

2. Hintergrund

2.1. Die Schizophrenie

Der Begriff Schizophrenie wurde vor 80 Jahren durch Eugen Bleuler (1911) geprägt. In ihm wird eine Reihe von psychischen Störungen mit mannigfaltigen Symptomen zusammengefasst. Es wird eine Differenzierung der Symptome in primäre, die direkte Ausdrucksformen der Krankheiten darstellen, und sekundäre, die sich reaktiv entwickeln und sehr unspezifisch sind, vorgenommen. So unterschied Kraepelin (1906) "Prozess-" bzw. "Defektsymptome" von "Begleiterscheinungen", Bleuler (1911) "Grundsymptome" von "akzessorischen Symptomen" und Schneider (1939) "Symptome 1. und 2. Ranges".

In dem Bemühen, den Erkrankungen des schizophrenen Formenkreises gemeinsam zugrunde liegende objektivierbare Kriterien zu erfassen, sind die kognitiven Störungen mit Defiziten in Auffassung und Wahrnehmung für die wissenschaftlichen Fragestellungen immer wichtiger geworden. Dafür hat in jüngster Zeit die Hypothese der gestörten Informationsverarbeitung aufgrund gestörter Filterfunktionen (Nüchterlein et al. 1984) zunehmend an Bedeutung gewonnen. Hierbei spielt vor allem eine herabgesetzte selektive Aufmerksamkeit im Sinne einer relativen Unfähigkeit, wichtige von unwichtigen Außenreizen zu unterscheiden, eine große Rolle. Dieser Befund wird mittlerweile als ein wesentliches Merkmal der Schizophrenie angesehen (Schreiber et al. 1992), da er als unmittelbarer Ausdruck der zugrundeliegenden krankhaften Veränderungen gilt.

2.1.1. Pathophysiologie der Schizophrenie

Die Psychosen des schizophrenen Formenkreises bilden hinsichtlich ihrer Symptomatik und ihres Verlaufs eine sehr

heterogene Gruppe psychiatrischer Erkrankungen. Es ist zu erwarten, dass die pathophysiologischen Prozesse, welche die Krankheit bedingen, ähnlich vielschichtig aufgebaut sein müssen. Obwohl vielfach angenommen wird, dass veränderte biochemische Abläufe eine Hauptrolle in der Pathogenese und Pathophysiologie schizophrener Psychosen spielen, wurde bislang kein allgemein anerkanntes pathobiochemisches Substrat dieser Erkrankungen gefunden. Trotzdem wurden eine Reihe von Thesen postuliert.

Aufgrund weitreichender Erfahrungen mit Neuroleptika und Amphetaminen konnte die Dopaminhypothese aufgestellt werden. Carlsson (1988) und Davis et al. (1991) gehen hierbei von einer Überfunktion der zentralen dopaminergen Neurotransmission aus. Sie stellten fest, dass der Hauptangriffsort der Neuroleptika die Dopaminrezeptoren sind. Durch ihre antagonistische Wirkung an den postsynaptischen Rezeptoren soll die angenommene Überfunktion im dopaminergen System ausgeglichen werden. Im Gegensatz dazu fördern Amphetamine und Kokain die Ausschüttung von Dopamin in den synaptischen Spalt und/oder hemmen die Wiederaufnahme des Transmitters in die Präsynapse. Dieser künstlich erzeugte Anstieg des Dopamins führt zu ähnlichen Psychosen wie sie bei schizophrenen Patienten beobachtet werden. Bestätigt wurde die Amphetamin induzierte Dopaminausschüttung mit Hilfe der PET durch Breier et al. (1997). Auch die D2 Rezeptordichte und die Dopamindcarboxylaseaktivität sind bei schizophrenen Patienten erhöht. Ob diese Beobachtungen lediglich ein kompensatorischer Ausgleich der Neuroleptikatherapie und somit der Suppression dieses Systems sind, bleibt weiter offen. Denn Laruelle (1998) fand bei ähnlichen PET Untersuchungen mit unmedizierten schizophrenen Patienten ähnliche Ergebnisse wie bei medizierten, Nordstrom et al. (1995) jedoch nicht.

Weiterhin wurden mehrere Varianten für das Catechol-O-Methyltransferase codierende Gen beschrieben (Egan et al. 2001). Hierbei sind Varianten des COMT-Gens, die zu einer inaktiveren COMT führen und so mit einem verminderten präfrontalen

Dopaminabbau einhergehen, mit einem erhöhten Risiko für die Diagnose Schizophrenie assoziiert.

Weitere Hypothesen stellen die Serotonin- (Burnet et al. 1997; Harrison 1999; Raymond et al. 2001; Tauscher et al. 2002; East et al. 2002) und Glutamathypothese (Olney und Farber 1995; Carlsson et al. 1999) dar.

2.1.2. Genetische Grundlagen der Schizophrenie

Bei der Suche nach den Ursachen für Schizophrenie ist man auf eine Vielzahl von Faktoren gestoßen. So konnte ein Einfluss auf die Krankheit durch familiäre Dynamik und soziales Umfeld festgestellt werden (Gottesmann II 1991). Einen Einfluss der verschiedenen Umwelten in Stadt und Land auf die Erkrankung stellten Krabbendam und van Os (2005) fest. Auch geburtshilfliche Komplikationen, pränatale ischämische Insulte und virale Infektionen scheinen hier eine Rolle zu spielen (Wright und Murray 1993; Seidman et al. 2000). Der Einfluss dieser Faktoren ist jedoch sehr gering.

Im Gegensatz dazu wurde in Zwillings-, Adoptions- und Familienstudien ein weitaus größerer Einfluss der Genetik ermittelt. Familienstudien ergaben, dass das Risiko an Schizophrenie zu erkranken für Angehörige schizophrener Patienten im Vergleich zur gesunden Bevölkerung erhöht ist. Es beträgt für Verwandte 1. Grades 5-15%, für Verwandte 2. Grades 2-6% und für Verwandte 3. Grades 2% (Gottesmann II 1991). Dies beweist, dass zwar eine familiäre Häufung der Schizophrenie, jedoch nicht zwangsläufig eine genetische Vererbung von Schizophrenie vorliegt. Die Frage, ob und zu welchen Anteilen Schizophrenie vererbt wird, kann über Adoptions- und Zwillingsstudien geklärt werden. Um den Umwelteinfluss schizophrener Eltern auf ihre Kinder zu kontrollieren, wurden nur Kinder schizophrener Eltern untersucht, die in gesunden

Adoptivfamilien aufwachsen. In verschiedenen dänischen (Kendler et al. 1994) und finnischen Studien (Tienari 1991) konnte eine Vererbbarkeit nachgewiesen werden.

Bei Zwillingsstudien geht man davon aus, dass Zwillinge sowohl in monozygoten als auch in dizygoten Zwillingspaaren den nahezu gleichen familiären und anderweitigen Umwelteinflüssen ausgesetzt sind. Die Ergebnisse von mehreren Studien (Kendler und Robinette 1983; Mc Guffin et al. 1984; Onstad et al. 1991) ergaben eine Konkordanzrate für Schizophrenie bei monozygoten Zwillingen von 30-50% und für dizygoten Zwillinge von < 10%. Die Differenz zwischen diesen beiden Ergebnissen lässt auf eine Vererbbarkeit der Schizophrenie schließen.

2.1.2.1. Modelle und Probleme bei der Suche eines Vererbungsganges

Die Familien-, Adoptions- und Zwillingsstudien haben gezeigt, dass eine vererbare Komponente bei der Erkrankung der Schizophrenie besteht. Die Muster der relativen Erkrankungsrisiken für Verwandte in den Familienstudien zeigten auch, dass kein monogenetischer Vererbungsgang nach dem klassischen Mendelschen Muster mit einem einzigen krankheitsauslösenden Gen vorliegen kann. Auch die Vielzahl verschiedener Ergebnisse von Studien mit ähnlichem Studiendesign lassen eher auf einen polygenen Vererbungsgang schließen.

Polygenetische oder genetisch komplexe Erkrankungen, wie z.B. auch Diabetes mellitus oder kardiovaskuläre Erkrankungen, werden mit Hilfe von Kopplungs- und Assoziationsstudien untersucht.

Diese Modelle gehen davon aus, dass viele einzelne Gene, jedes mit einem kleinen Effekt, den Phänotyp beeinflussen. Es wird zwischen additiven und multiplikativen multilocus Modellen unterschieden. Die additiven Modelle beschreiben einen kumulativen Effekt, der durch Addition der einzelnen Wirkungen

entsteht, die sich untereinander jedoch nicht beeinflussen. Bei den multiplikativen Modellen interagieren die Gene im Sinne der Epistase, wobei sich die einzelnen Wirkungen untereinander beeinflussen und überlappen können.

Zahlreiche Studien ergaben trotz großer Fallzahlen und eindeutigem Studiendesign sehr unterschiedliche Ergebnisse. Die Tatsache, dass die Krankheit in unterschiedlicher Weise von mehreren Genloci beeinflusst wird, spricht für ein multiplikatives multilocus Modell und erklärt die vielen widersprüchlichen Ergebnisse, die bei den Analysen gefunden wurden (Risch 1990).

Neben genetischen und umweltbedingten Faktoren können auch epigenetische Faktoren, Wechsel in der DNA-Methylierung und Veränderungen des Chromatins einen Einfluss haben. Diese Faktoren beeinflussen durch Regulation, Zeitpunkt und Ort der Genexpression das Krankheitsgeschehen.

Alle diese Modelle bieten bis heute keine eindeutige Erklärung für die komplexen biochemischen, histopathologischen und epidemiologischen Daten über die Schizophrenie. Die Annahme eines multiplikativen multilocus Modells, modifiziert durch Umwelt- und epigenetische Faktoren, scheint dennoch am sinnvollsten (Wong und Hubert 2003).

2.1.2.2. Genetische Kopplungsanalysen und Assoziationsfunde

Wie zuvor erwähnt, wurden eine sehr große Anzahl an Genloci auf verschiedensten Chromosomen wie 1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 13, 15, 18, 22 und X mit sehr unterschiedlichem Erfolg untersucht (Kennedy et al. 1998; Gejman 1999; Detera-Wadleigh 1999; Barden und Morissette 1999; Hallmayer 1999; Craddock und Lendon 1999; Curtis 1999; Crowe und Vieland 1999; Nurnberger Jr und Foroud 1999; Wildenauer und Schwab 1999; Van Broeckhoven und Verheyen 1999; Schwab und Wildenauer 1999; Paterson 1999). Wenn wir von

einem multiplikativen multilocus Modell und einem relativ niedrigen Risiko ausgehen, Träger der krankheitsverursachenden Gene zu sein, benötigen wir nach theoretischen Berechnungen Fallgruppen von mehreren tausend Familien (Risch et al. 1996), um eine aussagekräftige Kopplungsanalyse durchzuführen. Das ist natürlich sehr schwer realisierbar und erklärt vielleicht die geringe Reproduzierbarkeit der bisherigen Ergebnisse.

So konnten mit Hilfe von Kopplungsanalysen bis heute eine Reihe von Genorten, die mit der Diagnose Schizophrenie verknüpft zu sein scheinen, auf verschiedenen Chromosomen mit recht unterschiedlichen Ergebnissen festgestellt werden (Hovotta et al. 1998; Pulver et al. 2000; Kendler et al. 2000; Maziade et al. 2001; Badner und Gershon 2002; Kohn und Lerer 2002; Sklar 2002; Lerer et al. 2003).

Anders als bei Kopplungsanalysen werden bei Assoziationsstudien, zu denen auch die vorliegende Arbeit zählt, keine verwandten Personen untersucht. In Assoziationsstudien werden Gruppen von erkrankten Patienten und gesunden Kontrollpersonen gebildet, welche miteinander verglichen werden. Auch hier benötigt man, um eine ausreichende statistische Aussagekraft zu erreichen, entsprechend hohe Fallzahlen. Zusätzlich ergibt sich bei Assoziationsstudien das Problem der genetischen Unterschiedlichkeit der ethnischen Gruppen. So geht man davon aus, dass die unterschiedlichen ethnischen Gene auch unterschiedlich stark mit der Krankheit verbunden sind. Dies erfordert eine sorgsame Auswahl der Vergleichsgruppen nicht nur nach Diagnose, sondern auch nach genetischer Herkunft.

Auch hier ist die Liste der Untersuchungen mit unterschiedlichen Ergebnissen lang. So konnten Assoziationen zu genetischen Varianten des 5-HT_{2A} Serotoninrezeptors (Williams et al. 1996), zu genetischen Varianten des COMT-Gens (Egan et al. 2001), zu Chromosomenveränderungen auf Chromosom 5q, 11q, 18q, 19p und 22q (Bassett 1992), zu einer Chromosomendeletion in der Region 22q11.2 (Amati et al. 1999), zum 14-3-3Eta Gen, einem

Regulatorprotein für die RNA-Bildung, (Vawter et al. 2001) und zu genetischen Varianten des NRG1-Gens (Neuregulin 1 Gen) (Stefansson et al. 2002) gefunden werden. Keine Assoziation zur Schizophrenie dagegen wurde bei Studien zu genetischen Varianten des Neurotrophin-3 Gens (Gill et al. 1996) und genetischen Varianten des BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor) (Hawi et al. 1998) gefunden.

2.1.2.3. Dopamin D2 Rezeptorgen mit (CA)_n Dinucleotid-Genpolymorphismus

Das D2 Dopaminrezeptorgen ist eines der meist untersuchten Gene für neuropsychiatrische Erkrankungen.

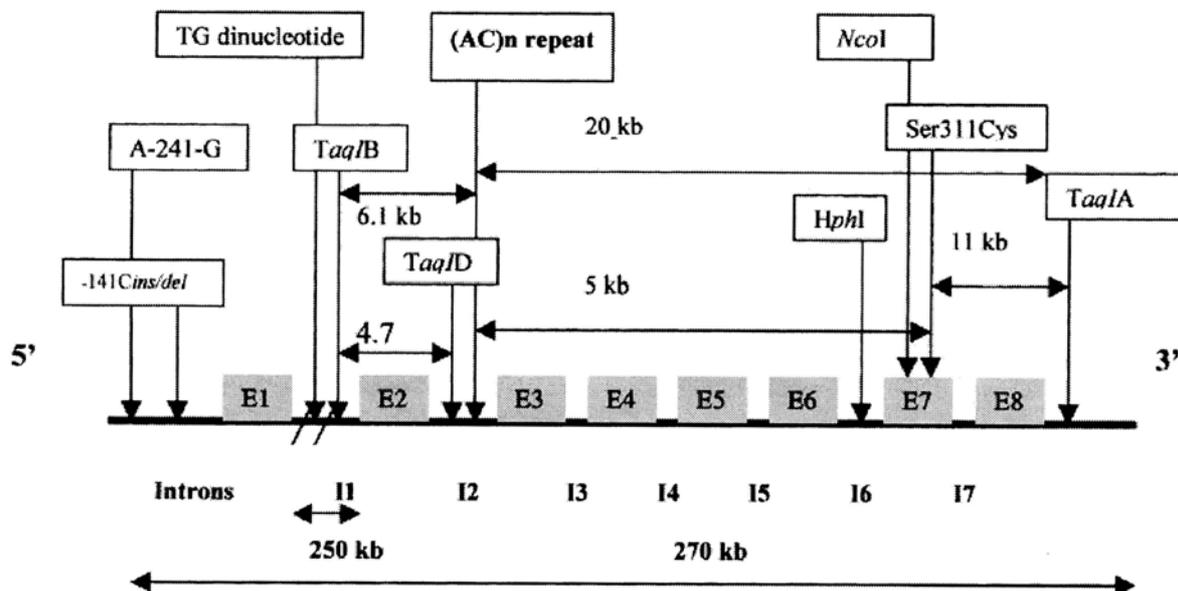


Abb. 1: Menschliches D2 Dopaminrezeptorgen mit den am meisten untersuchten Polymorphismen. Boxen stellen Exons und Linien Introns dar. Abstände zwischen verschiedenen Punkten sind durch Pfeile dargestellt. (aus Massat et al. 2002, S.182)

Dopamin D2 Rezeptorgenpolymorphismen:

-141Cins/del (Arinami et al. 1997) besteht ein Cytosin auf Position 141 oder nicht

A-241-G (Arinami et al. 1997)

TG dinucleotide (Hauge et al. 1991)

Taq1B (Hauge et al. 1991) G zu A Transversion

Taq1D (Parsian et al. 1995)

(CA)n Wiederholung (Hauge et al. 1991)

Hph1 (Sarkar et al. 1991) eine C zu G Transversion in Intron 6

Nco1 (Sarkar et al. 1991) Transversion an Aminosäure 313

Ser311 Cys (Itokawa et al. 1993) eine C zu G Transversion

Taq1A (Grandy et al. 1993) eine G-A Transversion

Eine Vielzahl dieser beschriebenen Genpolymorphismen des Dopamin D2 Rezeptorgens wurde bereits auf eine Assoziation mit der Diagnose Schizophrenie untersucht. So fanden Arinami et al. (1997) für den -141Cins/del Polymorphismus, Dubertret et al. (2001) für die Taq1 A1/A2 und Taq1 B1/B2 Polymorphismen, Virgos et al. (2001) für den (GT)n Polymorphismus und Seretti et al. (1998) für den S 311 C Polymorphismus eine positive Assoziation zu der Diagnose Schizophrenie.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit dem (CA)n Dinucleotid-Genpolymorphismus, der durch Hauge et al. (1991) beschrieben wurde. Es handelt sich hierbei um eine paarweise Wiederholung der Cytosin-Adenosin Basensequenz im DNA Strang um viele Male. Bei der Suche nach Assoziationsstudien oder anderen Untersuchungen zu diesem Polymorphismus fanden sich in der Literatur lediglich zwei Studien. So prüften Souery et al. (1996) mit 69 Patienten und 69 gesunden Probanden sowie Oruc et al. (1996) mit 38 Patienten und 38 gesunden Probanden die Assoziation zwischen der Diagnose einer bipolaren Störung und dem (CA)n Dinucleotid-Genpolymorphismus des Dopamin D2 Rezeptorgens. Beide Studien konnten keinen signifikanten Zusammenhang ermitteln.

Der (CA)_n Dinucleotid-Genpolymorphismus befindet sich auf Intron 2, 1,25kb vom Exon 3 entfernt.

```

      10      20      30      40      50      60
CAGGAGCAOGTTTTCTCATACACACATGCACACAGGCACACACACACACACACACACAC
      70      80      90      100     110     120
ACACACATGAACGCACCGCCCTCCCC*TCC*ACGTAACACCCATTTCACACACAGGCACAC
      130
ACTCATGGCAGATTA

```

Abb. 2: Abfolge eines 135-bp Abschnittes in der Nachbarschaft einer (CA)₁₆ Dinukleotidsequenzwiederholung (Position 36-67 unterstrichen). Die Reihenfolge wurde benötigt für die Erstellung der Polymerase-Ketten-Reaktions Primer (Position 1-20 und 67-84 doppelt unterstrichen). Sternchen in Position 88 und 91 markieren Unklarheiten in der Abfolge der Daten. (aus Hauge et al. 1991, S.528)

In unserer Versuchsgruppe wurden AC Wiederholungen von 74, 76, 78, 80, 82 und 84 kb Länge ermittelt. Welche Wirkung diese verschiedenen Dinucleotidabfolgen auf den Aufbau und die Funktion des Dopamin D2 Rezeptorgens besitzen, ist bis heute nicht bekannt. Die zentrale Lage der chromosomalen (CA)_n Varianten auf dem Dopamin D2 Rezeptorgen legt aber eine Veränderung der Form und der Funktion des Dopamin D2 Rezeptors nahe.

Aufgrund dieser Vermutung und des Interesses, einen bisher kaum beachteten Genpolymorphismus zu untersuchen, wurde der (CA)_n Dinucleotid-Genpolymorphismus für diese Arbeit ausgewählt.

2.2. Die akustisch evozierte N100 Amplitude als intermediärer Phänotyp zur Erforschung komplexer psychiatrischer Erkrankungen

Die Schizophrenie ist als komplexe Erkrankung ein Resultat aus einer Vielzahl von zum Teil wechselwirkenden psychischen Störungen. Eine Definition von stabilen Markern innerhalb der phänomenologischen Ebene ist sehr schwierig. Heutige Klassifikationen nach psychopathologischen Kriterien orientieren sich an klinischer Nützlichkeit und Erfahrung. Aufgrund unzulänglicher Kenntnisse über die Ätiologie psychischer Störungen wird auf eine Klassifikation nach den Ursachen bis heute verzichtet. Um einen klaren Zusammenhang zur genetischen Ebene herzustellen, benötigen wir aber eindeutig messbare biophysiological Marker, welche sich zwischen diesen beiden Ebenen bewegen.

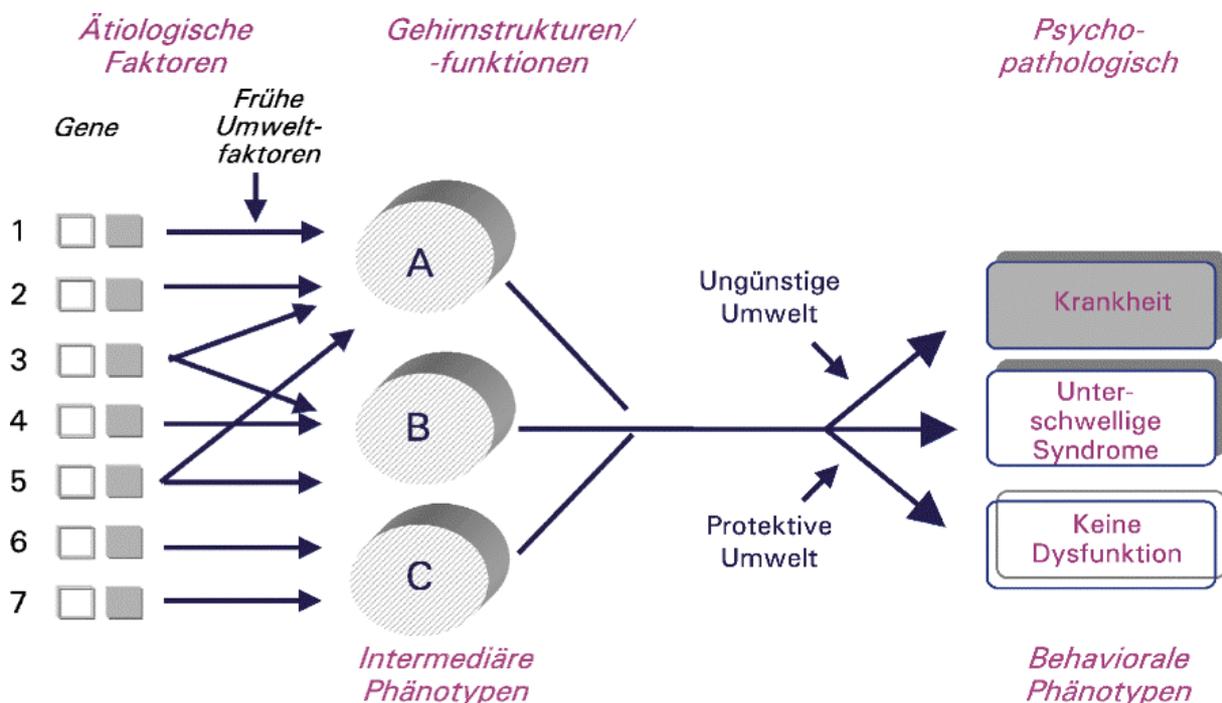


Abb. 3: Hypothetische Beziehung zwischen Suszeptibilitätsgenen und dem Phänotyp der Erkrankung. (aus Zobel und Maier 2003, S.9)

Diese Marker beschreiben Gottesmann und Shields (1972) als intermediäre Phänotypen bzw. Endophänotypen. Nach diesem Modell lässt sich der psychopathologisch definierte Krankheitsphänotyp in mehrere genetisch weniger komplexe neurobiologisch definierte intermediäre Phänotypen aufteilen. Dabei entsprechen multiple Kombinationen von intermediären Phänotypen einem klinischen Phänotyp. Der intermediäre Phänotyp hat damit einen näheren Bezug zum Genotyp und wird von ihm in einer weniger komplexen Form als der klinische Phänotyp beeinflusst.

Nach Begleiter und Porjesz (1995) muss solch ein intermediärer Phänotyp folgende Kriterien erfüllen:

- Er muss eine signifikante Vererbbarkeit aufweisen.
- In der Patientenpopulation muss die Eigenschaft prävalent sein.
- Der Marker muss über den Verlauf der Erkrankung stabil bleiben und darf sich auch nach Symptomrückgang nicht verändern.
- Bei Verwandten 1.Grades muss eine höhere Rate als in der Normalpopulation bestehen.
- In der gesunden Bevölkerung darf er nur eine geringe Basisrate besitzen.

Mit der Identifizierung von intermediären Phänotypen entstehen neue Möglichkeiten in der Diagnostik, Prävention und Erforschung komplexer psychiatrischer Krankheiten. So können wir symptomlose Risikopatienten vor Ausbruch der Erkrankung identifizieren und Verwandte von Erkrankten oder Risikopatienten präventiv untersuchen. Außerdem können intermediäre Phänotypen wie in unserer Arbeit bei der Suche nach einer Kandidatenregion für ein krankheitsverursachendes Gen hilfreich sein.

Für die Erkrankung der Schizophrenie wurden 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 Fehlerquote beim Wisconsin-Card-Sorting Test bei schizophrenen Patienten und deren gesunden Angehörigen als in der Normalbevölkerung. Gleichermaßen verhielten sich Daueraufmerksamkeit (Chen und Faraone 2000; Cornblatt und Malhotra 2001), Diskriminationsverhalten (Faraone et al. 2000) und Intelligenz (Krabbendam et al. 2001). Auch hirnanatomische Merkmale können solche Marker darstellen. So fanden Seidman et al. (2002) quantitativ abgeschwächte Normabweichungen im Hippokampusvolumen, Cannon et al. (2001) geringere Volumina im kortikalen Bereich und Vogeley et al. (2000) eine vermehrte Gyrvivizierung bei schizophrenen Patienten und ihren gesunden Angehörigen gegenüber der Normalbevölkerung. Ähnliche Zusammenhänge fanden sich auch bei den akustisch evozierten Potentialen P300 und N100 (van Beijsterveldt et al. 1998).

Der in dieser Arbeit zugrunde gelegte intermediäre Phänotyp ist deshalb die akustisch evozierte N100 Amplitude. Eine Beschreibung dieses Potentials und Rechtfertigung als intermediärer Phänotyp soll in den nächsten Kapiteln vorgenommen werden.

2.2.1. Klassifikation der ereigniskorrelierten Potentiale

Die Spannungsänderungen, die an der Schädeloberfläche über die Zeit abgeleitet werden können, bezeichnet man als EEG. Die EEG Wellen stellen dabei summierte exzitatorische postsynaptische Potentiale der obersten Rindenschichten dar, die durch den weitestgehend gleichartigen zytoarchitektonischen Aufbau des Neocortex entstehen. Die Dendriten der Zellkörper liegen in äußeren und die Zellkörper in inneren Abschnitten der Rindenschicht. An den außen liegenden Dendriten enden hauptsächlich primär exzitatorische Fasern aus den

unspezifischen Thalamuskernen. An den Zellkörpern hingegen finden sich mehr inhibitorische Synapsen. Die entstehenden inhibitorischen Potentiale tragen aufgrund ihrer weitaus geringeren resultierenden Ströme jedoch kaum zur Generierung des EEGs bei. Bei den exzitatorischen Potentialen an den Dendriten kommt es durch den Einstrom von Natrium in das Dendriteninnere zu einem negativen Feldpotential. Aufgrund des elektrischen Widerstandes der Zellmembran erfolgt nun ein Stromausgleich in die Tiefe des Neocortex mit gegenläufiger Richtung innerhalb und außerhalb der Zelle. Durch die vertikale Lage der Pyramidenzellen im Neocortex kommt es somit zu einer Phasenumkehr zwischen äußeren und inneren Schichten. Diese Phasenumkehr von Teilen des Neocortex wird als Dipol bezeichnet und beschreibt das an der Schädeloberfläche messbare elektrische Moment.

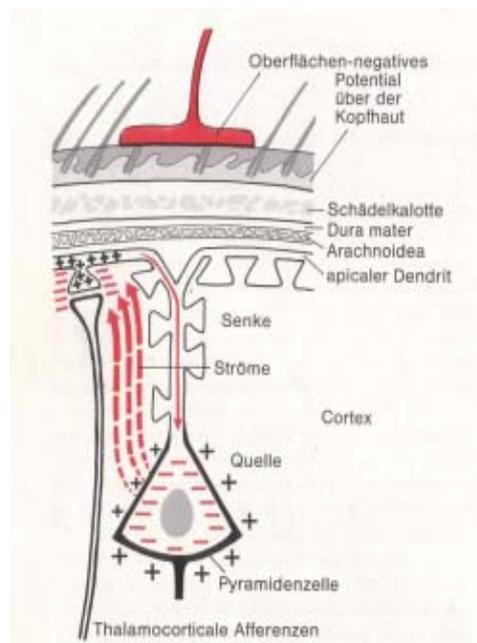


Abb. 4: schematischer Aufbau des Neocortex. Oberflächennegative Hirnpotentiale entstehen durch thalamische Afferenzen der apikalen Dendriten von Pyramidenneuronen und die daraus resultierende Elektronenverschiebung. (aus Birbaumer und Schmidt 1996, S. 492)

Ein Spontan-EEG ist in Ruhe und sogar im Schlaf ableitbar. Auf die verschiedenen EEG Rhythmen soll hier nicht weiter eingegangen werden.

Für unsere Untersuchungen ist es wesentlich, dass zusätzlich zum Spontan-EEG alle somatosensorischen, visuellen und akustischen Stimuli entsprechende ableitbare Aktivitäten auf der Schädeloberfläche auslösen. Diese Ableitungen, die vor, während und nach dem Stimulus auftreten, haben eine geringe Amplitude (1-30 μV) und werden im Spontan-EEG mit seinen wesentlich größeren Potentialen (1-200 μV) als Rauschen überlagert. Erst durch Zusammenfassen und Mitteln vieler Darbietungen desselben Stimulus werden die reizbezogenen Aktivitäten derart verstärkt, dass ein deutlich verarbeitetes Potential entsteht. Dieses Potential besteht aus einer charakteristischen Folge von positiven und negativen Auslenkungen.

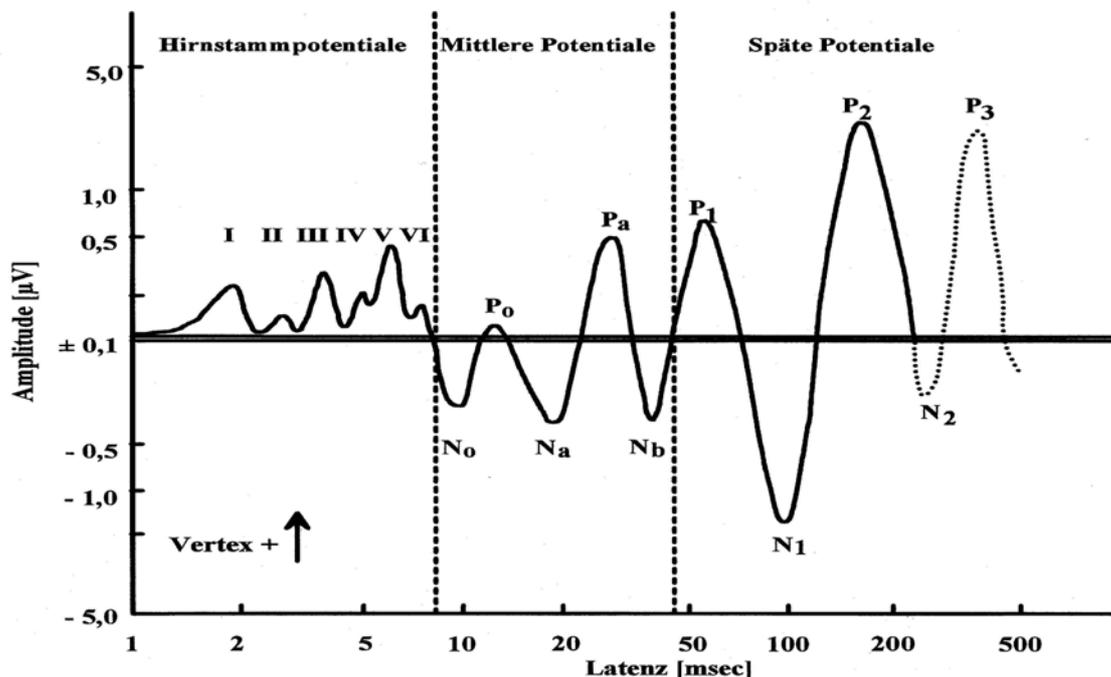


Abb. 5: schematischer Kurvenverlauf von akustisch evozierten Potentialen. Zeitbereich auf der Abszisse in logarithmischer Darstellung. (aus Hegerl 1998, S. 96)

Diese Auslenkungen werden nach ihrer Polarität mit einem P oder N und ihrer Latenz in ms gekennzeichnet.

Die Abfolge der ereigniskorrelierten Potentiale kann in Hirnstammpotentiale, mittlere und späte Potentiale unterteilt werden. Hirnstammpotentiale und mittlere Potentiale werden zu den exogenen Komponenten zusammengefasst, während die endogenen Komponenten von den späten Potentialen gebildet werden. Die exogenen Komponenten entsprechen den Antworten mit kurzer Latenz bis etwa 100 ms. Ihre Amplitude, Latenz und Topographie hängen von der physikalischen Beschaffenheit des Reizes ab. Sie sind unabhängig vom Bewusstseinszustand. Sie treten auch im Schlaf oder bei Bewusstlosigkeit auf und sind von kognitiv-psychologischen Faktoren wie Aufmerksamkeit, Bedeutung oder Interpretation unabhängig. Näätänen (1987) bezeichnete sie als "sinnesspezifische obligatorische Komponenten", welche automatisch und ohne Hinzunahme mnestischer Informationen ablaufen. Sie entsprechen der Informationsaufnahme und -weiterleitung zu den primären Projektionsarealen. Ihre Generatoren befinden sich subkortikal im Hirnstamm und in den spezifischen Projektionsarealen des Neocortex (Birbaumer und Schmidt 1996), weshalb sie an der Schädeloberfläche auch nur mit schwachen Amplituden ableitbar sind.

Die Komponenten ab 100 ms werden als endogene Komponenten bezeichnet. Sie hängen von kognitiven und psychologischen Faktoren ab. So können beispielsweise Art der Aufgabe und Aufmerksamkeit einen Einfluss auf den Potentialverlauf nehmen. Weitestgehend unbeeinflusst bleibt das Ergebnis von den physikalischen Eigenschaften des Reizes. Die späten endogenen Potentiale drücken die Verarbeitung von Informationen aus dem Gedächtnis aus (Rockstroh 1989). Da sie nicht automatisch, sondern nur unter bestimmten Versuchsbedingungen auftreten, werden sie auch als "nicht-obligatorische Komponenten" (Näätänen und Picton 1987) bezeichnet.

2.2.2. Definition der akustisch evozierten N100 Amplitude

Das Potential nach einer Latenz von 90 bis 130 ms nach dem akustischen Stimulus wird als N100 bezeichnet. Genauere Untersuchungen ergaben jedoch, dass die Potentialschwankung in diesem Bereich einen Doppelgipfel aufweist (Picton et al. 1974; Mulert et al. 2001; Gallinat et al. 2002). Die maximale Amplitude für die erste Komponente liegt im Zeitbereich von 90-100 ms und die der zweiten Komponente bei 120-140 ms. Wodurch dieser Doppelgipfel entsteht und welches die möglichen Generatoren dafür sind, wird in Kapitel 2.2.2.5. besprochen.

Da der willkürlich gesetzte Übergang zwischen exogenen und endogenen Potentialen fließend ist, besitzt das akustisch evozierte N100 Potential sowohl exogene als auch endogene Kennzeichen. Das akustisch evozierte N100 Potential zeigt beispielsweise noch eine Abhängigkeit der Topographie auf der Schädeloberfläche von der Reizmodalität und eine Abhängigkeit von der Reizintensität. Andererseits ist es im Schlaf nicht messbar und bei erhöhter Aufmerksamkeit vergrößert. So kann man bei akustischer Reizung eine Differenz der N100 Amplituden zwischen zu beachtendem und nicht zu beachtendem Reiz feststellen, welche als "Negative Differenz" bezeichnet wird (Hilliard et al. 1973; Rockstroh 1989; Michie et al. 1990).

Bei dem eingesetzten Tondiskriminationsverfahren (Kapitel 4.2.2.) musste auf Targets mit Knopfdruck reagiert werden. Die Targets wurden in pseudorandomisierten Wechsel zu Nontargets präsentiert. Für die Targets wurden größere Amplituden als für die Nontargets erzielt. Bei der akustisch evozierten N100 Amplitude ist dieser Effekt sehr ausgeprägt.

Wenn wir auch von einer Amplitudenabnahme bei schizophrenen Patienten ausgehen (Kapitel 2.2.2.6.), könnte dieser Aufmerksamkeitsverlust als eine Ursache für die Krankheitssymptome gewertet werden (Kapitel 2.3.).

2.2.2.1. Die akustisch evozierte N100 Amplitude in Bezug zum Alter

Die morphologischen Veränderungen des menschlichen Gehirns legen mit fortschreitendem Wachstum eine Veränderung der ereigniskorrelierten Potentiale mit dem Alter nahe. So fanden Johnstone et al. (1996) bei 6- bis 13-jährigen Kindern eine breitere frontale Negativität in Target ereigniskorrelierten Potentialen als bei Erwachsenen. Ähnliche Ergebnisse lieferten Polich et al. (1990) mit 4- bis 18-jährigen, Friedman et al. (1984) mit 12- bis 17-jährigen und Holcomb et al. (1986) mit 8- bis 12-jährigen Kindern. Doch nicht nur die morphologischen Veränderungen der Potentiale auf der Schädeloberfläche wurden untersucht, sondern auch eine Veränderung von Amplitude und Latenz wurde von Johnstone et al. (1996) festgestellt. Er fand einen linearen Abfall der akustisch evozierten N100 Amplitude an der Fz Elektrode zwischen 7- und 19-Jährigen um ca. 5 μ V. Auch die Latenz der akustisch evozierten N100 Amplitude an der Fz Elektrode verringerte sich in der gleichen Versuchsgruppe linear um ca. 40 ms.

Eine Untersuchung von älteren Versuchsgruppen konnte solche signifikanten Veränderungen der akustisch evozierten N100 Amplitude nicht bestätigen. So testeten Goodin et al. (1978) Versuchspersonen zwischen 6 und 76 Jahren mit einer Versuchsanordnung nach dem Oddball-Paradigma und fanden eine Altersabhängigkeit lediglich bei den Amplituden der akustisch evozierten P200 und P300. Auch Squires et al. (1978) und Pfefferbaum et al. (1980) fanden bei älteren Versuchsgruppen keinen Zusammenhang zwischen Alter und Veränderungen der akustisch evozierten N100 Amplituden. Das legt eine stärkere Veränderung der elektrophysiologischen Marker in der mit

größeren hirmorphologischen Veränderungen verbundenen Kindes- und Jugendphase nahe.

2.2.2.2. Die akustisch evozierte N100 Amplitude in Bezug zum Geschlecht

Über Geschlechterdifferenzen der akustisch evozierten N100 Amplitude gibt es sehr widersprüchliche Ergebnisse. Höhere Amplituden bei Frauen als bei Männern bei den späten ereigniskorrelierten Potentialen (Picton et al. 1984; Hegerl et al. 1985) legen auch eine Veränderung der frühen Potentiale nahe. Dies konnte in zahlreichen Studien jedoch nicht bestätigt werden. So fanden Maurer et al. (1982), Lowitzsch et al. (1983) und Hegerl et al. (1985) keine Geschlechtsabhängigkeit der akustisch evozierten N100 Amplitude. Interessant bleibt jedoch eine Untersuchung von Hetrick et al. (1996). Es wurden jeweils 30 gesunde Frauen und Männer untersucht. Ziel der Untersuchung war die Fragestellung, ob es Geschlechterunterschiede im "Gating", welches auch in die Pathologie der Schizophrenie verwickelt zu sein scheint, gibt. Den Probanden wurden zwei Töne mit einem Interstimulusintervall von 0,5 s und 10 s vorgespielt und die Amplitude und Latenz des N100 Potentials ermittelt. Im ersten Ton unterschieden sich Frauen und Männer hinsichtlich der akustisch evozierten N100 Amplitude nicht. Im zweiten Ton hatten Frauen jedoch eine signifikant höhere N100 Amplitude als Männer.

2.2.2.3. Vererbung der akustisch evozierten N100 Amplitude

Veränderungen der ereigniskorrelierten Potentiale bei Patienten und deren Familienangehörigen wurden bei einer Vielzahl von psychiatrischen Erkrankungen beschrieben. Charakteristische EKP Veränderungen bei schizophrenen Patienten und deren Verwandten

1. Grades wurden durch Blackwood et al. (1991) demonstriert. Almsy et al. (1988) fanden eine signifikante akustisch evozierte N100 Amplituden- und Latenzvererbbarkeit von Alkoholikern und deren Familienangehörigen. Weitere Familienstudien mit gesunden Probanden lieferten ebenfalls Hinweise auf die Verknüpfung von Genen und EKP. So untersuchten Eischen und Polich (1994) zehn Familien mit Vater, Mutter und zwei genetisch dazugehörigen Kindern. Innerhalb der einzelnen Familien ergab sich nach Stimulation mit einem akustischen Oddball-Paradigma eine erhöhte Korrelation der N100, P200, N200 und P300 Komponenten. Auch durch Zwillingsstudien wird die Hypothese der Vererbbarkeit der EKP bekräftigt. So wiesen Polich und Burns (1984) eine signifikante Korrelation für akustisch evozierte N100 und P300 Amplituden bei monozygoten Zwillingspaaren gegenüber nicht verwandten Vergleichspaaren nach. Zum gleichen Schluss kamen auch Katsanis et al. (1998), die 30 monozygote gegen 34 dizygoten Zwillingspaare untersuchten und einen genetischen Einfluss auf die akustisch evozierten Amplituden der frühen Komponenten N100, P200, N200 und auf die P300 fanden. O`Connor et al. (1994) konnten bei einem Vergleich von 59 monozygoten und 39 gleichgeschlechtlichen dizygoten Zwillingspaaren schließlich nur eine signifikante Vererbbarkeit der akustisch evozierten N100 Amplitude für die Cz Elektrode feststellen.

2.2.2.4. Reliabilität der akustisch evozierten N100 Amplitude

Um von einem validen psychobiologischen Marker sprechen zu können, welcher sich zudem über den Lebenszeitraum verändert, muss der Test, mit dem er erfasst wird, reliabel, also Retest stabil sein. Dazu wurden die Messungen der EKP an der gleichen Personengruppe nach einem Zeitintervall wiederholt. Es gibt eine Reihe von Studien mit unterschiedlichen Zeitintervallen, die die

Retest-Stabilität der akustisch evozierten N100 Amplitude bestätigen.

Walhovd und Fjell (2002) arbeiteten mit einer Gruppe von 59 gesunden Erwachsenen und einem Zeitintervall von 12 beziehungsweise 14 Monaten. Die Personen wurden in zwei Altersgruppen von über oder unter 56 Jahre unterteilt. Die Korrelationskoeffizienten der akustisch evozierten N100 Amplitude an der Cz Elektrode lagen für alle entstandenen Untergruppen zwischen 0,5 und 0,81 und somit über der Signifikanzgrenze von 0,01.

Sandman und Patterson (2000) beobachteten die Reliabilität der akustisch evozierten N100 Amplitude sogar über einen Zeitraum von drei Jahren. Sie berichten über Korrelationskoeffizienten von 0,45 bis 0,8 für die Ableitungen Fz, Cz und Pz für verschiedene Teilintervalle und verschiedene Präsentationsmuster der Tondarbietungen. Alle lagen über der Signifikanzgrenze von $P = 0,05$.

2.2.2.5. Generatoren der akustisch evozierten N100 Amplitude

Bei der Generierung der akustisch evozierten N100 Komponente geht man heute von mehreren Quellen aus.

Als Hauptgenerator wurden Projektionsareale im Temporallappen angenommen (Birbaumer und Schmidt 1996).

So kann es bei einer einseitigen Temporallappenläsion zu einer Verschiebung und Verkleinerung der N100 Komponente akustisch evozierter Potentiale auf der betroffenen Seite kommen (Michel und Peronnet 1982). Kommt es zu einer Läsion beider Temporallappen, kann dies sogar zu einer Auslöschung der akustisch evozierten N100 Komponente führen (Jerger et al. 1969).

Bestätigt werden konnte dies durch magnetenzephalographische Untersuchungen. Durch ihre höhere räumliche Auflösung besonders

tief liegender Dipole stellen sie ein weiteres sehr hilfreiches Mittel neben EEG Untersuchungen in der Hirnforschung dar. Papanicolaou et al. (1990) und Siedenberg et al. (1996) fanden mit dieser Methode einen tangential ausgerichteten Dipol, der überwiegend im primären auditiven Cortex lokalisiert ist.

Picton et al. (1974) stellten eine relativ stabile Doppelgipfeligkeit im Zeitbereich der N100 Komponente für akustisch evozierte Potentiale an den temporalen Elektroden fest. Dies führte zur Annahme von zwei Generatoren im Temporallappen. Diese Annahme konnte durch ein weiteres Auswertungsprogramm, das "Brain Electric Source Analysis (BESA)" von Scherg (Scherg und Picton 1991; Scherg und Berg 1991), bestätigt werden. Dabei geht man davon aus, dass bei einer ausreichend hohen Aktivitätsrate benachbarter Neurone in gleicher Zeit und Richtung ein Dipol entsteht. Die Lage dieser vorab angenommenen Dipole wird nun mit Hilfe des BESA Rechenprogramms so in die am Skalp gemessenen Potentiale eingepasst, bis eine möglichst kleine Restvarianz entsteht. Mit Hilfe dieser Auswertungsmethode konnten Gallinat und Hegerl (1994) die beiden Dipole bestätigen und makroanatomischen Hirnstrukturen zuordnen. So nahmen sie an, dass ein Dipol tangential im superioren Temporallappen lokalisiert ist und die Aktivität des primären auditiven Cortex abbildet. Der zweite Dipol befindet sich dagegen in radialer Ausrichtung im lateralen Temporallappen und bildet die Aktivität des sekundären auditiven Cortexareals ab.

Trotz dieser Befunde konnten weitere Generatoren ermittelt werden. So fanden Alcaini et al. (1994) mit Hilfe von "Mappingtechniken" zwei frontale Generatoren der akustisch evozierten N100 Komponente. Auch Giard et al. (1994) und Gallinat et al. (2002) zeigten, dass sich die Restvarianz der BESA Analyse noch verringert, wenn in das bestehende Modell mit zwei Dipolen pro Hemisphäre ein weiterer frontaler Dipol pro Hemisphäre hinzugefügt wird. Die Autoren vermuten diesen Dipol

im motorischen bzw. supplementärmotorischen Cortex oder im Gyrus cinguli.

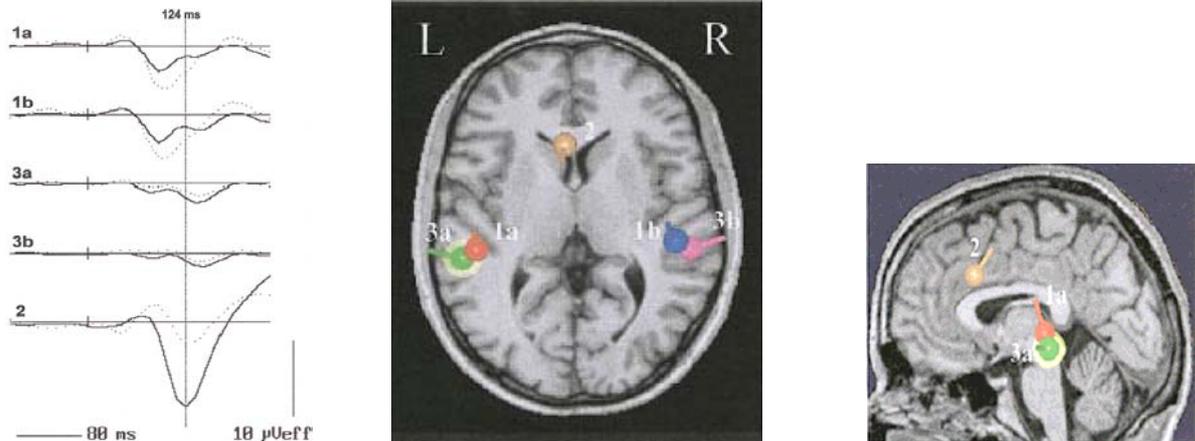


Abb. 6: Dipolmodell mit zusätzlichem frontalen Dipol in ein Standard MRT des Kopfes projiziert. Die Kennziffern 1a bzw. 1b entsprechen den tangentialen Dipolen, 3a bzw. 3b den radialen Dipolen und 2 dem zusätzlichen frontalen Dipol. Die schwarzen Kurven geben die Dipolquellenaktivitäten der gesunden Probanden und die unterbrochenen Kurven die Dipolquellenaktivitäten der schizophrenen Patienten im Zeitbereich des akustisch evozierten N100 Potentialverlaufes an. (aus Gallinat et al. 2002, S.119 und S.121)

Dieses Ergebnis konnte mit Hilfe des dreidimensionalen Quellenanalyseverfahrens LORETA durch Mulert et al. (2001) und die gleiche Arbeitsgruppe (Gallinat et al. 2002) bestätigt werden. Das Verfahren wurde 1994 von Pascual-Marqui entwickelt. Es beruht auf der Annahme, dass benachbarte Neurone eine ähnliche Aktivität aufweisen, und benötigt keine vorgegebenen Dipole. Das Ergebnis ist eine optische Darstellung der Stromverteilung im Cortex, die gut mit anderen bildgebenden Verfahren in Bezug gesetzt werden kann.

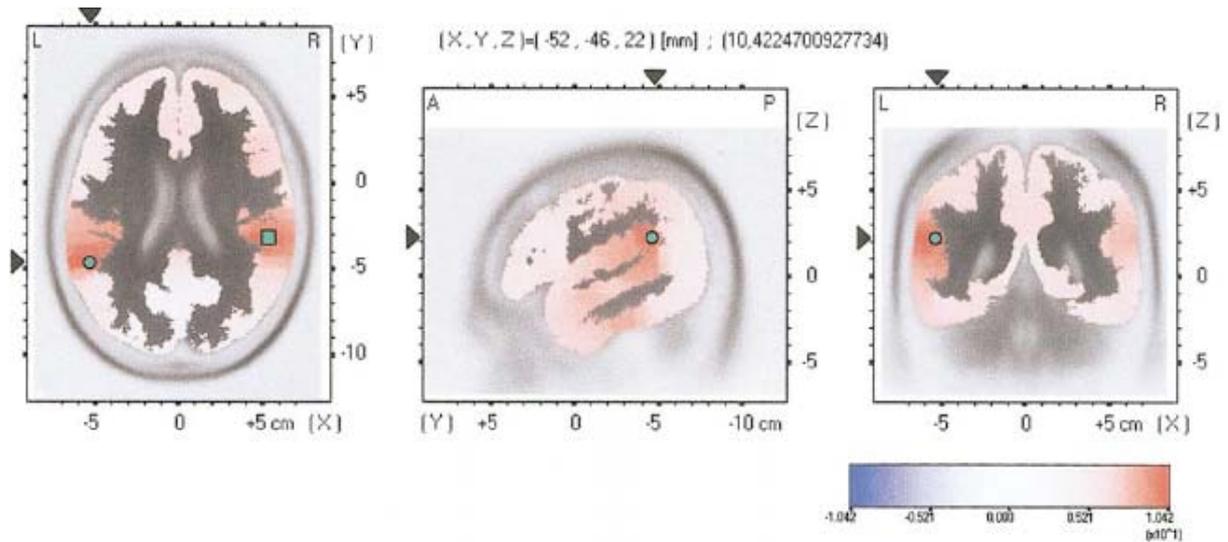


Abb. 7: Aktivitätsdichtemaxima durch die LORETA Methode ermittelt von 21 gesunden Kontrollpersonen 90-110 ms nach dem Tonstimulus abzüglich der Basisaktivität vor dem Stimulus. Rote Farbe zeigt hohe und blaue Farbe geringe Aktivität an. Der schwarze Pfeil an den Koordinatenachsen zeigt das Aktivitätsmaximum an. (aus Gallinat et al. 2002 S.118)

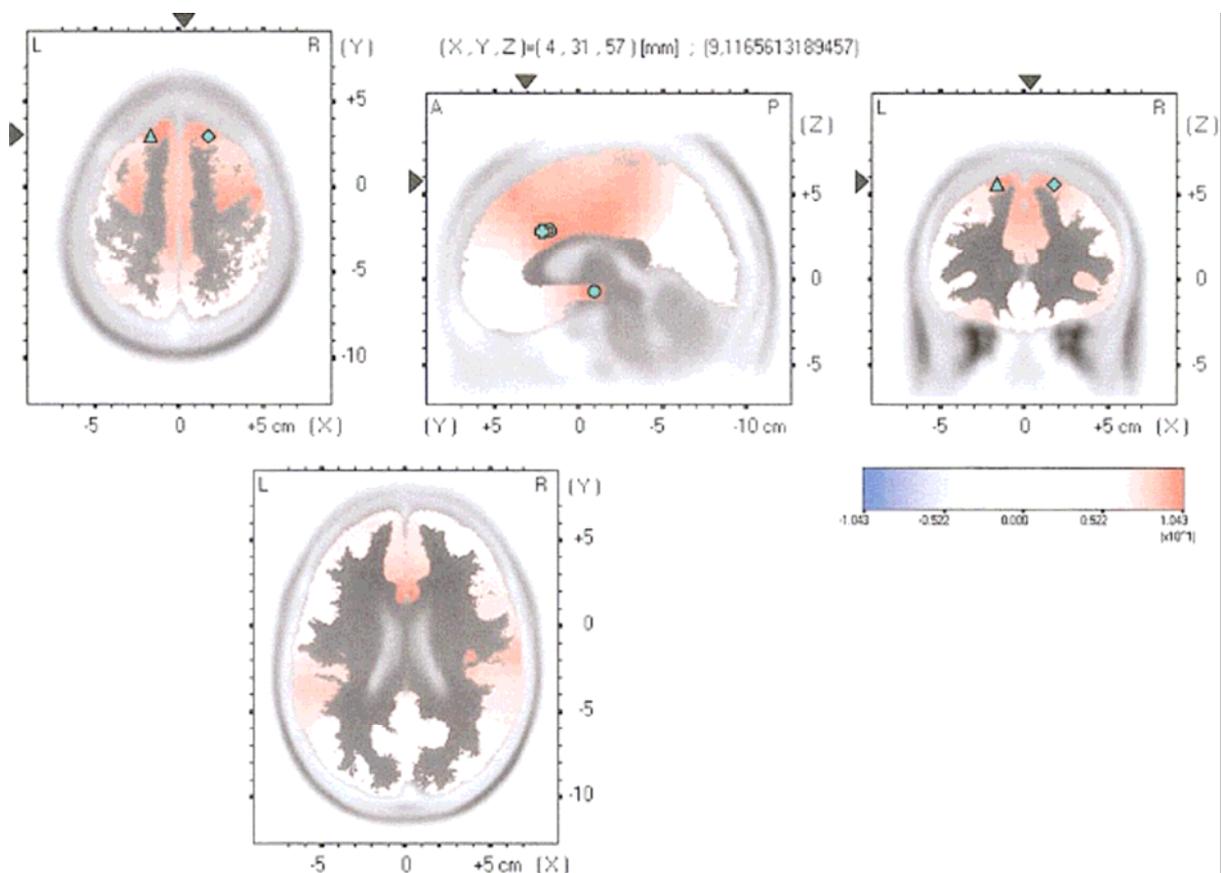


Abb. 8: Aktivitätsdichtemaxima durch die LORETA Methode ermittelt von 21 gesunden Kontrollpersonen 122-146 ms nach dem Tonstimulus abzüglich der Basisaktivität vor dem Stimulus. Rote Farbe zeigt hohe und blaue Farbe geringe Aktivität an. Der schwarze Pfeil an den Koordinatenachsen zeigt das Aktivitätsmaximum an. (aus Gallinat et al. 2002, S.118)

Die Untersuchungen zeigen sehr anschaulich einen zeitlichen Ablauf der neuronalen Aktivität im Cortex. Sie stellen Mittelungen aus einer Gruppe von 21 gesunden Probanden dar. Abb.7 zeigt das Ergebnis 90-110 ms nach dem Tonsignal. Wir erkennen die farblich hervorgehobene Aktivität im Temporallappen, welche der ersten Komponente der akustisch evozierten N100 Komponente entspricht. Abb.8 zeigt das Ergebnis 122-146 ms nach dem Tonsignal. Auch hier erkennen wir eine farbliche Hervorhebung der Aktivität, die dem anterioren Gyrus cinguli entspricht.

2.2.2.6. Schizophrenie und akustisch evozierte N100 Amplitude

Eines der am meisten gesicherten Ergebnisse der ereigniskorrelierten Potentiale in der Schizophrenieforschung ist eine Reduktion der frühen negativen Komponenten N1, N2 sowie der negativen Differenz dieser Potentiale aus der Differenz von Target minus Nontarget (Shagass et al. 1977; Roth et al. 1980; Pfefferbaum et al. 1989; Shelley et al. 1991; O`Donnel et al. 1993; Ford et al. 1994; Wagner et al. 1996; Shelley et al. 1999; Ford et al. 2001; Kayser et al. 2001). Nicht bestätigt werden konnte diese Hypothese von Bruder et al. (2001).

Gallinat et al. (2002) untersuchten in Ihrer schon unter 2.2.2.5. zitierten Arbeit beide Komponenten der akustisch

evozierten N100 Amplitude separat voneinander. Dabei fiel im Vergleich der EEG Daten zwischen schizophrenen Patienten und gesunden Probanden auf, dass sich die erste Komponente der akustisch evozierten N100 Amplitude, welche im Temporallappen generiert wird (Kapitel 2.2.2.5.), für die Patienten- und Probandengruppe gleich verhält. In der Patientengruppe kam es jedoch zu einer signifikanten Verkleinerung der zweiten akustisch evozierten N100 Komponente, welche im Bereich des anterioren Gyrus cinguli generiert wird (Kapitel 2.2.2.5.). Diese Amplitudenabnahme fiel an der Fz Elektrode besonders signifikant aus.

Die Amplitudenabnahme der zweiten Komponente könnte eine Ursache der in vielen Studien gefundenen Gesamtamplitudenabnahme bei schizophrenen Patienten sein.



Abb. 9: Mittelung der Potentialverläufe an der Fz Elektrode nach dem Tonstimulus. In die unterbrochene Kurve gehen 21 schizophrene Patienten ein. In die schwarze Kurve gehen 21 gesunde Probanden ein. (aus Gallinat et al. 2002, S.115)

Auch mit der eingesetzten LORETA Methode konnte dieser Zusammenhang von der gleichen Forschungsgruppe untermauert werden.

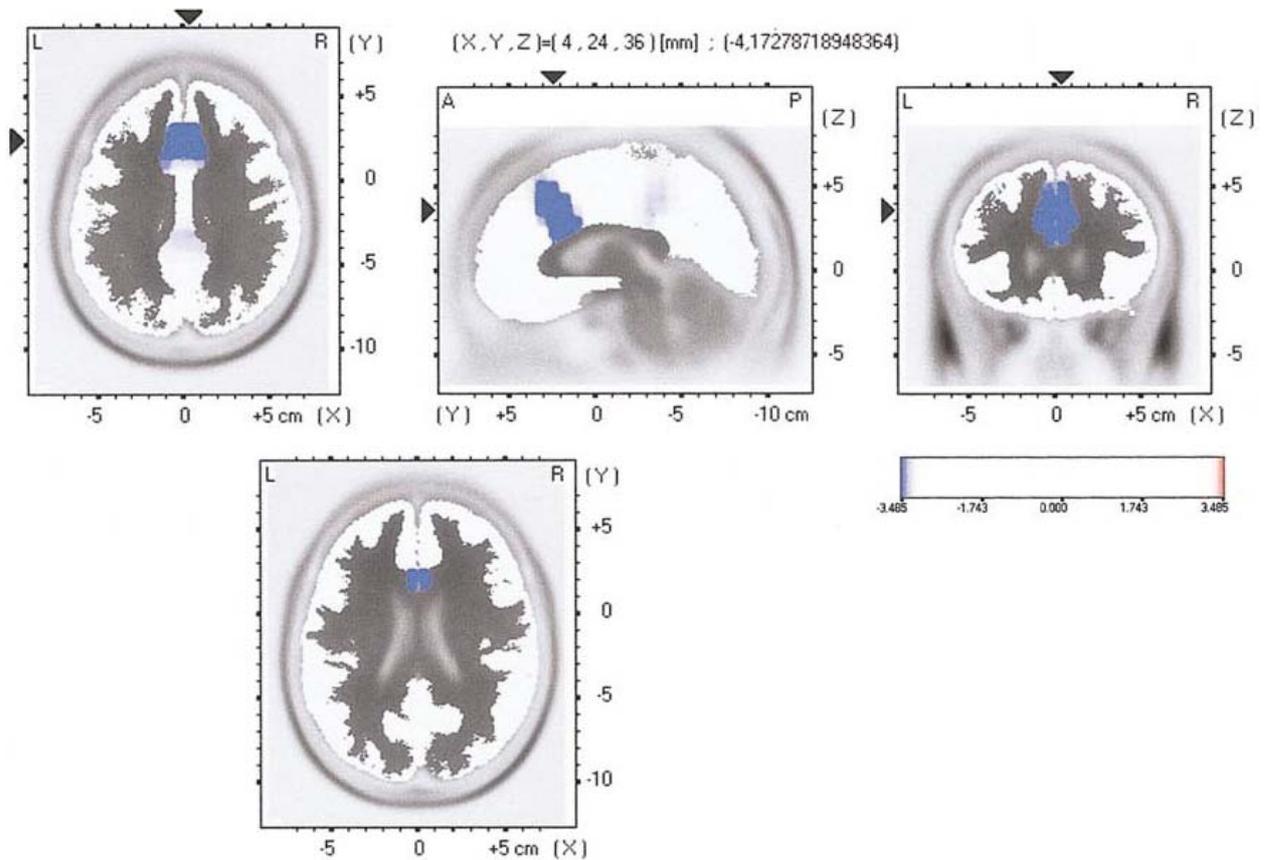


Abb.10: Gruppenvergleich im Zeitbereich von 122 bis 170 ms nach Tonstimulus von 21 gesunden Probanden und 21 schizophrenen Patienten mit Hilfe der LORETA Methode ermittelt. Die blaue Farbe zeigt eine geringere Aktivität in der schizophrenen Patientengruppe an. Der schwarze Pfeil an den Koordinatenachsen weist auf das Aktivitätsminimum hin. (aus Gallinat et al. 2002, S.119)

Wir erkennen auf der Abbildung 10 einen deutlichen Aktivitätsunterschied im Bereich des anterioren Gyrus cinguli im Gruppenvergleich zwischen 21 gesunden Probanden und 21 schizophrenen Patienten. Dies ergibt einen Hinweis darauf, dass die pathologischen Prozesse der Schizophrenie, welche auch zur Veränderung der akustisch evozierten N100 Amplitude führen, im anterioren Gyrus cinguli zu suchen sind.

2.3. Anteriorer Gyrus cinguli und Schizophrenie

Der Gyrus cinguli, welcher über dem Corpus callosum gelegen ist, wurde aufgrund seiner efferenten und afferenten Verbindungen in 4 Regionen unterteilt (Mega und Cummings 1997).

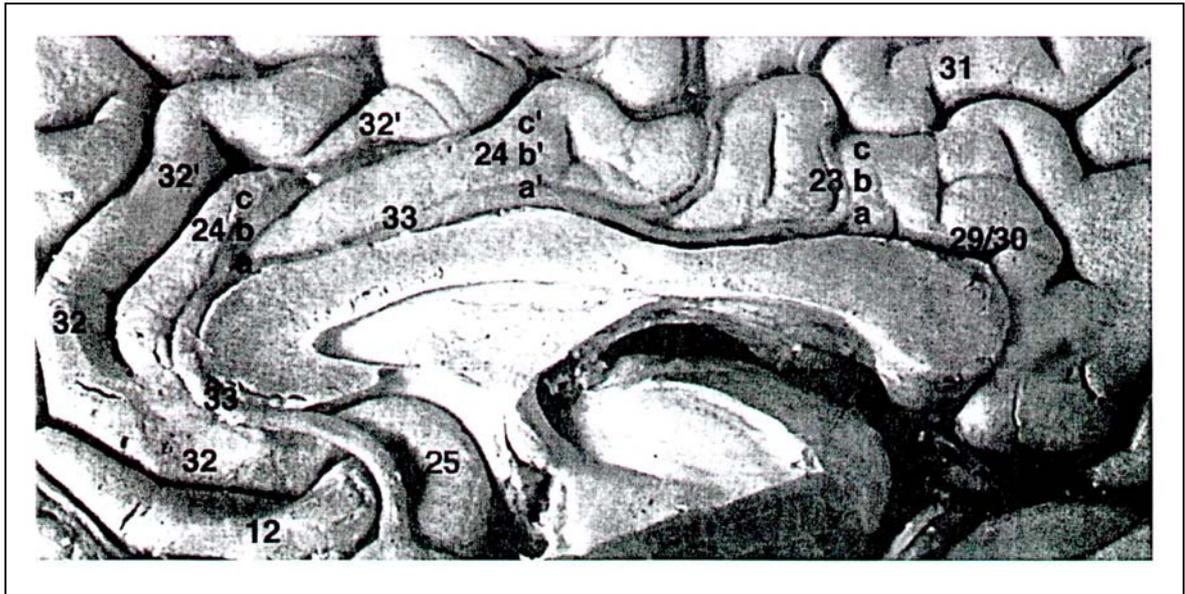


Abb.11: Sagittalschnitt durch das Großhirn

1. "visceral effector region" unterhalb des Balkenkniees
2. "cognitive effector region" Areal 24, 24a'b', 32'
3. "skeletmotor effector region" in der Tiefe des Sulcus cinguli
4. "sensory processing region" Areal 23 a-b, 29/30

(aus Mega und Cummings 1997, S.191)

Die "cognitive effector region" des anterioren Gyrus cinguli besitzt eine große Anzahl an Verbindungen zu wichtigen Hirnarealen.

Verbindungen der "cognitive effector region" des AGC	Region
Reziprok	<ul style="list-style-type: none"> • Basaler Amygdala • Präfrontaler Cortex (Area 8, 9, 10 und 46) • Kaudaler orbitofrontaler Cortex (Area 12) • Inferiorer Temporalpol (Area 38) • Anteriorer parahippocampaler Cortex (Area 35 und 36) • Vordere Insel, anterior mediales Kaudatum
Afferent	<ul style="list-style-type: none"> • Parvocellulärer mediodorsaler Thalamus • Hippocampales Cornu Ammonis 1 /subiculare Sektoren • Mittellinie und intralaminare Nuclei Thalamici
Efferent	<ul style="list-style-type: none"> • Anterior superiorer Temporal-lappen (Area 22) • Parietallappen 7a • Dorsomedialer Pons • Dorsomedialer Nucleus caudatus • Periaqueductales Grau

Tab.1: Verbindungen der "cognitive effector region" des anterioren Gyrus cinguli. (aus Mega und Cummings 1997, S.196)

Aufgrund dieser umfangreichen Verbindungen besitzt der AGC eine Schlüsselfunktion für exekutive Funktionen. Diese können unter anderem durch das in der vorliegenden Arbeit angewandte auditorische Oddball-Paradigma (Kapitel 4.2.2.) geprüft werden. Posner und Desimone (1998) beschreiben aufgrund der regulatorischen und modulatorischen Eigenschaften bei der Informationsverarbeitung den AGC auch als einen "Ort der Kontrolle". Störungen in diesem Bereich könnten eine Ursache für die Symptome der Erkrankung Schizophrenie darstellen.

Neben den elektrophysiologisch messbaren Veränderungen in den EEG und LORETA Untersuchungen von Gallinat et al. (2002) und Mulert et al. (2001) konnten auch andere Forschungsgruppen im AGC Veränderungen bei schizophrenen Patienten nachweisen.

So konnte mit Hilfe der Positron Emissions Tomographie eine Reihe von funktionellen Defiziten festgestellt werden. Carter et al. (1997), Schultz et al. (2002), Yucel et al. (2002) und Emri et al. (2006) konnten mit dieser Methode einen unterschiedlichen Blutfluss im Bereich des AGC zwischen gesunden Probanden und schizophrenen Patienten in verschiedenen Versuchen messen. Ähnliche Ergebnisse erzielten Vollenweider et al. (1997), Cleghorn et al. (1990) und Nordahl et al. (2001). Sie untersuchten ebenfalls mit Hilfe der Positron Emissions Tomographie die Metabolisierungsrate von Glucoseverbindungen im AGC und fanden signifikante Unterschiede zwischen schizophrenen Patienten und gesunden Probanden.

Aufgrund der Dopaminhypothese (Kapitel 2.1.1.) stellen Störungen im dopaminergen System eine Schlüsselrolle in der Krankheitsentstehung der Schizophrenie dar. Dass diese Störungen speziell auch im AGC nachweisbar sind, untersuchten Dolan et al. (1995), Okubo et al. (1999), Suhara et al. (2002) und Yasuno et al. (2005). Wiederum mit Hilfe der Positron Emissions Tomographie konnten sie signifikant unterschiedliche Bindungsaktivitäten des Dopamin D2 Rezeptors bei gesunden Probanden und schizophrenen Patienten im AGC feststellen.

Diese Erkenntnisse über die unterschiedlichen Funktionen der Dopamin D2 Rezeptoren im AGC bildeten die Grundlage für die Auswahl des Dopamin D2 Rezeptorgens (Kapitel 2.1.2.3.). Ob hier genetische Veränderungen auftreten, die möglicherweise zu Funktionsunterschieden des Dopamin D2 Rezeptors und damit zu unterschiedlicher elektrophysiologischer Aktivität im AGC führen, soll im genetischen Teil dieser Untersuchung festgestellt werden.

Der anatomische Bereich des AGC wird elektrophysiologisch am deutlichsten durch die Elektroden Fz und Cz repräsentiert. Deshalb gingen aus den parallel geführten EEG Untersuchungen die an diesen beiden Elektroden gemessenen Amplitudenwerte in die Auswertung ein. Erwartungsgemäß waren hier die signifikantesten Veränderungen zu verzeichnen.