

Medizinische Fakultät der Charité - Universitätsmedizin Berlin
Campus Benjamin Franklin
aus der Psychiatrischen Klinik und Poliklinik
Labor für Klinische Psychophysiologie
Eschenallee 3
14050 Berlin
Direktorin: Prof. Dr. Isabella Heuser

**Die akustisch evozierte N100 Amplitude
als intermediärer Phänotyp
zur Erforschung genetischer Grundlagen der Schizophrenie**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der
medizinischen Doktorwürde
der Charité - Universitätsmedizin Berlin
Campus Benjamin Franklin

vorgelegt von Burkhard Fragel

aus Schwerin

Gutachter 1: Priv.-Doz. Dr. med. J. Gallinat

Gutachter 2: Prof. Dr. med. F. M. Reischies

Gedruckt mit Genehmigung der Charité – Universitätsmedizin
Berlin
Campus Benjamin Franklin

Promoviert am: 13.02.2007

Inhaltsverzeichnis

Kapitel	Seite	
1.	6	Einleitung
2.	7	Hintergrund
2.1.	7	Die Schizophrenie
2.1.1.	7	Pathophysiologie der Schizophrenie
2.1.2.	9	Genetische Grundlagen der Schizophrenie
2.1.2.1.	10	Modelle und Probleme bei der Suche eines Vererbungsganges
2.1.2.2.	11	Genetische Kopplungsanalysen und Assoziationsfunde
2.1.2.3.	13	Dopamin D2 Rezeptorgen mit (CA) _n Dinucleotid-Genpolymorphismus
2.2.	16	Die akustisch evozierte N100 Amplitude als intermediärer Phänotyp zur Erforschung komplexer psychiatrischer Erkrankungen
2.2.1.	18	Klassifikation der ereigniskorrelierten Potentiale
2.2.2.	22	Definition der akustisch evozierten N100 Amplitude
2.2.2.1.	23	Die akustisch evozierte N100 Amplitude im Bezug zum Alter
2.2.2.2.	24	Die akustisch evozierte N100 Amplitude im Bezug zum Geschlecht
2.2.2.3.	24	Vererbung der akustisch evozierten N100 Amplitude
2.2.2.4.	25	Reliabilität der akustisch evozierten N100 Amplitude
2.2.2.5.	26	Generatoren der akustisch evozierten N100 Amplitude
2.2.2.6.	30	Schizophrenie und akustisch evozierte N100 Amplitude
2.3.	33	Anteriorer Gyrus cinguli und Schizophrenie

3.	37	Hypothese
4.	39	Material und Methoden
4.1.	39	Ethikantrag
4.2.	39	Untersuchungsablauf
4.2.1.	40	Patienten und Probanden
4.2.2.	41	Ableitung und Auswertung der akustisch evozierten N100 Amplitude
4.2.3.	43	Blutabnahme
4.2.4.	43	Genotypisierung
4.3.	44	Statistische Berechnungen
5.	45	Ergebnisse
5.1.	45	Auswahl der (CA) _n Dinucleotidsequenzen und Fälle
5.2.	47	Gruppenvergleiche der schizophrenen Patienten gegen die gesunden Probanden
5.3.	49	Gruppenvergleiche zwischen den einzelnen Genotypen innerhalb der gesunden Probanden und innerhalb der schizophrenen Patienten
5.4.	51	Verteilung von klinischen Daten auf die Genotypen der schizophrenen Patienten
5.5.	52	Erstellung der multifaktoriellen Varianzanalyse (MANOVA)
5.5.1.	55	Einfluss der Kovariate Alter auf die akustisch evozierte N100 Amplitude
5.5.2.	55	Einfluss des Faktors Geschlecht auf die akustisch evozierte N100 Amplitude
5.5.3.	55	Einfluss des Faktors Diagnose auf die akustisch evozierte N100 Amplitude
5.5.4.	56	Einfluss des Faktors Genotyp auf die akustisch evozierte N100 Amplitude
5.5.5.	59	Einfluss der Genotyp-Diagnoseninteraktion auf die akustisch evozierte N100 Amplitude

5.5.6.	59	Einfluss der Genotyp-Geschlechterinteraktion auf die akustisch evozierte N100 Amplitude
6.	61	Diskussion
6.1.	61	Gruppenvergleiche der schizophrenen Patienten gegen die gesunden Probanden
6.2.	62	Gruppenvergleiche zwischen den Genotypen innerhalb der gesunden Probanden und innerhalb der schizophrenen Patienten
6.3.	62	Verteilung von klinischen Daten auf die Genotypen der schizophrenen Patienten
6.4.	62	Diskussion der MANOVA
7.	66	Zusammenfassung
8.	67	Literaturverzeichnis
9.	81	Anhang
9.1.	81	Abkürzungen
9.2.	82	Internationales 10-20 Elektrodensystem
10.	83	Lebenslauf

9. Anhang

9.1. Abkürzungen

(CA)n:	(Cytosin-Adenosin) n malige Abfolge
AGC:	Anteriorer Gyrus Cinguli
ANOVA:	Analysis of Variance
BESA:	Brain Electric Source Analyse
COMT:	Catechol O Methyltransferase
DNS:	Desoxyribonukleinsäure
EEG:	Elektroencephalogramm
EKP:	Ereigniskorrelierte Potentiale
LORETA:	Low Resolution Electromagnetic Tomographie
MANOVA:	Multivariate Analysis of Variance
M.I.N.I.-S.C.I.D.:	Mini International Neuropsychiatric Interview - Structured Clinical Interview for DSM-IV

10. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.

Erklärung

Ich, Burkhard Fragel, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema "Die akustisch evozierte N100 Amplitude als intermediärer Phänotyp zur Erforschung genetischer Grundlagen der Schizophrenie" selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Berlin, 24.05.2006