 2, Greenwich, CT/ London: JAI Press, 1987:1-78.

- Falkai P, Maier W. Fortschritte in der neurobiologischen Erforschung der Schizophrenie. Perspektiven für neue Therapieansätze. *Nervenarzt* 2006;77:65-76.
- Fan J, Zhang CS, Gu NF, et al. Catechol-o-Methyltransferase gene Val/Met functional polymorphism and risk of schizophrenia: a large-scale association study plus meta-analysis. *Biol Psychiatry* 2005;57:139-44.
- Farde L, Wiesel FA, Halldin C, et al. Central D2-dopamine receptor occupancy in schizophrenic patients treated with antipsychotic drugs. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45(1):71-6.
- Faux SF, McCarley RW, Nestor PG, et al. P300 topographic asymmetries are present in unmedicated schizophrenics. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1993;88(1):32-41.
- First MB, Spitzer RL, Williams JBW, et al. Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID-I) - Research Version. New York: Biometrics Research, 2001.
- Ford JM, Duncan-Johnson CC, Pfefferbaum A, et al. Expectancy for events in old age: stimulus sequence effects on P300 and reaction time. *J Gerontol* 1982;37(6):696-704.
- Ford JM, White P, Lim KO, et al. Schizophrenics have fewer and smaller P300s: a single-trial analysis. *Biol Psychiatry* 1994;35(2):96-103.
- Fowler JS, Volkow ND, Wang GJ, et al. Inhibition of monoamine oxidase B in the brains of smokers. *Nature* 1996;379(6567):733-6.
- Fowler JS, Volkow ND, Wang GJ, et al. Neuropharmacological actions of cigarette smoke: brain monoamine oxidase B (MAO B) inhibition. *J Addict Dis* 1998;17(1):23-34.
- Fowler JS, Logan J, Wang GJ, et al. Low monoamine oxidase B in peripheral organs in smokers. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100(20):11600-5.
- Frangou S, Sharma T, Alarcon G, et al. The Maudsley Family Study, II: Endogenous event-related potentials in familial schizophrenia. *Schizophr Res* 1997;23(1):45-53.
- Franke P, Maier W, Hain C, et al. Wisconsin Card Sorting Test: an indicator of vulnerability to schizophrenia? *Schizophr Res* 1992;6:243-9.
- Freedman R, Adler LE, Leonard S. Alternative phenotypes for the complex genetics of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1999;45:551-8.
- Friedman D, Vaughan HG Jr, Erlenmeyer-Kimling L. Cognitive brain potentials in children at risk for schizophrenia: preliminary findings. *Schizophr Bull* 1982;8(3):514-31.
- Fuster JM. Network memory. *Trend Neurosci* 1997;20:452-9.

- Gallinat J, Riedel M, Juckel G, et al. P300 and symptom improvement in schizophrenia. *Psychopharmacology* 2001;158:55-65.
- Gallinat J, Bajbouj M, Sander, T. Association of the G1947A COMT (Val(108/158)Met) gene polymorphism with prefrontal P300 during information processing. *Biol Psychiatry* 2003;54(1):40-8.
- Gallinat J, Winterer G, Herrmann CS, et al. Reduced oscillatory gamma-band responses in unmedicated schizophrenic patients indicate impaired frontal network processing. *Clin Neurophysiol* 2004;115:1863-74.
- Gallinat J, Meisenzahl E, Jacobsen LK, et al. Smoking and structural brain deficits: a volumetric MR investigation. *Eur J Neurosci* 2006;24(6):1744-50.
- Gasparini M, Fabrizio E, Bonifati V, et al. Cognitive improvement during Tolcapone treatment in Parkinson's disease. *J Neural Transm* 1997;104(8-9):887-94.
- Galderisi S, Davidson M, Kahn RS, et al. Correlates of cognitive impairment in first episode schizophrenia: the EUFEST study. *Schizophr Res* 2009;115(2-3):104-14.
- Gershon ES, DeLisi LE, Hamovit J, et al. A controlled family study of chronic psychoses. *Archives of General Psychiatry* 1988;45:328-36.
- Giros B, Jaber M, Jones SR, et al. Hyperlocomotion and indifference to cocaine and amphetamine in mice lacking the dopamine transporter. *Nature* 1996;379:606-12.
- Glatt SJ, Faraone SV, Tsuang MT. Association between a functional catechol O-methyltransferase gene polymorphism and schizophrenia: meta-analysis of case-control and family-based studies. *Am J Psychiatry* 2003;160(3):469-76.
- Gobert A, Rivet JM, Lejeune F, et al. Serotonin (2C) receptors tonically suppress the activity of mesocortical dopaminergic and adrenergic, but not serotonergic pathways: a combined dialysis and electrophysical analysis in the rat. *Synapse* 2000;36(3):205-21.
- Goff DC, Henderson DC, Amico E. Cigarette smoking in schizophrenia: relationship to psychopathology and medication side effects. *Am J Psychiatry* 1992;149(9):1189-94.
- Gogos JA, Morgan M, Luine V, et al. Catechol-O-methyltransferase-deficient mice exhibit sexually dimorphic changes in catecholamine levels and behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:9991-6.
- Goldberg TE, et al. Executive subprocesses in working memory: relationship to catechol-methyltransferase Vaö 158 met genotype and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:889-96.
- Goldman-Rakic PS. More clues on „latent“ schizophrenia point to developmental origins. *Am J Psychiatry* 1995;152(12):1701-3.

- Golimbet V, Gritsenko I, Alfimova M, et al. Association study of COMT gene Val158Met polymorphism with auditory P300 and performance on neurocognitive tests in patients with schizophrenia and their relatives. *World J Biol Psychiatry* 2006;7(4):238-45.
- Goodin DS, Squires KC, Henderson BH, et al. Age-related variations in evoked potentials to auditory stimuli in normal human subjects. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1978;44(4):447-58.
- Gottesman II, Shields J. Genetic theorizing and schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1973;122:15-30.
- Gottesman II. Schizophrenie. Ursachen, Diagnosen und Verlaufsformen. Heidelberg: Spektrum, 1993.
- Gottesman II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry* 2003;160:636-45.
- Gray CM, McCormick DA. Chattering cells: superficial pyramidal neurons contributing to the generation of synchronous oscillations in the visual cortex. *Science* 1996;274:109-13.
- Green MF, Kern RS, Braff DL, et al. Neurocognitive Deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the “right stuff”. *Schizophr Bull* 2000;26(1):119-36.
- Green EK, Raybould R, Macgregor S, et al. Operation of the schizophrenia susceptibility gene, neuregulin 1, across traditional diagnostic boundaries to increase risk for bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:642-8.
- Greenbaum L, Kanyas KS, Rigbi A, et al. Why do young women smoke? VII COMT as a risk modifying gene for Nicotine dependence - role of gene-gene interaction, personality, and environmental factors. *Hum Psychopharmacol* 2010;25(7-8):536-42.
- Guney F, Genc BO, Kutlu R, et al. Auditory P300 event-related potential in tobacco smokers. *J Clin Neurosci* 2009;16(10):1311-5.
- Halgren E, Baudena P, Clarke JM, et al. Intracerebral potentials to rare target and distractor auditory and visual stimuli. I. Superior temporal plane and parietal lobe. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995a;94(3):191-220.
- Halgren E, Baudena P, Clarke JM, et al. Intracerebral potentials to rare target and distractor auditory and visual stimuli. II. Medial, lateral and posterior temporal lobe. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995b;94:229-50.
- Harrison PJ, Weinberger DR. Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence. *Mol Psychiatry* 2005;10:40-68.
- Hauge XY, Grandy DK, Eubanks JH, et al. Detection and characterization of additional DNA polymorphisms in the dopamine D2 receptor gene. *Genomics* 1991;10:527-30.

- Heaton RK, Gladsjo JA, Palmer BW, et al. Stability and course of neuropsychological deficits in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:24-32.
- Hegerl U, Juckel G, Müller-Schubert A, et al. Schizophrenics with small P300: a subgroup with a neurodevelopmental disturbance and a high risk for tardive dyskinesia? *Acta Psychiatr Scand* 1995;91(2):120-5.
- Heinz A, Knable MB, Coppola R, et al. Psychomotor slowing, negative symptoms and dopamine receptor availability – an IBZM SPECT study in neuroleptic-treated and drug-free schizophrenic patients. *Schizophr Res* 1998;31:71-9.
- Heinz A, Romero B, Gallinat J, et al. Molecular brain imaging and the neurobiology and genetics of schizophrenia. *Pharmacopsychiatry* 2003;36(3):152-7.
- Hennah W, Thosom P, Peltonen L, et al. Genes and schizophrenia: Beyond schizophrenia: The role of DISC1 in major mental illness. *Schizophr Bull* 2006;32:409-16.
- Herken H, Erdal ME. Catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in schizophrenia: evidence for association between symptomatology and prognosis. *Psychiatr Genet* 2001;11(2):105-9.
- Higashima M, Nagasawa T, Kawasaki Y, et al. Auditory P300 amplitude as a state marker for positive symptoms in schizophrenia: cross-sectional and retrospective longitudinal studies. *Schizophr Res* 2003;59(2-3):147-57.
- Hillman CH, Weiss EP, Hagberg JM, et al. The relationship of age and cardiovascular fitness to cognitive and motor processes. *Psychophysiology* 2002;39:303–12.
- Ho BC, Wassink TH, O’Leary DS, et al. Catechol-O-methyltransferase Val158Met gene polymorphism in schizophrenia: working memory, frontal lobe MRI morphology and frontal cerebral blood flow. *Mol Psychiatry* 2005;10:287-98.
- Hoffman LD, Polich J. P300, handedness, and corpus callosal size: gender, modality, and task. *Int J Psychophysiol* 1999;31(2):163-74.
- Hollmann M, Heinemann S. Cloned glutamate receptors. *Annu Rev Neurosci* 1994;17:31-108.
- Holzman PS, Kringlen E, Levy DL, et al. Abnormal-pursuit eye movements in schizophrenia. Evidence for a genetic indicator. *Arch Gen Psychiatry* 1977;34:802-5.
- Honey GD, Sharma T, Suckling J, et al. The functional neuroanatomy of schizophrenic subsyndromes. *Psychol Med* 2003;33:1007-18.
- Hughes JR, Hatsukami DK, Mitchell JE, et al. Prevalence of smoking among psychiatric outpatients. *Am J Psychiatry* 1986;143(8):993-7.

- Hughes C, Kumari V, Das M, et al. Cognitive functioning in siblings discordant for schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2005;111(3):185-92.
- Inada T, Nakamura A, Iijima Y. Relationship between catechol-O-methyltransferase polymorphism and treatment-resistant schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2003;120B(1):35-9.
- Iwanami A, Okajima Y, Isono H, et al. Effects of risperidone on event-related potentials in schizophrenic patients. *Pharmacopsychiatry* 2001;34(2):73-9.
- Jacobsen LK, D'Souza DC, Mencl WE, et al. Nicotine effects on brain function and functional connectivity in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2004;55(8):850-8.
- Jasper HH. The ten-twenty electrode system of the International Federation. *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 1958;10:371-5.
- Jausovec N, Jausovec K. Correlations between ERP parameters and intelligence: a reconsideration. *Biol Psychol* 2000;55(2):137-54.
- Javitt DC, Schroeder CE, Steinschneider M, et al. Cognitive event-related potentials in human and non-human primates: implications for the PCP/NMDA model of schizophrenia. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995;44:161-75.
- Jeon YW, Polich J. Meta-analysis of P300 and schizophrenia: patients, paradigms, and practical implications. *Psychophysiology* 2003;40(5):684-701.
- Joober R, Gauthier J, Lal S, et al. Catechol-O-methyltransferase Val-108/158-Met gene variants associated with performance on the Wisconsin Card Sorting Test. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59(7):662-3.
- Juckel G, Müller-Schubert A, Gaebel W, et al. Residual symptoms and P300 in schizophrenic outpatients. *Psychiatry Res* 1996;65(1):23-32.
- Juckel G, Karch S, Kawohl W, et al. Age effects on the P300 potential and the corresponding fMRI BOLD-signal. *Neuroimage* 2012;60(4):2027-34.
- Neuroimage*. 2012 May 1;60(4):2027-34. Epub 2012 Feb 17.
- Kandel ER, Siegelbaum SA. Synaptic integration. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM, eds. *Principles of neural science*. New York: McGraw-Hill, 2000:207-228.
- Karniski W, Blair RC. Topographical and temporal stability of the P300. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1989;72(5):373-83.
- Karoum F, Chrapusta SJ, Egan MF. 3-Methoxytyramine is the major metabolite of released dopamine in the rat frontal cortex: reassessment of the effects of antipsychotics on the dynamics of dopamine

- release and metabolism in the frontal cortex, nucleus accumbens, and striatum by a simple two pool model. *J Neurochem* 1994;63(3):972-9.
- Karoumi B, Laurent A, Rosenfeld F, et al. Alteration of event related potentials in siblings discordant for schizophrenia. *Schizophr Res* 2000;41(2):325-34.
- Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987;13(2):261-76.
- Keefe RS, Silva SG, Perkins DO, et al. The effects of atypical antipsychotic drugs on neurocognitive impairment in schizophrenia: a review and meta-analysis. *Schizophr Bull* 1999;25(2):201-22.
- Kegeles LS, Abi-Dargham A, Zea-Ponce Y, et al. Modulation of amphetamine-induced striatal dopamine release by ketamine in humans: implication for schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2000;48:627-40.
- Kendler KS, Gruenberg AM, Kinney DK. Independent diagnoses of adoptees and relatives as defined by DSM-III in the provincial and national samples of the Danish Adoption Study of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:456-68.
- Kendler KS, Gardner CO. The risk for psychiatric disorders in relatives of schizophrenic and control probands: a comparison of three independent studies. *Psychol Med* 1997;27:411-9.
- Kelly C, McCreddie RG. Smoking habits, current symptoms, and premorbid characteristics of schizophrenic patients in Nithsdale, Scotland. *Am J Psychiatry* 1999;156(11):1751-7.
- Kety SS, Wender PH, Jacobsen B, et al. Mental illness in the biological and adoptive relatives of schizophrenic adoptees. Replication of the Copenhagen study in the rest of Denmark. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:442-55.
- Kidogami Y, Yoneda H, Asaba H, et al. P300 in first degree relatives of schizophrenics. *Schizophr Res* 1992;6(1):9-13.
- Kimble M, Lyons M, O'Donnell B, et al. The effect of family status and schizotypy on electrophysiologic measures of attention and semantic processing. *Biol Psychiatry* 2000;47(5):402-12.
- Kneavel M, Gogos J, Karayiorgou K, et al. Interaction of COMT gene deletion and environment on cognition. *Soc Neurosci* 2000;26:1-2.
- Knight RT, Scabini D, Woods DL, et al. Contributions of temporal-parietal junction to the human auditory P3. *Brain Res* 1989;502:109-16.
- Knobler HY, Shinar E, Beckmann JS, et al. A highly significant association between a COMT haplotype and schizophrenia. *Am J Hum Genet* 2002;71(6):1296-302.

- Kotler M, Barak P, Cohen H, et al. Homicidal behavior in schizophrenia associated with a genetic polymorphism determining low catechol O-methyltransferase (COMT) activity. *Am J Med Genet* 1999;88(6):628-33.
- Kotrla KJ, Weinberger DR. Brain imaging in schizophrenia. *Annu Rev Med* 1995;46:113-22.
- Kraepelin, E. (1899): *Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Aerzte*. 6. vollständig umgearbeitete Auflage, J. A. Barth, Leipzig.
- Kramer AF, Strayer DL. Assessing the development of automatic processing: an application of dual-task and event-related brain potential methodologies. *Biol Psychol* 1988;26:231-67.
- Krystal JH, Karper LP, Seibyl JP, et al. Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans. Psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51(3):199-214.
- Kühn S, Schubert F, Gallinat J. Reduced thickness of medial orbitofrontal cortex in smokers. *Biol Psychiatry* 2010;68(11):1061-5.
- Kutas M, McCarthy G, Donchin E. Augmenting mental chronometry: the P300 as a measure of stimulus evaluation time. *Science* 1977;197(4305):792-5.
- Lachman HM, Papolos DF, Saito T, et al. Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: Description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders. *Pharmacogenetics* 1996;6:243-50.
- Laurent A, Garcia-Larrea L, Dalery J, et al. The P300 potential in schizophrenia. *Encephale* 1993;19(3):221-7.
- Levin ED. Nicotinic receptor subtypes and cognitive function. *J Neurobiol* 2002;53(4):633-40.
- Levin ED, Rezvani AH. Nicotinic treatment for cognitive dysfunction. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord* 2002;1(4):423-31.
- Levin ED, McClernon FJ, Rezvani AH. Nicotinic effects on cognitive function: behavioral characterization, pharmacological specification, and anatomic localization. *Psychopharmacology* 2006;184(3-4):523-39.
- Lindvall O, Bjorklund A, Skagerberg G. Dopamine-containing neurons in the spinalcord: anatomy and some functional aspects. *Ann Neurol* 1983;14(3):255-60.
- Looren de Jong H, Kok A, Van Rooy JC. Stimulus probability and motor response in young and old adults: an ERP study. *Biol Psychol* 1989;29:125-48.

- Loughead J, Wileyto EP, Valdez JN, et al. Effect of abstinence challenge on brain function and cognition in smokers differs by COMT genotype. *Mol Psychiatry* 2009;14(8):820-6.
- Maher BS, Reimers MA, Riley BP, et al. Allelic heterogeneity in genetic association meta-analysis: an application to DTNBP1 and schizophrenia. *Hum Hered* 2010;69(2):71-9.
- Maier W, Rietschel M, Lichtermann D, et al. Family and genetic studies on the relationship of schizophrenia to affective disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1999;249(4):57-61.
- Malhotra AK, Kestler LJ, Mazzanti C, et al. A functional polymorphism in the COMT gene and performance on a test of prefrontal cognition. *Am J Psychiatry* 2002;159:652-4.
- Mancuso G, Warburton DM, Mélen M, et al. Selective effects of nicotine on attentional processes. *Psychopharmacology* 1999;146(2):199-204.
- Männistö PT, Kaakkola S. Catechol-O-methyltransferase (COMT): biochemistry, molecular biology, pharmacology, and clinical efficacy of the new selective COMT inhibitors. *Pharmacol Rev* 1999;51:593-628.
- Mattay VS, Berman KF, Ostrem JL, et al. Dextroamphetamine enhances COMT Gene Polymorphism and P300 in Schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1996;54:40-8.
- Mattay VS, Callicott JH, Bertolino A, et al. Effects of dextroamphetamine on cognitive performance and cortical activation. *Neuroimage* 2000;12:268-75.
- Mattay VS, Goldberg TE, Fera F, et al. Catechol o-methyltransferase val158met genotype and individual variations in the brain response to amphetamine. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:6168-91.
- McCarthy G, Donchin E. A metric for thought: a comparison of P300 latency and reaction time. *Science* 1981;211(4477):77-80.
- McGehee DS, Heath MJ, Gelber S, et al. Nicotine enhancement of fast excitatory synaptic transmission in CNS by presynaptic receptors. *Science* 1995;269(5231):1692-6.
- McKenna PJ. Pathology, phenomenology and the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1987;151:288-301.
- Mega MS, Cummings JL. Frontal-subcortical circuits and neuropsychiatric disorders. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1994;6:358-70.
- Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. PMCID: PMC334765A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res* 1988;16(3):1215.
- Miyake A, Shah NJ. *Models of working memory: Mechanism of active maintenance and executive control*. New York: Cambridge University Press, 1999.

- Mobascher A, Brinkmeyer J, Warbrick T, et al. The P300 event-related potential and smoking – a population-based case-control study. *Int J Psychophysiol* 2010;77(2):166-75.
- Molina V, Muñoz F, Martín-Loeches M, et al. Long-term olanzapine treatment and P300 parameters in schizophrenia. *Neuropsychobiology* 2004;50(2):182-8.
- Moss TG, Sacco KA, Allen TM, et al. Prefrontal cognitive dysfunction is associated with tobacco dependence treatment failure in smokers with schizophrenia. *Drug Alcohol Depend* 2009;104(1-2):94-9.
- Nedic G, Nikolac M, Borovecki F, et al. Association study of a functional catechol-O-methyltransferase polymorphism and smoking in healthy Caucasian subjects. *Neurosci Lett* 2010;473(3):216-9.
- Neuhaus A, Bajbouj M, Kienast T, et al. Persistent dysfunctional frontal lobe activation in former smokers. *Psychopharmacology* 2006;186(2):191-200.
- Nordstrom AL, Fared L, Wiesel FA, et al. Central D2-dopamine receptor occupancy in relation to antipsychotic drug effects: a double-blind PET study of schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 1993;33(4):227-35.
- Norton N, Kirov G, Zammit S, et al. Schizophrenia and functional polymorphisms in the MAOA and COMT genes: no evidence for association or epistasis. *Am J Med Genet* 2002;114(5):491-6.
- Norton N, Williams HJ, Owen MJ. An update on the genetics of schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry* 2006;19:158-64.
- O'Donnell BF, Vohs JL, Hetrick WP, et al. Auditory event-related potential abnormalities in bipolar disorder and schizophrenia. *Int J Psychophysiol* 2004;53(1):45-55.
- Ohmori O, Shinkai T, Kojima H, et al. Association study of a functional catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in Japanese schizophrenics. *Neurosci Lett* 1998;243(1-3):109-12.
- Oranje B, van Berckel BN, Kemner C, et al. The effects of a sub-anaesthetic dose of ketamine on human selective attention. *Neuropsychopharmacology* 2000;22:293-302.
- Owen MJ, O'Donovan MC, Harrison PJ. Schizophrenia: a genetic disorder of the synapse? *BMJ* 2005;330(7484):158-9.
- Park S, Püschel J, Sauter BH, et al. Spatial working memory deficits and clinical symptoms in schizophrenia: A 4-month-follow-up-study. *Biol Psychiatry* 1999;46:392-400.
- Pfefferbaum A, Ford JM, White PM, et al. P3 in schizophrenia is affected by stimulus modality, response requirements, medication status, and negative symptoms. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:1035-44.
- Picton TW. The P300 wave of the human event-related potential. *J Clin Neurophysiol* 1992;9(4):456-79.

- Pihlavisto P, Reenilä I. Separation methods for catechol O-methyltransferase activity assay: physiological and pathophysiological relevance. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2002;781(1-2):359-72.
- Polich J, Burns T. P300 from identical twins. *Neuropsychologia* 1987;25(1B):299-304.
- Polich J. Probability and inter-stimulus interval effects on the P300 from auditory stimuli. *Int J Psychophysiol* 1990;10(2):163-70.
- Polich J. P300 in the evaluation of aging and dementia. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1991;42:304-23..
- Polich J, Ochoa CJ. Alcoholism risk, tobacco smoking, and P300 event-related potential. *Clin Neurophysiol* 2004;115(6):1374-83.
- Polymeropoulos MH, Coon H, Byerley W, et al. Search for a schizophrenia susceptibility locus on human chromosome 22. *Am J Med Genet* 1994;54:93-9.
- Pritchard WS. Psychophysiology of P300. *Psychol Bull* 1981;89:506-40.
- Pulver AE, Karayiorgou M, Wolyniec PS, et al. Sequential strategy to identify a susceptibility gene for schizophrenia: report of potential linkage on chromosome 22q12-q13.1: Part 1. *Am J Med Genet* 1994;54:36-43.
- Pycock CJ, Kerwin RW, Carter CJ. Effect of lesion of cortical dopamine terminals on subcortical dopamine receptors in rats. *Nature* 1980;286(5768):74-6.
- Rapp AM, Leube DT, Erb M, et al. Laterality in metaphor processing: lack of evidence from functional magnetic resonance imaging for the right hemisphere theory. *Brain Lang* 2006;100(2):142-9.
- Rezvani AH, Levin ED. Cognitive effects of nicotine. *Biol Psychiatry* 2001;49(3):258-67.
- Robledo P, Kaneko WM, Ehlers CL. The effects of acute cocaine administration on auditory event-related potentials in rats. *Neurosci Lett* 1993;160(1):4-8.
- Rosa A, Peralta V, Cuesta MJ, et al. New evidence of association between COMT gene and prefrontal neurocognitive function in healthy individuals from sibling pairs discordant for psychosis. *Am J Psychiatry* 2004;161:1110-2.
- Roth WT, Pfefferbaum A, Kelly AF, et al. Auditory event-related potentials in schizophrenia and depression. *Psychiatry Res* 1981;4(2):199-212.
- Rusted JM, Graupner L, Tennant A, et al. Effortful processing is a requirement for nicotine-induced improvements in memory. *Psychopharmacology* 1998;138(3-4):362-8.

- Sacco KA, Termine A, Seyal A, et al. Effects of cigarette smoking on spatial working memory and attentional deficits in schizophrenia: involvement of nicotinic receptor mechanisms. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62(6):649-59.
- Saitoh O, Niwa S, Hiramatsu K, et al. Abnormalities in late positive components of event-related potentials may reflect a genetic predisposition to schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1984;19:293-303.
- Salisbury DF, Shenton ME, Sherwood AR, et al. First-episode schizophrenic psychosis differs from first-episode affective psychosis and controls in P300 amplitude over left temporal lobe. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:173-80.
- Sanders AR, Rusu I, Duan J, et al. Haplotypic association spanning the 22q11.21 genes COMT and ARVCF with schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2005;10:353-65.
- Sandman CA, Patterson JV. The auditory event-related potential is a stable and reliable measure in elderly subjects over a 3 year period. *Clin Neurophysiol* 2000;111(8):1427-37.
- Saß H, Wittchen HU, Zaudig M. Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen DSM-IV. Göttingen: Hogrefe, 1996.
- Sawaguchi T, Matsumura M, Kubota K. Dopamine enhances the neuronal activity of spatial short-term memory task in the primate prefrontal cortex. *Neurosci Res* 1988;5:465-73.
- Sawaguchi T, Goldman-Rakic PS. D1 dopamine receptors in prefrontal cortex: involvement in working memory. *Science* 1991;251(4996):947-50.
- Scanlon PD, Raymond FA, Weinshilboum RM. Catechol-O-methyltransferase: thermolabile enzyme in erythrocytes of subjects homozygous for allele for low activity. *Science* 1979;203(4375):63-5.
- Schneider K. *Klinische Psychopathologie*. 8. ergänzende Auflage, Stuttgart: Thieme, 1967.
- Seamans JK, Floresco SB, Phillips AG. D1 receptor modulation of hippocampal-prefrontal cortical circuits integrating spatial memory with executive functions in the rat. *J Neurosci* 1998;18(4):1613-21.
- Segalowitz SJ, Barnes KL. The reliability of ERP components in the auditory oddball paradigm. *Psychophysiology* 1993;30(5):451-9.
- Segarra R, Zabala A, Eguíluz JI, et al. Cognitive performance and smoking in first-episode psychosis: the self-medication hypothesis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2011;261(4):241-50.
- Sesack SR, Hawrylak VA, Matus C, et al. Dopamine axon varicosities in the prelimbic division of the rat prefrontal cortex exhibit sparse immunoreactivity for the dopamine transporter. *J Neurosci* 1998;18:2697-708.

- Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): The development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 1998;59(20):22-33.
- Shifman S, Bronstein M, Sternfeld M, et al. A highly significant association between a COMT haplotype and schizophrenia. *Am J Hum Genet* 2002;71(6):1296-302.
- Sidman RD, Major DJ, Ford MR, et al. Age-related features of the resting pattern-reversal visual evoked response using the dipole localization method and cortical imaging technique. *J Neurosci Methods* 1991;37(1):27-36.
- Silver H, Feldman P, Bilker W. Working memory deficits as a core neuropsychological dysfunction in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003;160:1809-16.
- Spielman RS, Weinshilboum RM. Genetics of red cell COMT activity: analysis of thermal stability and family data. *Am J Med Genet* 1981;10(3):279-90.
- Squires KC, Wickens C, Squires NK, et al. The effect of stimulus sequence on the waveform of the cortical event-related potential. *Science* 1976;193(4258):1142-6.
- Stefanis CN. Variation in catechol-O-methyltransferase val158met genotype associated with schizotypy but not cognition: A population study in 543 young men. *Biol Psychiatry* 2004;56:510-5.
- Stefansson H, Sigurdsson E, Steinthorsdottir V, et al. Neuregulin 1 and susceptibility to schizophrenia. *Am J Hum Genet* 2002;71:877-92.
- Svensson TH, Grenhoff J, Engberg G. Effect of nicotine on dynamic function of brain catecholamine neurons. *Found Symp* 1990;152:169-80; discussion 180-5.
- Swazey J. *Chlorpromazine in Psychiatry: A study of therapeutic innovation*. Cambridge: The MIT Press, 1974.
- Tamminga C. Glutamatergic aspects of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1999;37:12-5.
- Tenhunen J, Salminen M, Jalanko A, et al. Structure of the rat catechol-O-methyltransferase gene: separate promoters are used to produce mRNAs for soluble and membrane-bound forms of the enzyme. *DNA Cell Biol* 1993;12(3):253-63.
- Tenhunen J, Salminen M, Lundström K, et al. Genomic organization of the human catechol O-methyltransferase gene and its expression from two distinct promoters. *Eur J Biochem* 1994;223(3):1049-59.
- Tosato S, Dazzan P, Collier D. Association between the neuregulin 1 gene and schizophrenia: a systematic review. *Schizophr Bull* 2005;31:613-7.

- Tsai SJ, Yu YY, Chen TJ, et al. Association study of a functional catechol-O-methyltransferase-gene polymorphism and cognitive function in healthy females. *Neurosci Lett* 2003;338(2):123-6.
- Tsai SJ, Hong CJ, Liao DL, et al. Association study of a functional catechol-O-methyltransferase genetic polymorphism with age of onset, cognitive function, symptomatology and prognosis in chronic schizophrenia. *Neuropsychobiology* 2004;49:196-200.
- Tsuang MT, Faraone SV. The future of psychiatric genetics. *Curr Psychiatry Rep* 2000;2:133-6.
- Turetsky B, Colbath EA, Gur RE. P300 subcomponent abnormalities in schizophrenia: II. Longitudinal stability and relationship to symptom change. *Biol Psychiatry* 1998;43:31-9.
- Turetsky BI, Cannon TD, Gur RE. P300 subcomponent abnormalities in schizophrenia: III. Deficits in unaffected siblings of schizophrenic probands. *Biol Psychiatry* 2000;47(5):380-90.
- van der Stelt O, Frye J, Lieberman JA, et al. Impaired P3 generation reflects high-level and progressive neurocognitive dysfunction in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61(3):237-48.
- van der Stelt O, Belger A. Application of electroencephalography to the study of cognitive and brain functions in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2007;33(4):955-70.
- Vesco KK, Bone RC, Ryan JC, et al. P300 in young and elderly subjects: auditory frequency and intensity effects. *Int J Psychophysiol* 1993;14(3):255-67.
- Volz HP, Reischies F, Riedel M. Cognitive disorders in schizophrenic patients. *Nervenarzt* 2010;81(1):39-54.
- Wang J, Hirayasu Y, Hiramatsu K, et al. Increased rate of P300 latency prolongation with age in drug-naive and first episode schizophrenia. *Clin Neurophysiol* 2003;114(11):2029-35.
- Weinberger DR. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1987;44:660-9.
- Weisbrod M, Winkler S, Maier S, et al. Left lateralized P300 amplitude deficit in schizophrenic patients depends on pitch disparity. *Biol Psychiatry* 1997;41(5):541-9.
- Weisbrod M, Hill H, Niethammer R, et al. Genetic influence on auditory information processing in schizophrenia: P300 in monozygotic twins. *Biol Psychiatry* 1999;46(5):721-5.
- Wickens C, Kramer A, Vanasse L, et al. Performance of concurrent tasks: A psychophysiological analysis of the reciprocity of information-processing resources. *Science* 1983;221:1080-2.
- Widschwendter CG, Fleischhacker WW. Pathophysiologische Grundlagen der Schizophrenie und deren Relevanz für die Psychopharmakotherapie. *Fortschr neurol Psychiat* 2005;73(1):32-7.

- Williams GV, Goldman-Rakic PS. Modulation of memory fields by dopamine D1 receptors in prefrontal cortex. *Nature* 1995;376:572-5.
- Williams HJ, Glaser B, Williams NM, et al. No association between schizophrenia and polymorphisms in COMT in two large samples. *Am J Psychiatry* 2005;162(9):1736-8.
- Wing VC, Bacher I, Sacco KA, et al. Neuropsychological performance in patients with schizophrenia and controls as a function of cigarette smoking status. *Psychiatry Res* 2011;188(3):320-6.
- Winterer G, Ziller M, Dorn H, et al. Schizophrenia: Reduced signal-to-noise ratio and impaired phase-locking during information processing. *Clin Neurophysiology* 2000;111(5):837-49.
- Winterer G, Weinberger DR. Cortical signal-to-noise ratio: Insight into the pathophysiology and genetics of schizophrenia. *Clin Neurosci Res* 2002;3(1-2):55-66.
- Winterer G, Egan MF, Raedler T, et al. P300 and genetic risk for schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60(11):1158-67.
- Winterer G, Coppola R, Goldberg TE, et al. Prefrontal broadband noise, working memory, and genetic risk for schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004;161(3):490-500.
- Winterer G, Egan MF, Kolachana BS, et al. Prefrontal electrophysiologic „noise“ and catechol-O-methyltransferase genotype in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2006;60(6):578-84.
- Wonodi I, Stine OC, Mitchell BD, et al. Association between Val108/158 Met polymorphism of the COMT gene and schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2003;120B(1):47-50.
- Wood SJ, Pantelis C, Proffitt T, et al. Spatial working memory ability is a marker of risk-for-psychosis. *Psychol Med* 2003;33:1239-47.
- Wyatt RJ. Early intervention with neuroleptics may decrease the long-term morbidity of schizophrenia. *Schizophr Res* 1991;5(3):201-2.
- Yang CR, Seamans JK. Dopamine D1 receptor actions in layers V-VI rat prefrontal cortex neurons in vitro: modulation of dendritic-somatic signal integration. *J Neurosci* 1996;16(5):1922-35.
- Zhu J, Bardo MT, Green TA, et al. Nicotine increases dopamine clearance in medial prefrontal cortex in rats raised in an enriched environment. *J Neurochem* 2007;103(6):2575-88.
- Zobel A, Maier W. Endophänotypen – ein neues Konzept zur biologischen Charakterisierung psychischer Störungen. *Nervenarzt* 2004;75:205-14.
- Zschocke S. *Klinische Elektroenzephalographie*. Berlin/ Heidelberg: Springer-Verlag, 1995.

Curriculum Vitae
LENA BENDUKAT

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