

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Zentrum für Psychosoziale Medizin
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie

Prof. Dr. med.
J. Gallinat

EEG-Untersuchung von Veränderungen der im Rahmen der kognitiven Verarbeitung auditorischer Informationen evozierten Gammaband-Antwort bei Patienten mit Schizophrenie

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von:

Clarissa R. Lanig
aus Ochsenfurt

Hamburg 2018

Angenommen von der Medizinischen Fakultät am: 06.02.2019

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität
Hamburg

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Christoph Mulert

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: PD Dr. Michael Rose

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	5
1.1.	Allgemeine Einführung zur Schizophrenie	6
1.1.1.	Symptomatik	7
1.1.2.	Diagnosekriterien und Subtypen	9
1.1.3.	Epidemiologie und Verlauf	12
1.1.4.	Ätiopathogenese	16
1.1.5.	Behandlung	18
1.2.	Schizophrenie und kognitive Defizite	21
1.3.	Schizophrenie und Gammaband-Oszillationen	24
2.	Fragestellung	30
3.	Methoden	31
3.1.	Ethik-Erklärung	31
3.2.	Studienteilnehmer	31
3.3.	Paradigma	35
3.4.	EEG-Aufzeichnung	36
3.5.	EEG-Vorverarbeitung	36
3.6.	Evozierte Gammaband-Antwort: Power und Phase Locking Factor	37
3.7.	Statistische Analysen	39
4.	Ergebnisse	40
4.1.	Verhaltensdaten	40

4.2.	Evozierte Gammaband-Antwort und Phase Locking Factor	42
4.3.	Korrelationen mit klinischen und neuropsychologischen Variablen	45
5.	Diskussion	46
6.	Zusammenfassung	53
7.	Abkürzungsverzeichnis	54
8.	Literaturverzeichnis	56
9.	Danksagung.....	66
10.	Lebenslauf	67
11.	Eidesstattliche Versicherung.....	68

1. Einleitung

Obwohl Schizophrenie eine seit langem bekannte und relativ verbreitete Erkrankung ist, ist sie doch in vielerlei Hinsicht nicht abschließend verstanden und daher weiterhin Gegenstand zahlreicher wissenschaftlicher Untersuchungen. Dabei rückten in den letzten Jahren die im Rahmen der Schizophrenie auftretenden kognitiven Defizite zunehmend in den Fokus, da sie von tragender Bedeutung für die Prognose und Rehabilitationsfähigkeit sind (Bowie et al., 2006).

Gegenwärtigen Theorien zufolge sind die bei der Erkrankung auftretenden kognitiven Defizite Korrelat einer gestörten Zusammenarbeit zwischen den an kognitiven Prozessen beteiligten Hirnarealen (Friston, 1999, Phillips and Silverstein, 2003). Für diese Zusammenarbeit ist die Gammaband-Oszillation von entscheidender Bedeutung, da angenommen wird, dass sie die Synchronisation von lokalen Neuronenpopulationen herbeiführt und so zwischen kognitiven und perzeptiven Prozessen vermittelt (Singer, 1999). Die vorliegende Studie befasst sich mit der frühen auditorisch evozierten Gammaband-Antwort (aeGBA), also der Gammaband-Oszillation, die innerhalb von 100 ms nach auditorischem Stimulus auftritt, und untersucht, ob die bereits in anderen Studien vorbeschriebene verminderte aeGBA bei Patienten mit Schizophrenie lediglich Ausdruck von Defiziten bei der sensorischen Verarbeitung ist oder ob auch kognitive Faktoren zu diesem Phänomen beitragen.

1.1. Allgemeine Einführung zur Schizophrenie

Der Begriff „Schizophrenie“, setzte sich zusammen aus den griechischen Wörtern „schizo“ (geteilt) und „phrene“ (Seele). Der Schweizer Psychiater Eugen Bleuler verwendete ihn erstmals vor über hundert Jahren (1911) und ersetze damit den zuvor von Emil Kraepelin (1896) geprägten Begriff der „Dementia preacox“ (Vorzeitige Demenz). Damit wurde die Schizophrenie erstmalig als eigenständige Erkrankung anerkannt. Eine Beschreibung der grundlegenden Symptome findet sich jedoch bereits in Aufzeichnungen aus dem alten Ägypten (Kyziridis, 2005). Die Schizophrenie zählt mit einer weltweiten Prävalenz von ca. 0,9 % zu den häufigsten psychischen Erkrankungen (Perälä et al., 2007). Mit jährlichen Gesamtkosten von geschätzt 4,4 bis 9,2 Milliarden Euro, allein in Deutschland, führt sie zu einem erheblichen sozioökonomischen Schaden (Kisslin et al., 1999). Dennoch ist die Schizophrenie eine immer noch nur unzureichend verstandene Erkrankung.

Den aktuellen Erkenntnissen nach handelt es sich nicht um eine einzige Krankheit, sondern um eine pathophysiologisch heterogene Gruppe schwerer neuropsychiatrischer Störungsbilder (Tandon et al., 2009). Allen gemein ist jedoch eine im zeitlichen Verlauf wechselnde, fundamentale Störung der Kognition, des Affekts, des Verhaltens und der Wahrnehmung, bis hin zum vollständigen Verlust des Realitätsbezugs. Diagnostisch wegweisend sind hierbei vor allem Störungen des formalen und inhaltlichen Gedankengangs, Ich-Störungen sowie (akustische) Halluzinationen (Nickl-Jockschat and Schneider, 2012).

Die Heterogenität der Gruppe zeigt sich nicht nur in der variablen Ausprägung und Art der Symptomatik, sondern auch im unterschiedlichen individuellen Verlauf und der daraus resultierenden variablen Prognose. Soweit bisher bekannt sind selbst die Ursachen der Erkrankung äußerst vielseitig und werden als eine komplexe

Kombination verschiedener Bedingungsfaktoren angenommen (Gaebel and Wölwer, 2010).

1.1.1. Symptomatik

Die Schizophrenie ist durch Störungen in den Funktionsbereichen Wahrnehmung, Aufmerksamkeit, Denken, Ich-Funktion, Antrieb, Affektivität und Psychomotorik gekennzeichnet, wobei die Art und Ausprägung der Störung nicht nur interindividuell, sondern auch im Krankheitsverlauf, stark variieren kann (Gaebel and Wölwer, 2010).

Eugen Bleuler war 1930 der Erste, der versuchte, die Symptome der Schizophrenie zu kategorisieren. Das gelang ihm, indem er eine Unterteilung in Grundsymptome und akzessorische Symptome vornahm. Zu den Grundsymptomen zählte er die vier „A“s (Assoziationslockerung, Affektstörung, Ambivalenz und Autismus) sowie die Störung des subjektiven Empfindens der eigenen Person. Als akzessorische Symptome bezeichnete er Sinnestäuschungen, Wahnideen, katatone Symptome sowie Auffälligkeiten in Sprache und Schrift (Bleuler, 1930).

Diese Einteilung wurde 1938 von Kurt Schneider überarbeitet. Er unterteilte in Symptome des 1. Ranges und des 2. Ranges (siehe Tabelle 1), wobei die Erstrangsymptome als besonders charakteristisch für die Erkrankung gelten (Schneider, 2007). Die Einteilung Schneiders besitzt auch heute noch Gültigkeit, was sich unter anderem darin zeigt, dass die meisten der von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) geforderten ICD-10 Kriterien (10. Revision der Internationalen Klassifikation der Krankheiten, 1992) zur Diagnose der Schizophrenie den Symptomen des ersten Ranges entsprechen (WHO, 1992).

Tabelle 1:

Symptome 1. und 2. Ranges [nach (Nickl-Jockschat and Schneider, 2012)]:

Symptome des 1. Ranges	Symptome des 2. Ranges
<ul style="list-style-type: none">• Dialogische und kommentierende Stimmen• Gedankenlautwerden• Leibliches Beeinflussungserleben• Gefühl des Gemachten• Gedankeneingebung, Gedankenentzug, Gedankenausbreitung• Wahnwahrnehmung	<ul style="list-style-type: none">• Alle anderen Halluzinationen jeder Sinnesmodalität (einschließlich sonstiger akustischer Halluzinationen)• Ratlosigkeit• Depressive und euphorische Verstimmungen• Affektive Verarmung• Wahneinfälle

In der heutigen Zeit ist zudem die Einteilung in Positiv- und Negativsymptome sehr gebräuchlich. Hierbei werden die verschiedenen betroffenen Funktionsbereiche und ihre Störungen in Positiv- oder Plussymptome, also Symptome, bei denen im Vergleich zum ungestörten Funktionsbereich eine „übersteigerte“ Funktion vorliegt, und Negativsymptome, die mit deutlich reduzierter Funktion bis hin zum totalen Funktionsverlust in dem entsprechenden Bereich einhergehen eingeteilt (Frith, 1987). Das Ausmaß der Positiv- und Negativsymptomatik wird im klinischen Alltag und der Forschung oft mithilfe der normierten „Positive and Negative Syndrome Scale“ (PANSS) (Kay et al., 1987) bestimmt. Zur Positivsymptomatik zählen Störungen des inhaltlichen und formalen Denkens (z.B. Wahn, Gedankenabreißen oder -einschieben), der Ich-Funktion (z.B. Gedankeneingebung, -ausbreitung oder -entzug) und der Wahrnehmung (z.B. Halluzinationen) (Hautzinger and Thies, 2009), die vor allem in der akuten Krankheitsphase auftreten (Pogue-Geile and Harrow, 1984). Als Negativsymptomatik bezeichnet man hingegen einen Verlust des Antriebs, der Affektivität und der Aufmerksamkeit sowie Einschränkungen der Psychomotorik. Hierbei sind als Beispiele Apathie, inadäquater oder verflachter Affekt, Konzentrationsstörungen sowie Haltungsstereotypien zu nennen. Negativsymptome treten häufig schon in der Prodromalphase, also teilweise Jahre

vor den ersten Positivsymptomen, als sogenannter „Knick in der Lebenslinie“ auf und bleiben auch nach Abklingen der Akutsymptomatik länger und hartnäckiger, zum Teil sogar lebenslang, bestehen (Pogue-Geile and Harrow, 1984, Nickl-Jockschat and Schneider, 2012). Sie sind jedoch in der Regel unspezifisch und können beispielsweise auch bei Depressionen, Persönlichkeitsstörungen oder organischen Erkrankungen vorkommen (Andreasen, 1979). Dennoch korrelieren diese bleibenden Funktionsbeeinträchtigungen, insbesondere die kognitiven Einschränkungen, eng mit der reduzierten sozialen Funktionsfähigkeit der Erkrankten, also der Fähigkeit zur Wiedereingliederung und der Möglichkeit ein selbstständiges Leben zu führen sowie die volle Berufstätigkeit zu erlangen, beziehungsweise wiederzuerlangen (Randolph et al., 1993).

1.1.2. Diagnosekriterien und Subtypen

Da die Diagnose der Schizophrenie in der Vergangenheit lange Zeit zu häufig und zu ungenau für eine Vielzahl psychischer Störungen verwendet wurde (Klingberg et al., 2003), erfordert die Diagnosestellung heutzutage exakt definierte Kriterien.

Es gibt hierfür zwei vorherrschende operationalisierte Klassifikationssysteme: Das von der WHO erstellte ICD-10 (WHO, 1992) und das von der American Psychiatric Association (APA) herausgegebene DSM-5 (Diagnostisches Manual psychiatrischer Störungen (Version 5), 2013) (APA, 2013). Während das DSM-5 vor allem im angloamerikanischen Raum Verwendung findet, ist in Europa die Klassifizierung nach ICD-10 vorherrschend. Die Diagnosekriterien beider Systeme sind in der folgenden Tabelle (Tabelle 2) aufgeführt, wobei die Unterschiede vor allem in der minimalen Dauer der Erkrankung (6 Monate bei DSM-5 gegenüber 1

Monat bei ICD-10) und dem nötigen Vorliegen von Leistungseinbußen zur Diagnosestellung der Schizophrenie nach DSM-5 liegen.

Tabelle 2:

DSM-5 und ICD-10 Diagnose-Kriterien im Vergleich (WHO, 1992, APA, 2013)

DSM-5 Kriterien	ICD-10 Kriterien
<p>a) Mindestens zwei der Symptome, davon mindestens eins der ersten drei, über mindestens einen Monat:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Wahn; 2. Halluzinationen; 3. Desorganisiertes Sprechen (z.B. Entgleisen oder Zerfahrenheit); 4. Desorganisiertes oder katatones Verhalten; 5. Negative Symptome (verflachter Affekt, Alogie, Willensschwäche). <p>b) Soziale und/oder berufliche Leistungseinbußen.</p> <p>c) Anzeichen der Störung bestehend seit mindestens sechs Monaten. In diesem Zeitraum treten mindestens einen Monat lang Symptome auf, die das Kriterium A (floride Symptome) erfüllen.</p> <p>d) Ausschluss einer schizoaffektiven Störung und einer affektiven Störung mit psychotischen Merkmalen.</p> <p>e) Die Symptome sind nicht auf die körperliche Wirkung einer Substanz oder eines medizinischen Krankheitsfaktors zurückzuführen.</p> <p>f) Bei einer Vorgeschichte mit autistischen oder anderen tiefgreifenden Entwicklungsstörungen wird die Diagnose nur gestellt, wenn mindestens einen Monat lang gleichzeitig Wahn oder Halluzination vorliegt.</p>	<p>Mindestens ein eindeutiges Symptom der Gruppen 1-4 oder mindestens zwei Symptome der Gruppen 5-9 über einen Zeitraum von mindestens einem Monat:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Gedankenlautwerden, -eingung, -entzug, -ausbreitung; 2. Kontroll- oder Beeinflussungswahn, Gefühl des Gemachten, Wahnwahrnehmung; 3. Kommentierende oder sich unterhaltende Stimmen; 4. Anhaltender, kulturell unangemessener oder unrealistischer Wahn; 5. Halluzinationen aller Sinnesmodalitäten die von Wahngedanken oder überwertigen Ideen begleitet sind; 6. Gedankenabreißen oder -einschiebungen, so dass es zu Zerfahrenheit, Neologismen oder Danebenreden kommt; 7. Katatone Symptome z.B. Haltungsstereotypien, wächserne Biegsamkeit, Mutismus, Stupor etc.; 8. Negative Symptome (Apathie, Sprachverarmung, Affektverflachung); 9. Verhaltensänderungen die sich in Ziellosigkeit, Trägheit, einer in sich verlorenen Haltung und sozialem Rückzug äußern.

In der 2013 veröffentlichten Neuüberarbeitung der Kriterien, dem DSM-5, wurde aufgrund mangelnder klinischer Relevanz auf die in der ICD-10 und der vorherigen DSM-Version (DSM-IV-TR) vorhandene Unterteilung der Schizophrenie in verschiedene Subtypen verzichtet. Es zeigte sich nämlich zunehmend, dass die Unterteilung in Subtypen wenig verlässlich, über die Zeit wenig stabil und zudem mit fraglicher prognostischer Aussagekraft verbunden ist (Tandon et al., 2013). Da die Klassifikation nach ICD-10 aber weiterhin das vorherrschende System in Europa ist, soll auf die Unterteilung der Subtypen im Folgenden dennoch kurz eingegangen werden.

Es wird zwischen sieben Subgruppen (F20.0-F20.6) sowie „Sonstiger Schizophrenie“ (F20.8) und „Schizophrenie, nicht näher bezeichnet“ (F20.9) unterschieden. Die Unterscheidung erfolgt anhand des klinisch vorherrschenden Bildes, jedoch können auch Symptome anderer Subgruppen auftreten bzw. kann die Zuordnung zu einer Subgruppe im Verlauf der Erkrankung wechseln.

Die am häufigsten vertretene Subgruppe ist die „Paranoide Schizophrenie“ (F20.0). Sie ist vor allem durch akustische Halluzinationen (Stimmenhören) und Wahnvorstellungen (v.a. Verfolgungs- und Beeinträchtigungswahn) gekennzeichnet. Patienten, welche dieser Subgruppe zugeordnet werden können, zeigen eine größere Stabilität der Symptome und Subgruppenzuordnung und haben eine eher günstige Verlaufsprognose als Patienten der anderen Subgruppen. Bei der „Hebephrenen Schizophrenie“ (F20.1) bestehen vor allem Störungen des formalen Denkens, inadäquater oder verflachter Affekt und Antriebsstörungen. Vorrangiges Kennzeichen bei der „Katatonen Schizophrenie“ (F20.2) sind psychomotorische Störungen. Diese können sowohl hypermotorisch (psychomotorische Erregung, Manierismen und Echopraxie/-lalie) als auch

hypomotorisch (Stupor, Haltungsstereotypien, Negativismus, Katalepsie). Besonders gefürchtet, dank moderner Medikamente inzwischen aber ausgesprochen selten auftretend, ist bei dieser Subgruppe die Maximalform der Katatonie, die sogenannte maligne oder perniziöse Katatonie. Bei der malignen Katatonie treten neben Stupor auch Hyperthermie, Tachykardie, Rhabdomyolyse und Exsikkose auf, wodurch sie unbehandelt letal enden kann. Eine weitere Subgruppe ist die „Undifferenzierte Schizophrenie“ (F20.3), bei der eine Zuordnung zu einer anderen Subgruppe wegen unzureichender Eindeutigkeit der Symptome nicht möglich ist. Von einer „Postschizophrenen Depression“ (F.20.4) spricht man, wenn innerhalb eines Jahres nach einer psychotischen Episode eine Depression auftritt. Gefährlich ist hierbei vor allem das deutlich erhöhte Suizidrisiko in dieser Subgruppe. Beim „Schizophrenen Residuum“ (F20.5) dominiert nach stattgehabter psychotischer Episode eine ausgeprägte Negativsymptomatik bei nicht oder kaum nachweisbarer Positivsymptomatik. Eine ausgeprägte Negativsymptomatik ohne vorangegangene psychotische Symptomatik kann nach Ausschluss anderer Ursachen als „Schizophrenia simplex“ (F20.6) diagnostiziert werden (Nickl-Jockschat and Schneider, 2012, WHO, 1992).

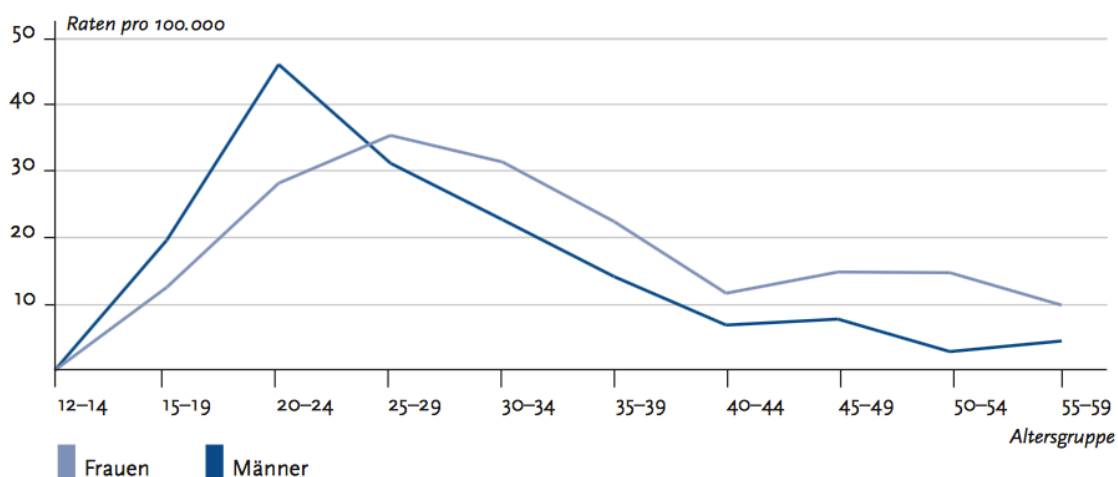
1.1.3. Epidemiologie und Verlauf

Weltweit beträgt die Lebenszeitprävalenz ca. 1 % und tritt in allen Ethnien und Nationen etwa gleichermaßen auf. Auch in einem bis zu 130-jährigen Beobachtungszeitraum zeigten sich kaum Manifestationsschwankungen (Häfner, 1987, Häfner, 1988). Die Jahresinzidenz liegt bei 1/10.000, wobei Männer und Frauen gleich häufig betroffen sind. Bei Männern tritt die Erkrankung jedoch im Schnitt fünf bis sieben Jahre früher auf sodass der Häufigkeitsgipfel zwischen dem

18. und 25. Lebensjahr liegt (Tandon et al., 2009). Bei Frauen ist zusätzlich zum ersten Erkrankungsgipfel zwischen dem 22. und 28. Lebensjahr ein weiterer flacherer postmenopausaler Manifestationsgipfel signifikant (siehe Abbildung 1) (Nickl-Jockschat and Schneider, 2012). Als Grund für die geschlechterspezifischen Unterschiede bezüglich des Erkrankungsalters wird eine protektive Wirkung des weiblichen Geschlechtshormons Östrogen diskutiert (Häfner et al., 2006).

Abbildung 1:

Verteilung der Anzahl stationärer Erstaufnahmen schizophrener Erkrankter nach Alter und Geschlecht (Gaebel and Wölwer, 2010)



Auch wenn die Neuerkrankungen in allen sozialen Schichten gleichermaßen auftreten (Gaebel and Wölwer, 2010), zeigte sich in Querschnittsuntersuchungen jedoch, dass Patienten mit Schizophrenie einen niedrigeren sozioökonomischen Status und einen niedrigeren Bildungsabschluss als der Durchschnitt der Gesamtbevölkerung haben (Nickl-Jockschat and Schneider, 2012). Dies ist durch die Drifthythese zu erklären, welche besagt, dass körperliche und psychische Erkrankungen zu einem sozialen Abstieg führen, was durch das typische Erstmanifestationsalter der Erkrankung im entscheidenden Alter für die Berufsausbildungs- und Berufseinstiegsphase zusätzlich verstärkt wird (Silverton and Mednick, 1984).

Rückblickend ist es bei ca. 75 % der Patienten möglich bereits mehrere Jahre vor Beginn der Akutsymptomatik unspezifische Veränderungen wie abnehmendes Interesse an Schule und Beruf, Affektverflachung oder -durchbrüche und Vernachlässigung der Körperhygiene nachzuweisen. Diese Prodromalsymptomatik ist jedoch unspezifisch und nicht pathognomisch für die Schizophrenie und wird von Eltern und hinzugezogenen Ärzten häufig als noch physiologische „Adoleszenzkrise“ fehlgedeutet. Es gibt verschiedene Risikofaktoren, welche einen prädiktiven Wert für die Wahrscheinlichkeit einer später auftretenden Schizophrenie haben. Dazu zählen bereits erfolgtes Auftreten von Positivsymptomen, bizarre Denkmuster, Störung des Schlaf-Wach-Rhythmus, niedriges psychosoziales Funktionsniveau während des letzten Jahres, niedrige Schulbildung und das Vorliegen einer schizotypen Störung. Zudem zeigte sich, dass affektive und besonders depressive Symptome häufig zeitlich eng mit dem Beginn der Erkrankung korrelieren (Nickl-Jockschat and Schneider, 2012).

Der Erkrankungsbeginn wird in der Regel von einer akuten psychischen Episode, auch floride Phase genannt, definiert. Diese ist vor allem durch eine ausgeprägte Positivsymptomatik mit Wahn, Halluzinationen, desorganisiertem Denken und Sprechen sowie Ich-Störungen gekennzeichnet und dauert durchschnittlich ein bis drei Monate (Tandon et al., 2009). Jedoch kann es bei einer der selteneren Unterformen wie der hebephrenen oder katatonen Schizophrenie auch nur zu einer gering ausgeprägten Positivsymptomatik bei vorherrschender Negativsymptomatik und einem eher schleichendem Verlauf kommen. Auch der weitere Erkrankungsverlauf variiert interindividuell stark. Bei rund einem Viertel der Erkrankten tritt lebenslang nur eine Krankheitsepisode auf. Die Mehrheit der Patienten durchleidet jedoch mehrere erneute Krankheitsepisoden. Im Durchschnitt

folgen innerhalb von elf Jahren nach der Erstepisode, drei weitere Episoden von mindestens 14-tägiger Dauer (An der Heiden et al., 2005). Ein Drittel der Betroffenen haben bei konsequenter Behandlung keine bleibende Restsymptomatik. Bei einem größeren Teil von ca. 40 % verbleibt eine gewisse Restsymptomatik zwischen den akuten Schüben und zwischen 10 % und 30 % der Betroffenen weisen eine von Episode zu Episode sukzessive Zunahme der Schubdauer und -intensität bei Verkürzung des schubfreien Intervalls auf (Gaebel and Wölwer, 2010). Dementsprechend wird auch in der ICD-10 zwischen kontinuierlich und episodisch remittierendem Verlauf mit entweder vollständiger oder unvollständiger Remission unterschieden (WHO, 1992). Vor allem die Negativsymptomatik bleibt bei den meisten Patienten auch nach Abklingen der akuten Phase noch lange bestehen und spricht zudem deutlich schlechter auf eine medikamentöse Therapie an, weshalb sie ein entscheidender Einflussfaktor für die dauerhafte sozioökonomisch eingeschränkte Funktionsfähigkeit der Betroffenen ist. Auch wenn der individuelle Verlauf aufgrund der großen Varianz der zeitlichen Entwicklung kaum vorherzusagen ist, gelang es in der Vergangenheit dennoch, verschiedene positiv- und negativwirksame Einflussfaktoren zu identifizieren. Zu den protektiven Faktoren zählen: weibliches Geschlecht (vor der Menopause), extrovertierte Primärpersönlichkeit, gute soziale Einbindung, wenig überexpressierte Emotionen im familiären Umfeld, verheiratet oder in fester Beziehung, akuter Krankheitsbeginn (vor allem bei identifizierbarem Auslöser), seltene und kurz andauernde Episoden (Nickl-Jockschat and Schneider, 2012) und eine hohe verbale Intelligenz (de Nijs and Zoun, 2013).

Prognostische Faktoren, die den Verlauf der Schizophrenie ungünstig beeinflussen, sind hingegen: männliches Geschlecht, familiäre Vorbelastung (d.h. psychische

Erkrankungen innerhalb der Familie), schizoide Primärpersönlichkeit, soziale Isolation, ausgeprägte „*expressed emotions*“ in der Familie, fehlende feste partnerschaftliche Beziehung, schleichender Krankheitsbeginn, häufige lang andauernde Episoden, ausgeprägte Negativsymptomatik bei Erstmanifestation, Drogenabusus, niedrige prämorbide Intelligenz, Geburtskomplikationen und ethnischer Minderheitenstatus oder -ursprung (Gaebel and Falkai, 2005, Nickl-Jockschat and Schneider, 2012, de Nijs and Zoun, 2013).

In einer dänischen Studie zeigte sich, dass die Suizidrate im auf die Erstmanifestation der Erkrankung folgenden Jahr bei 11 % lag, wobei die entscheidenden Risikofaktoren hierfür vor allem Halluzinationen und Suizidversuche in der Vorgeschichte waren (Nordentoft et al., 2002).

1.1.4. Ätiopathogenese

Obwohl hinsichtlich der Entstehung und der Ursachen der Erkrankung weiterhin viele offene Fragen bestehen, ist doch relativ unumstritten, dass die Ätiopathogenese nur durch ein Multifaktoren-Modell, bei dem sowohl neurobiologische als auch psychologische und soziale Faktoren eine Rolle spielen, zu erklären ist (Tandon et al., 2009). Als weithin akzeptiertes Modell gilt hierbei das „Vulnerabilitäts-Stress-Coping-Modell“, bei dem eine biologische *Vulnerabilität* des Individuums und umweltbedingte Belastungsfaktoren (*Stressoren*), für die das Individuum über keine ausreichenden Kompensationsmechanismen (*Coping*) verfügt, zusammenkommen müssen (Gaebel and Wölwer, 2010).

Genetische Faktoren gelten als relevanteste bisher nachgewiesene ätiologische Komponente für die Krankheitsdisposition. Verschiedene Zwillingsstudien konnten

zeigen, dass der Anteil der genetischen Faktoren am Erkrankungsrisiko bei etwa 80-85 % liegt (Cardno et al., 1999, Sullivan et al., 2003). Bei der genetischen Disposition ist von einer Multi-Gen-Genese auszugehen, für die bereits verschiedene Risiko-Gene identifiziert werden konnten (Tan et al., 2007, Hänninen et al., 2007, Munafò et al., 2008, Duan et al., 2007, Li and He, 2007, Talkowski et al., 2008, Chubb et al., 2008, Nicodemus et al., 2007, Lewandowski, 2007, Schwab et al., 2008). Hierbei ist zu betonen, dass keine Veränderung der bisher bekannten Gene alleine ausreichend oder notwendig für die Entstehung einer Schizophrenie zu sein scheint (Tandon et al., 2008).

Die Tatsache, dass das Erkrankungsrisiko bei eineiigen Zwillingsgeschwistern eines Patienten mit Schizophrenie, nicht bei annähernd 100 % liegt, sondern nur auf 40 % bis 50 % gegenüber dem 1 %-Risiko der Allgemeinbevölkerung erhöht ist (Tandon et al., 2008), zeigt, dass zusätzlich zur Genetik noch weitere Faktoren hinzukommen müssen, um den Ausbruch einer Schizophrenie zu bewirken.

Auch die Liste der beeinflussenden Umweltfaktoren ist lang und vielseitig. Bisherige Studien wiesen Einfluss von maternalen Infektionen (Mednick et al., 1988), mütterlichen Stress (Khashan et al., 2008) oder schwere mütterliche Mangelernährung während der Schwangerschaft (Susser et al., 1996) nach. Des Weiteren gelten diverse Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen (Cannon et al., 2002, Geddes et al., 1999) ebenso wie Trauma (Morgan and Fisher, 2007) und Kopfverletzungen (David and Prince, 2005) oder Infektionen in der Kindheit (Dalman et al., 2008) als Risikofaktoren. Nicht zuletzt konnte zudem auch Alkohol- oder Cannabismisbrauch in der Schwangerschaft oder während der späteren Entwicklung und Pubertät als negativer Einflussfaktor identifiziert werden (Semple et al., 2005, Moore et al., 2007).

1.1.5. Behandlung

Das Behandlungsziel ist primär dem Patienten eine möglichst selbstbestimmte Lebensführung und weitest gehende Freiheit von Krankheitssymptomen zu ermöglichen. Hierfür ist ein Gesamtbehandlungsplan notwendig, der die Kombination von medikamentöser Therapie mit Psycho- und Soziotherapie beinhaltet und zudem die individuellen Ressourcen und Bedürfnisse des Betroffenen und seiner Umwelt berücksichtigt. Auch wenn eine ambulante, heimatnahe Therapie der Stationären nach Möglichkeit vorzuziehen ist, kann die stationäre Aufnahme, speziell in der Akutphase, häufig wegen schlechter Führbarkeit nicht umgangen werden. Insbesondere bei möglicher Selbst- und Fremdgefährdung muss eine stationäre oder teilstationäre Aufnahme erfolgen (Gaebel and Falkai, 2005).

Der medikamentösen Therapie kommt besonders in der Akutphase, wo sie in der Regel zu einer raschen Regredienz der psychotischen Symptomatik führt, ein entscheidender Anteil in der Sicherung des Behandlungserfolges zu. Zum Einsatz kommen hierbei vor allem Antipsychotika, die in typische und atypische Antipsychotika (oder Antipsychotika der ersten und zweiten Generation) unterteilt werden können. Prinzipiell sind bei einer akuten schizophrenen Episode atypische Antipsychotika vorzuziehen, da sie über eine gleiche Wirksamkeit bei überlegenem Nebenwirkungsprofil verfügen (Tandon et al., 2010). Häufige Nebenwirkung der konventionellen (typischen) Antipsychotika, die vor allem über eine D2-Rezeptorblockade wirken, sind extrapyramidale Nebenwirkungen wie Akathisie, Parkinsonoid und Dyskinesien. Besonders gefürchtet sind insbesondere die Spätdyskinesien, da sie, anders als die Erstgenannten und die Frühdyskinesien,

auch nach Absetzen der Medikation persistieren. Darüber hinaus führen besonders die typischen Antipsychotika durch Erhöhung des Prolaktinspiegels zu Libidoverlust, Potenz- und Menstruationsstörungen, Galaktorrhö und Gynäkomastie. Dem gegenüber stehen metabolische und kardiale Nebenwirkungen wie Adipositas und QT-Zeit-Verlängerung bei den sogenannten Atypika. Auch diese regulieren den Dopaminstoffwechsel, blockieren jedoch weniger D2- als D1-Rezeptoren und beeinflussen zusätzlich Serotoninrezeptoren. Vorteil der atypischen Antipsychotika ist die nachweislich bessere Wirkung gegen Negativsymptomatik und geringere sedierende Effekte (Gaebel and Falkai, 2005). Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN) ist deshalb, bei einer erstmalig aufgetretenen psychotischen Episode oder bei vorherrschender Negativsymptomatik eine Therapie mit einem atypischen Antipsychotikum zu beginnen (DGPPN, 2005). Generell ist eine Monotherapie anzustreben und bei Wirkversagen eines Medikaments überlappend auf ein anderes umzustellen. Bei nicht ausreichender Wirksamkeit der verschiedenen Medikamente in Monotherapie kann jedoch auch die Kombination mehrerer Antipsychotika notwendig werden. Die Dosierung sollte generell so niedrig wie möglich sein, da bei höheren Dosen keine bessere Wirksamkeit erzielt wird, jedoch die Auftrittswahrscheinlichkeit der Nebenwirkungen steigt (DGPPN, 2005).

Aufgrund des in den meisten Fällen chronischen Krankheitsverlaufs, muss nach Abklingen der Akutsymptomatik die Medikation für mindestens ein Jahr bei Erstepisode, beziehungsweise mindestens zwei bis fünf Jahre nach einem Rezidiv, weitereingegenommen werden. In Beobachtungsstudien zeigte sich jedoch, dass ca. 80 % der Betroffenen die Medikamente nicht oder nicht regelmäßig einnehmen,

weshalb speziell in der Langzeittherapie bei schlecht sozial integrierten Patienten die Erwägung einer intramuskulären Depot-Applikation der benötigten Medikamente zur Verbesserung der Compliance in Erwägung gezogen werden sollte (Gaebel and Falkai, 2005).

Ein neuer medikamentöser Therapieansatz könnte zukünftig auch die Behandlung mit Glutamat-aktiven Substanzen sein, die bereits in mehreren Studien klinisch relevante Wirkungen sowohl gegen Positiv- als auch Negativsymptomatik zeigen konnten (Gallinat and Gudlowski, 2008).

Neben der medikamentösen Therapie gibt es zahlreiche weitere Therapieoptionen, wie z.B. die Elektrokonvulsionstherapie, psychotherapeutische und psychoedukative Maßnahmen oder kognitive Verhaltenstherapie, welche vor allem ergänzend angewandt werden sollten (Gaebel and Falkai, 2005, Tandon et al., 2010). Durch Familienbetreuungsmaßnahmen und Sozio-, Arbeits- und Ergotherapie gelingt eine bessere Eingliederung in das soziale Umfeld die zu einer zusätzlichen Stabilisierung führt (Gaebel and Falkai, 2005).

1.2. Schizophrenie und kognitive Defizite

Wie aus dem früh von Kraepelin verwendeten Begriff der *dementia precox* bereits hervorgeht, gehört zu einem der häufigen Befunde bei Patienten mit Schizophrenie eine zum Teil erhebliche Einschränkung ihrer kognitiven Funktionen.

Unter kognitiven Funktionen werden bewusste oder unbewusste Abläufe bei der Verarbeitung externer und interner Informationen verstanden (Volz, 2000). Hierbei weisen 40-90 % der Patienten mit schizophrener Psychose ausgeprägte Defizite auf, welche bereits vor dem akuten Krankheitsbeginn nachweisbar sein können (Meltzer et al., 1996). In einer 30-jährigen Kohortenstudie konnte gezeigt werden, dass bei Kindern, die im Erwachsenenalter eine Schizophrenie entwickelten, erste kognitive Einschränkungen schon in der frühen Adoleszenz zwischen dem 7. und 13. Lebensjahr nachweisbar sind (Reichenberg et al., 2009). Die kognitiven Fähigkeiten der Betroffenen liegen im Verlauf zum Teil zwei Standardabweichungen (SA) unterhalb des Mittelwertes (MW) der Normalbevölkerung (Gold, 2004, Goldberg et al., 1995, Heinrichs and Zakzanis, 1998). Besonders beeinträchtigt sind die Bereiche Aufmerksamkeit, Konzentration, Gedächtnis und die sogenannten „Exekutivfunktionen“, worunter man jene höheren Hirnleistungen zusammenfasst, die die Fähigkeit zu abstraktem und strategischem Denken und planvollem Handeln ermöglichen (Heinrichs and Zakzanis, 1998). Durch die Untersuchung von bis dahin unmedizierten Patienten mit schizophrener Erstersymptomatik zeigte sich, dass die kognitiven Defizite Teil der Erkrankung und nicht nur Folge der Behandlung sind (Goldberg et al., 1995, Weickert and Goldberg, 2000).

Das Ausmaß der kognitiven Beeinträchtigung korreliert hierbei insbesondere mit dem Ausmaß der aktuellen Negativsymptomatik, jedoch nicht mit der aktuellen Positivsymptomatik, der Krankheitsdauer, dem Alter der Betroffenen, der

Medikation oder der Schwere der Psychopathologie (Aleman et al., 1999, Heydebrand et al., 2004). Da Beeinträchtigungen der Kognition in der Regel über die Akutphase hinaus persistieren, gelten Störungen wie die der Aufmerksamkeit, des Gedächtnisses und der exekutiven Funktionen als bedeutsame medierende Faktoren hinsichtlich des Krankheitsverlaufs, des sozialen und beruflichen Funktionsniveaus und der Therapiefähigkeit (Addington and Addington, 1999, Randolph et al., 1993). So konnte gezeigt werden, dass die aktuelle kognitive Leistung prädikativ für die zukünftige soziale Funktionsfähigkeit ist (Green et al., 2004).

Aufgrund dieser hohen klinischen und therapeutischen Relevanz sind Störungen der kognitiven Funktion bei Patienten mit Schizophrenie Gegenstand zahlreicher wissenschaftlicher Untersuchungen. In Studien zeigte sich wiederholt, dass kognitive Defizite auch bei asymptomatischen Verwandten ersten Grades auftraten, was diese Defizite zu möglichen endophänotypischen Markern der Erkrankung macht (Gottesman and Gould, 2003, Staal et al., 2000a, Staal et al., 2000b). Ellevag und Goldberg gehen sogar so weit, dass sie aufgrund der großen Stabilität der kognitiven Defizite über den Krankheitsverlauf hinweg und der Unabhängigkeit der Defizite vom Subtyp der Erkrankung kognitive Defizite vor anderen Symptomen als bestes Charakteristikum und Kernproblem der Erkrankung erachten (Ellevag and Goldberg, 2000).

Klar zu abzugrenzen ist bei der Betrachtung der kognitiven Einschränkungen bei Schizophrenie stets zum einen die kognitiven Symptome der Betroffenen, welche aufgrund verschiedener neurobiologischer Faktoren (wie beispielsweise einer gestörten Gammaband-Oszillation) auftreten und zum anderen die experimentellen Modulation, bei welcher das Einführen einer stärkeren kognitiven Anforderung zu

größerern Mittelwertsunterschieden (z.B. bei der Gammaband-Antwort) zwischen gesunden Probanden und Patienten mit Schizophrenie führt.

1.3. Schizophrenie und Gammaband-Oszillationen

Einer gegenwärtigen pathophysiologischen Theorie zufolge sind die bei der Schizophrenie auftretenden kognitiven Defizite ein Korrelat der gestörten Zusammenarbeit zwischen Hirnarealen, die an kognitiven Prozessen beteiligt sind (Friston, 1999, Phillips and Silverstein, 2003). Die gestörte Koordination der Hirnareale wird vermutlich durch Abnormitäten bei der Synchronisation neuronaler oszillatorischer Aktivität verursacht (Uhlhaas and Singer, 2010). In diesem Kontext hat die hochfrequente Aktivität im Gammabandbereich (30–100 Hz) zunehmend Beachtung gefunden, da angenommen wird, dass Gammaband-Oszillationen zwischen kognitiven und perzeptiven Prozessen vermitteln, indem sie die Synchronisation lokaler Neuronenpopulationen herbeiführen (Singer, 1999, Canolty et al., 2006, Engel et al., 2001, Fries et al., 2007). Diese Synchronität entsteht nicht nur im Rahmen von anatomischen Verbindungen, wie beispielsweise gemeinsamer Anregung mehrerer Zellen durch geteilte Axone eines Neurons, sondern resultiert aus einer kontextabhängigen dynamischen Interaktion innerhalb des kortikalen Netzwerks (Singer, 1999).

An der Entstehung von Gammaband-Oszillation im Gehirn ist ein geschlossener Mikroschaltkreis unter Beteiligung Parvalbumin-positiver Gamma-Aminobuttersäure (GABA)-erger Interneurone und glutamaterger Pyramidenzellen entscheidend beteiligt (Bartos et al., 2007, Sohal et al., 2009). Die exzitatorische Aktivität glutamaterger Pyramidenzellen führt dabei zu einer Erregung der schnell feuernden GABA-ergen Interneurone, die im Rahmen einer negativen Rückkopplung über eine perisomatische Inhibition wiederum die Pyramidenzellen hemmen. Sobald die Inhibition abnimmt, feuern die Pyramidenzellen erneut und initiieren so den nächsten oszillatorischen Kreislauf (Lisman, 2012). Diese

Interaktion zwischen Pyramidenzellen und Interneuronen findet etwa 30-70 mal pro Sekunde statt. Auf diese Weise entsteht oszillatorische Aktivität im Gamma-Frequenzbereich (Carlen et al., 2012). Die Bedeutung dieses Schaltkreises für die Gammaband-Oszillation konnte unter anderem im Tiermodell nachgewiesen werden, wo es nach Ausschaltung bestimmter Glutamatrezeptoren auf GABA-ergen Interneuronen zu einer Reduktion der Gamma-Aktivität kam (Fuchs et al., 2007).

Für eine exakte Reizweiterleitung und -verarbeitung ist es in der Regel notwendig, dass mehrere Aktionspotentiale mit einer zeitlichen Genauigkeit im Millisekundenbereich auf ein gemeinsames Zielneuron treffen, um das Membranpotential der Zielzelle über das Schwellenpotential zu heben (Von der Malsburg, 1999). Tierstudien und Elektroenzephalogramm (EEG)-Untersuchungen an Menschen ergaben, dass dieses hohe Maß an zeitlicher Synchronität über rhythmische Oszillation im Gamma-Frequenzbereich erreicht werden kann (Engel and Singer, 2001).

Die für die Entstehung der Gammaband-Antwort (GBA) entscheidenden Mikroschaltkreise aus parvalbumin-positiven GABA-ergen Interneuronen und glutamatergen Pyramidenzellen sind bei Patienten mit Schizophrenie gestört, was auch in pharmakologischen und genetischen Modellen der Krankheit gezeigt werden konnte (Gandal et al., 2012, Uhlhaas and Singer, 2013). Hierbei sind die bekannten Veränderungen im GABA-ergen System hauptsächlich auf Parvalbumin-positive Interneurone und deren Glutamatrezeptoren beschränkt (Zhang and Reynolds, 2002, Lewis et al., 2005, Benes et al., 2007). In post-mortem Studien zeigte sich bei Patienten mit Schizophrenie eine im Vergleich zu Gesunden geringere kortikale Konzentration von GABA (Perry et al., 1979) und eine verringerte Aktivität des GABA-synthetisierenden Enzyms Glutamat-Decarboxylase. Der

beschriebene GABA-Mangel konnte im weiteren Verlauf auch bei Patienten mit Schizophrenie mittels einer Magnetresonanz-Spektroskopie nachgewiesen werden (Lisman et al., 2008). Zudem ist auch von einer Unterfunktion des N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptors (einer Subgruppe der Glutamaterezeptoren), durch welche die Parvalbumin-positiven GABA-ergen Interneurone von den glutamatergen Pyramidenzellen angeregt werden, auszugehen. Hinweise hierauf ergaben sich aus der Tatsache, dass NMDA-Rezeptor-Antagonisten, wie beispielsweise Ketamin, beim Gesunden zur Ausprägung Schizophrenie-ähnlicher Symptome führen können, beziehungsweise die Symptomatik eines Patienten mit Schizophrenie deutlich verschlechtern (Lisman et al., 2008). Darüber hinaus wurden in den letzten Jahren verschiedene Gene wie beispielsweise Neuregulin-1 oder Dysbindin entdeckt, die einen Einfluss auf die Transmission an glutamatergen und GABA-ergen Synapsen haben und welche als Risiko-Gene für das Auftreten einer Schizophrenie identifiziert wurden (Morita et al., 2007, Petryshen et al., 2005, Williams et al., 2005). In einem Tiermodell der Erkrankung konnte gezeigt werden, dass eine verminderte Dichte der Parvalbumin-positiven Interneurone im medialen präfrontalen Kortex zu einer signifikant reduzierten GBA auf einen konditionierten Ton führt (Lodge et al., 2009).

Ein großer Teil der Forschungsarbeiten zu Gammaband-Oszillationen bei Schizophrenie bezieht sich auf evozierte GBA im Zusammenhang mit sensorischen Stimuli. Für Patienten mit Schizophrenie wurde berichtet, dass sie Abnormitäten bezüglich der evozierten GBA auf visuelle Einzelstimuli (Spencer et al., 2003, Spencer et al., 2004) sowie bezüglich der visuellen *Steady-state-Response* (Krishnan et al., 2005) zeigen, was auf gestörte Prozesse der Integration verschiedener visueller Merkmale hindeutet. In der auditorischen Domäne wurden

Veränderungen im Gamma-Frequenzbereich während auditorischer *Oddball*-Paradigmen (Gallinat et al., 2004, Haig et al., 2000, Lee et al., 2001, Spencer et al., 2008a, Roach and Mathalon, 2008, Symond et al., 2005) ebenso wie bei auditorischer *Steady-state-Stimulation* (Leicht et al., 2010, Leicht et al., 2011, Kwon et al., 1999, Light et al., 2006, Spencer et al., 2008b, Teale et al., 2008, Vierling-Claassen et al., 2008, Wilson et al., 2008) festgestellt.

Eine besonders interessante Eigenschaft der evozierten GBA besteht darin, dass sie nicht nur sensorische Vorgänge widerspiegelt, sondern auch von kognitiven Funktionen – wie Aufmerksamkeit oder Gedächtnis – beeinflusst wird (Cho et al., 2006, Gurtubay et al., 2004, Herrmann et al., 2010, Tallon-Baudry et al., 2005). Diese sogenannten *Top-down-Einflüsse*, die bereits in sehr frühen Stadien der Informationsverarbeitung aufzutreten scheinen, zeigen sich exemplarisch im Falle der frühen aeGBA, die 25–100 ms nach der Präsentation eines auditorischen Stimulus auftritt (Tiitinen et al., 1993).

Obwohl die aeGBA im Wesentlichen im primären auditorischen Cortex generiert (Pantev et al., 1991) und durch die sensorischen Eigenschaften des Stimulus moduliert wird (Shadow et al., 2007), wird sie zusätzlich auch von einer kognitiven Komponente modifiziert, da ihre Stärke in hohem Maß von der Erwartung (Engel et al., 2001), der Aufgabenschwierigkeit (Herrmann et al., 2010, Mulert et al., 2007) sowie insbesondere von Aufmerksamkeits- (Tiitinen et al., 1997) und (Arbeits-) Gedächtnisprozessen beeinflusst wird (Herrmann et al., 2010). So konnte in verschiedenen Studien eine gesteigerte Gammaband-Aktivität bei selektiver Aufmerksamkeit gezeigt (Tiitinen et al., 1993, Debener et al., 2003) sowie ein Anstieg der Gammaband-Aktivierung mit zunehmender Aufgabenschwierigkeit und

-komplexität nachgewiesen werden (Mulert et al., 2007, Senkowski and Herrmann, 2002, Simos et al., 2002).

Mithilfe der EEG-Quellen-Lokalisation (Leicht et al., 2010, Mulert et al., 2007) und der *Single-Trial-Kopplung* von EEG und funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) (Mulert et al., 2010) wurde analog dazu ein weiterer Generator der aeGBA im medialen präfrontalen Kortex und dem dorsalen anterioren Gyrus Cinguli (engl.: *dorsal Anterior Cingulate Cortex* (dACC)) lokalisiert. So konnte meine Arbeitsgruppe 2007 bei einer EEG-Studie an 30 gesunden Probanden unter der Verwendung von auditorischen Wahl-Reaktions-Aufgaben unterschiedlicher Schwierigkeit zeigen, dass die Amplitude der aeGBA mit zunehmender Aufgabenschwierigkeit anstieg. Mithilfe einer EEG-Quellen-Lokalisation unter Verwendung der Low Resolution Electromagnetic Tomography (LORETA)-Methode konnte nachgewiesen werden, dass dieser Effekt vor allem auf einem Anstieg der Aktivität im Bereich des dACC beruhte (Mulert et al., 2007). Diese GBA-spezifische Aktivierung des anterioren Gyrus Cinguli konnte dieselbe Arbeitsgruppe drei Jahre später ebenfalls mittels einer simultanen EEG-fMRT-Untersuchung nachweisen (Mulert et al., 2010).

Mehrere Studien zeigten in den letzten Jahren eine Verminderung der aeGBA bei Patienten mit Schizophrenie (Kwon et al., 1999, Light et al., 2006). Dieser Befund wurde über alle Stadien der Krankheit hinweg zuverlässig reproduziert: bei Patienten mit Erstepisode (Taylor et al., 2013), chronischen Verlauf (Leicht et al., 2010, Roach and Mathalon, 2008), bei Hochrisikopersonen für die Entwicklung einer Psychose (Perez et al., 2013, Leicht et al., 2016) und symptomfreien, erstgradigen Verwandten von Patienten mit Schizophrenie (Leicht et al., 2011, Hall et al., 2011a).

In Verbindung mit dem biologisch plausiblen Krankheitsmechanismus einer verminderten Gamma-Tätigkeit als Korrelat einer glutamatergen Dysfunktion

(Tsuang et al., 1993, Lisman et al., 2008) sorgte die Nachweisbarkeit in allen Krankheitsstadien dafür, dass die verminderte aeGBA als möglicher Endophänotyp der Schizophrenie etabliert wurde. Es ist allerdings noch unklar, ob diese Verminderung ein Defizit im Hinblick auf sensorische (*Bottom-up*) oder kognitive Prozesse (*Top-down*) darstellt oder für eine Kombination beider steht. Die bisherigen Ergebnisse haben zu dieser Fragestellung keine ausreichenden Belege erbracht. Üblicherweise wird die aeGBA im Kontext auditiver Oddball-Aufgaben untersucht, bei denen die Versuchspersonen aufgefordert werden mit einem Knopfdruck nur auf seltene, abweichende Töne zu reagieren, die in eine Abfolge von Standardtönen eingestreut sind. Unterschiede zwischen Patienten mit Schizophrenie und Kontrollpersonen wurden sowohl für die Untersuchung der aeGBA bei Nicht-Ziel-Tönen (Standard) (Roach and Mathalon, 2008, Taylor et al., 2013) als auch bei Zieltönen (Abweichung) (Leicht et al., 2010) berichtet. Allerdings sind für beide Stimuli-Arten vermutlich Aufmerksamkeits- und Arbeitsgedächtnismechanismen von Bedeutung, denn für die korrekte Erledigung der Aufgabe muss allen eintreffenden Tönen Beachtung geschenkt werden und sie müssen mit einem im Arbeitsgedächtnis hinterlegten Muster abgeglichen werden.

2. Fragestellung

Die vorliegende Studie hatte das Ziel, eine Verminderung der aeGBA in einem frühen Stadium (erste Episode) der Schizophrenie nachzuweisen (im Gegensatz zu bereits vorliegender Evidenz zu Veränderungen im chronischen Stadium der Erkrankung) sowie die Beteiligung von sensorischen, beziehungsweise kognitiven, Prozessen an dieser Verminderung der aeGBA zu differenzieren. Letzteres wurde erreicht, indem die Schwierigkeit einer auditorischen Wahl-Reaktions-Aufgabe beeinflusst wurde. Es kamen zwei Bedingungen zum Einsatz: eine leichte Bedingung, in der nur eine motorische Reaktion erforderlich war, wenn ein Sinnesreiz wahrgenommen wurde, und eine schwierige Bedingung, die aus einer auditorischen Wahl-Reaktion-Aufgabe mit drei Tönen bestand und beträchtliche Anforderungen an die Aufmerksamkeit und das Arbeitsgedächtnis stellte.

Wir erwarteten eine im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden verminderte aeGBA bei Patienten mit einer ersten Episode einer Schizophrenie (Hypothese 1). Unter unserer Annahme, dass sowohl sensorische als auch kognitive Faktoren der verminderten GBA bei Patienten mit Schizophrenie zugrunde liegen, ergaben sich folgende weitere Hypothesen: (Hypothese 2) die Verminderung der aeGBA bei Patienten zeigt sich in beiden Bedingungen (sensorische Komponente) und (Hypothese 3) deutlicher ausgeprägt in der schwierigen Bedingung (kognitive Komponente).

3. Methoden

3.1. Ethik-Erklärung

Die vorliegende Studie war Teil eines größeren Projekts zur Erforschung von Veränderungen in der im Ruhezustand abgeleiteten und der aufgabenbezogenen Hirnkonnektivität bei Schizophrenie mittels EEG, Magnetoenzephalographie (MEG) und simultaner Aufzeichnung von EEG und fMRT im Rahmen des Projektes C6 des Sonderforschungsbereichs 936 („Multi-Site Communication in the Brain – Funktionelle Kopplung neuronaler Aktivität im Zentralnervensystem“, www.sfb936.net). Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg genehmigt und in Übereinstimmung mit der Helsinki-Deklaration in deren letzter Fassung durchgeführt. Von allen Teilnehmern wurde die schriftliche Einwilligung eingeholt, nachdem ihnen die Art der Verfahren vollständig erläutert worden waren und sie ausreichend Bedenkzeit sowie Gelegenheit Fragen zu stellen hatten.

3.2. Studienteilnehmer

An der Studie nahmen 23 Patienten mit einer ersten Schizophrenie-Episode (SZ) und 22 gesunde Kontrollpersonen (*healthy controls* (HC)) teil. Der Erstepisodenstatus wurde definiert als Erhalt der Erstdiagnose und Beginn der psychiatrischen Behandlung weniger als ein Jahr vor Studienteilnahme und dem Vorliegen psychotischer Symptome seit nicht mehr als fünf Jahren. Die Patienten wurden über den Arbeitsbereich ‚Psychosen‘ der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf rekrutiert. Die Diagnose der Schizophrenie bei Patienten erfolgte mithilfe des Mini International Neuropsychiatric Interviews (Sheehan et al., 1998).

Zwei Patienten und eine gesunde Kontrollperson mussten von weiteren Analysen ausgeschlossen werden, weil eine schlechte Qualität der EEG-Daten dazu führte, dass keine ausreichende Anzahl an Versuchen erreicht wurde, die für eine Analyse geeignet waren.

Die Ausschlusskriterien für alle Teilnehmer waren gegenwärtiger Substanzmissbrauch oder -abhängigkeit und das Vorliegen bedeutender somatischer oder neurologischer Störungen. Für die gesunden Kontrollpersonen bestanden zusätzliche Ausschlusskriterien wie das Vorliegen einer früheren psychiatrischen Erkrankung oder -Behandlung sowie das Vorhandensein psychischer Störungen in der Familienanamnese. Die Erfüllung von Ein- bzw. Ausschlusskriterien wurde mithilfe eines halbstrukturierten Interviews festgestellt, das ein klinischer Psychiater oder Arzt in Facharztausbildung mit mindestens vierjähriger klinischer Erfahrung führte. Die gesunden Kontrollpersonen wurden über Anzeigen und Mundpropaganda aus dem Gemeinwesen rekrutiert.

Das Ausmaß der klinischen Symptomatik wurde mithilfe der PANSS (Kay et al., 1987) bestimmt. Subskalen für positive, negative, desorganisierte, Erregungs- und Stresssymptome wurden entsprechend einem Fünf-Faktoren-Modell der PANSS (van der Gaag et al., 2006) erstellt. Da die Teilnahme an dem ursprünglichen Projekt drei bis fünf neurophysiologische Untersuchungssitzungen umfasste (EEG, MEG und simultane Aufzeichnungen von EEG und fMRT), war es nicht immer möglich die klinischen Untersuchungen zeitnah zu der EEG-Sitzung vorzunehmen. Gestützt auf den für das Ansprechen auf die Behandlung mit Antipsychotika berichteten Verlauf (Case et al., 2011, Stauffer et al., 2011) wurden deshalb die Bewertungen des klinischen Schweregrads nur dann für Analysen genutzt, wenn der zeitliche Abstand zu den EEG-Auswertungen bei akut erkrankten Patienten nicht mehr als eine Woche und bei stabilen Patienten (d. h. klinische Stabilität laut Krankenakte

sowie keine Änderung der Medikation in den letzten zwei Monaten vor Studienteilnahme) nicht mehr als zwei Monate betrug. Für 19 Patienten standen die entsprechenden klinischen Ratings zur Verfügung.

Alle Teilnehmer wurden auch neuropsychologischen Untersuchungen unterzogen, bei denen folgende Funktionen getestet wurden: Gedächtnis [Untertests zum logischen Gedächtnis aus der Wechsler Memory Scale, überarbeitete Fassung (Wechsler, 1987); verbale Lern- und Merkfähigkeit (Helmstaedter et al., 2001)]; Aufmerksamkeit [Zahlen-vorwärts-nachsprechen und Zahlen-Symbol-Test aus der Wechsler Adult Intelligence Scale-III (Wechsler, 1997)]; Arbeitsgedächtnis [Zahlen-rückwärts-nachsprechen und Buchstaben-Zahlen-Folge aus der Wechsler Adult Intelligence Scale (Wechsler, 1997)]; visomotorische Sequenzierung [Trail Making Test Teil A und B (Tombaugh, 2004)]; Buchstabenflüssigkeit (Aschenbrenner et al., 2001). Daten zur neurokognitiven Leistung standen für 20 gesunde Kontrollpersonen und 17 Patienten zur Verfügung. Aufgrund des relativ geringen Stichprobenumfangs wurden nur die Aufgabenstellungen zu Aufmerksamkeit und Arbeitsgedächtnis in die Analysen einbezogen.

Zum Zeitpunkt der EEG-Aufzeichnung erhielten die meisten Patienten Antipsychotika (atypische Antipsychotika: n=18; typische Antipsychotika: n=1; keine psychotrope Medikation: n=2). Die Dosis der zum Untersuchungszeitpunkt verabreichten antipsychotischen Medikation wurde in Chlorpromazin-Äquivalenten angegeben. Die als Äquivalenzdosis angegebene Zahl entspricht dem Faktor der Wirksamkeit des betrachteten Medikaments im Vergleich zum Referenzwert der Wirksamkeit von Chlorpromazin (beispielsweise bedeutet ein Chlorpromazin-Äquivalent von 2 eine doppelt so starke Wirksamkeit) (Woods, 2003). Zudem befanden sich sieben Patienten aktuell in Behandlung mit Antidepressiva. Keiner der Teilnehmer erhielt Benzodiazepine oder Anticholinergika. Die demografischen

Merkmale beider Gruppen (SZ und HC) sowie die klinischen Merkmale der Patienten sind in Tabelle 3 dargestellt. Die Gruppen wurden bezüglich Alter, Geschlecht und Bildungsstand parallelisiert. Alle Probanden wiesen bei einer Frequenz von 1000 Hz mindestens ein Hörvermögen von 30 dB auf.

Tabelle 3

Soziodemographische und klinische Charakteristika der beiden teilnehmenden Gruppen

	Kontrollgruppe		Patienten mit Schizophrenie		<i>T/χ²</i>	<i>p</i>
	<i>N</i>		<i>N</i>			
Geschlecht (m/w)	18/3		17/4		0.171	0.68
Bildungsstand					1.732	0.42
niedrig (Hauptschule)	1		3			
mittel (Realschule)	8		5			
hoch (Abitur oder vergleichbare Hochschulberechtigung)	12		13			
	<i>MW</i> (<i>SA</i>)		<i>MW</i> (<i>SA</i>)			
Alter	25.00 (5.6)		23.52 (5.0)		0.899	0.37
Alter bei Erkrankungsbeginn	-		22.43 (5.4)			
Dosis der Antipsychotischen Medikation*	-		202.39 (179.0)			
PANSS Score	-					
Gesamt	-		54.72 (15.1)			
Positiv	-		14.06 (6.8)			
Negativ	-		14.33 (5.0)			
Formale Denkstörung	-		14.89 (3.7)			
Erregung	-		13.22 (4.5)			
Gespanntheit	-		17.39 (6.5)			

*Chlorpromazin Äquivalenzdosis (Woods, 2003)

3.3. Paradigma

Bei der Durchführung der Untersuchung kamen zwei unterschiedliche Schwierigkeitsgrade einer auditorischen Wahl-Reaktions-Aufgabe zur Anwendung (Mulert et al., 2001), für die bereits früher gezeigt worden war, dass sich die aeGBA-Amplitude entsprechend dem Schwierigkeitsgrad der Aufgabe erhöhen (Mulert et al., 2007). Demzufolge bestand das Experiment aus zwei verschiedenen Durchläufen, bei denen Töne (Dauer: 250 ms, erzeugt mithilfe der Präsentationssoftware Version 16.1) bezüglich der Tonhöhe variierten und über Kopfhörer bei 85 dB Schalldruckpegel mit pseudorandomisierten Interstimulusintervallen (2,5–7,5 s; Durchschnitt: 5,0 s) präsentiert wurden. In der leichten Bedingung sollte auf 80 Töne der Tonhöhe 800 Hz mit einem Knopfdruck des linken Zeigefingers reagiert werden. In der schwierigen Bedingung sollte auf 120 Töne in drei verschiedenen Tonhöhen (33 % 800 Hz, 33 % 1000 Hz und 33 % 1200 Hz) unterschiedlich reagiert werden: nach dem niedrigen Ton (Frequenz 800 Hz) durch Drücken des Knopfes mit dem linken Zeigefinger, nach dem hohen Ton (Frequenz 1200 Hz) mit dem rechten Zeigefinger. Auf den Ton mit 1000 Hz (mittel) war keine Reaktion erforderlich. Die Teilnehmer wurden vor jedem Durchlauf angewiesen, so schnell und fehlerfrei wie möglich zu reagieren. Vor dem Beginn der Messung fand ein kurzer Probelauf statt. Die Reaktionszeiten (vom Stimulusbeginn bis zum Knopfdruck) und -fehler (falsche Antwort oder keine Antwort innerhalb von 2000 ms ab Stimuluspräsentation) wurden während des Versuchsverlaufs aufgezeichnet.

3.4. EEG-Aufzeichnung

Die Aufzeichnung erfolgte in einem schallgedämpften und elektrisch abgeschirmten Raum. Die Teilnehmer saßen mit geöffneten Augen in einem leicht nach hinten geneigten Stuhl mit Kopfstütze und wurden angewiesen die Augen geöffnet zu halten und den Blick auf ein Fixationskreuz auf einem 19-Zoll-Computerbildschirm zu richten, der in einem Meter Entfernung vor ihnen stand. Die EEG-Aufzeichnung erfolgte mit einer Abtastrate von 1000 Hz und einer analogen Bandpassfilterung (0,1–1000 Hz) über 66 aktive Elektroden, die an einer elastischen Kappe befestigt waren (ActiCaps, Brain Products, München, Deutschland), und unter Verwendung der Software Brain Vision Recorder, Version 1.10 (Brain Products, München, Deutschland). Die Elektroden waren gemäß einem modifizierten 10/10-System angeordnet; ausgespart wurden die Elektroden an den Positionen FPz, F9, F10, T9, T10, CP3, CP4, P9, P10, PO7, PO8, Zusatzelektroden waren an den Positionen PO9 und PO10 vorhanden. Die Augenbewegungen wurden über vier Elektrookulografie (EOG)-Kanäle aufgezeichnet (Positionierung: bilateral am äußeren Kanthus sowie rechtsseitig infra- und supraorbital). Eine Elektrode in der FCz-Position wurde als Referenz genutzt; die Elektrode in der Position AFz diente als Erdung. Die Impedanzen wurden jeweils unter 5 k Ω gehalten.

3.5. EEG-Vorverarbeitung

Die Analyse der Daten erfolgte mithilfe der Software Brain Vision Analyzer (BVA), Version 2.0 (Brain Products, München, Deutschland). Die Kanäle PO9 und PO10 wurden von der weiteren Analyse ausgeschlossen, da bei den meisten Teilnehmern anhaltende Verunreinigungen mit Muskelartefakten vorlagen. Nach der Bandpassfilterung (1–100 Hz) erfolgte im Falle einer starken Artefaktbelastung

einzelner Kanäle eine topografische Interpolation (sphärische Splines) von bis zu sechs Kanälen (durchschnittliche Anzahl der interpolierten Kanäle: leichte Bedingung $0,52 \pm 1,31$; schwierige Bedingung $0,60 \pm 1,23$; keine signifikanten Unterschiede zwischen Gruppen oder Bedingungen). Die Kanäle wurden für die Interpolation ausgewählt, wenn mehr als 5 % der Daten des jeweiligen Kanals von technischen Artefakten oder Muskelartefakten mit Amplituden von mehr als $\pm 70 \mu\text{V}$ betroffen waren. Das kontinuierliche EEG wurde in Epochen von 1400 ms Dauer segmentiert, die 400 ms vor dem Zeitpunkt der Präsentation des auditorischen Stimulus begannen. Automatisch unberücksichtigt blieben Segmente aus jedem Kanal, die innerhalb eines 210 ms vor dem Stimulus beginnenden Zeitfensters von 410 ms Dauer inkorrekte Antworten oder Amplituden von mehr als $\pm 70 \mu\text{V}$ beinhalten. Nach der Rereferenzierung auf eine aus allen Kanälen errechnete Durchschnittsreferenz sowie einer Baseline-Korrektur (Baseline: 210 bis 10 ms vor dem Stimulus) wurden die gemittelten Wellenformen ereigniskorrelierter Potentiale berechnet. Es wurden nur Wellenformen berücksichtigt, die auf mindestens 35 Segmenten beruhten.

3.6. Evozierte Gammaband-Antwort: Power und Phase Locking Factor

Unter Nutzung der BVA-Software wurden die evozierte *Gamma-Power* und der *Phase Locking Factor* (PLF) berechnet. Der PLF spiegelt die Varianz der Phasen innerhalb einzelner Versuche wider und kann Werte von 0 (keine phasenstarre Aktivität/ zufällige Phasenverteilung) bis 1 (ausschließlich phasenstarre Aktivität/ perfekte Phasensynchronität) annehmen (Schmidt and Segalowitz, 2007).

Für die Berechnungen kam eine Wavelet-Transformation zur Anwendung [komplexe Morlet-Wavelet mit der Formel $w(t)=A\exp(-t^2/2)\exp(i2\pi ct)$, Morlet-Parameter $c=5$, Instantaneous Amplitude (Gabor Normalization)], wie sie zuvor bereits von mehreren Arbeitsgruppen (Senkowski and Herrmann, 2002, Herrmann et al., 1999, Mulert et al., 2007) eingesetzt wurde.

Eine *layer*-weise Baseline-Korrektur erfolgte anhand eines Baseline-Zeitfensters von 200 ms, das 210 ms vor der Stimuluspräsentation begann. Für jeden Teilnehmer wurde der Frequenzbereich von 20-80 Hz in 30 Frequenzschritten (verteilt auf einer logarithmischen Skala) unterteilt. Zur Detektion des aeGBA-Maximums wurde der *Wavelet-Layer* mit der zentralen Frequenz von 40 Hz (Frequenzbereich 32–48 Hz) extrahiert. Das aeGBA-Maximum wurde definiert als der höchste Wert innerhalb des Zeitfensters 30–100 ms nach dem Stimulus in der Elektrode Cz.

Der PLF wurden berechnet, indem vor der Mittelung der Phaseninformation eine *Wavelet*-Transformation (ohne *layer*-weise Baseline-Korrektur) erfolgte, die Komplex-Phaseninformation mit allen Vektorlängen auf den Einheitskreis normiert („Phase Locking Factor“ und „Complex Data Measures“, BVA-Software) und extrahiert wurde. Die Gamma-PLF-Maxima wurden definiert als der höchste Wert des *Wavelet-Layers* mit der Zentralfrequenz 40 Hz innerhalb des Zeitfensters 30–100 ms nach dem Stimulus in der Elektrode Cz.

3.7. Statistische Analysen

Sämtliche statistischen Analysen erfolgten mithilfe des SPSS-Softwarepakets (Version 21.0). Um signifikante Effekte der Interaktionen Gruppe x Bedingung zu beschreiben, wurde eine Varianzanalyse mit Messwiederholung mit dem Faktor Bedingung als Innersubjektfaktor und dem Faktor Gruppe als dem Zwischensubjektfaktor durchgeführt. Signifikante Ergebnisse wurden weiterführenden explorativen Zweistichproben-t-Tests unterzogen, bei denen Paardifferenzentests zur Bewertung der Unterschiede zwischen den Bedingungen sowie t-Tests für unabhängige Stichproben zur Prüfung auf signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen zur Anwendung kamen. Für den Vergleich der beiden Gruppen hinsichtlich des Bildungsstands und der geschlechtsbezogenen Unterschiede wurde der Chi-Quadrat-Test verwendet.

Für die Patienten wurden explorative Korrelationsanalysen (Spearman's Rangkorrelationskoeffizient) zwischen elektrophysiologischen Parametern einerseits sowie andererseits das Ausmaß der klinischen Symptomatik, der Aufmerksamkeits-/Arbeitsgedächtnisleistung und der Dosierung der Medikamente (in Chlorpromazin-Äquivalenten) durchgeführt. Aufgrund des geringen Stichprobenumfangs wurde *Bootstrapping* eingesetzt, um robuste Konfidenzintervalle für die Korrelationskoeffizienten zu berechnen. Die Bonferroni-Methode wurde eingesetzt, um für die multiplen Vergleiche zu korrigieren. Aufgrund der explorativen Natur dieser Analysen werden auch unkorrigierte Ergebnisse berichtet.

4. Ergebnisse

4.1. Verhaltensdaten

Bezüglich der Reaktionszeiten gab es einen signifikanten Effekt der Gruppe ($F=9,56$; $p=0,003$), während der Effekt der Interaktion Bedingung x Gruppe keine Signifikanz erreichte ($F=2,9$; $p=0,098$). Weiterführende t-Tests ergaben für beide Bedingungen signifikant längere Reaktionszeiten bei den SZ im Vergleich zu den HC, sowie bei beiden Gruppen in der schwierigen Bedingung gegenüber der leichten Bedingung (siehe Tabelle 4) – wobei der letztgenannte Effekt bei den Patienten tendenziell stärker ausgeprägt war.

Bezüglich der Fehlerquoten ergab die Varianzanalyse einen signifikanten Effekt der Interaktion Bedingung x Gruppe ($F=5,9$; $p=0,019$). Weiterführende t-Tests ergaben signifikant höhere Fehlerquoten bei den SZ im Vergleich zu den HC in der schwierigen Bedingung, aber nicht in der einfachen Bedingung, sowie bei beiden Gruppen signifikant höhere Fehlerquoten in der schwierigen Bedingung gegenüber der einfachen Bedingung (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4
Verhaltensdaten

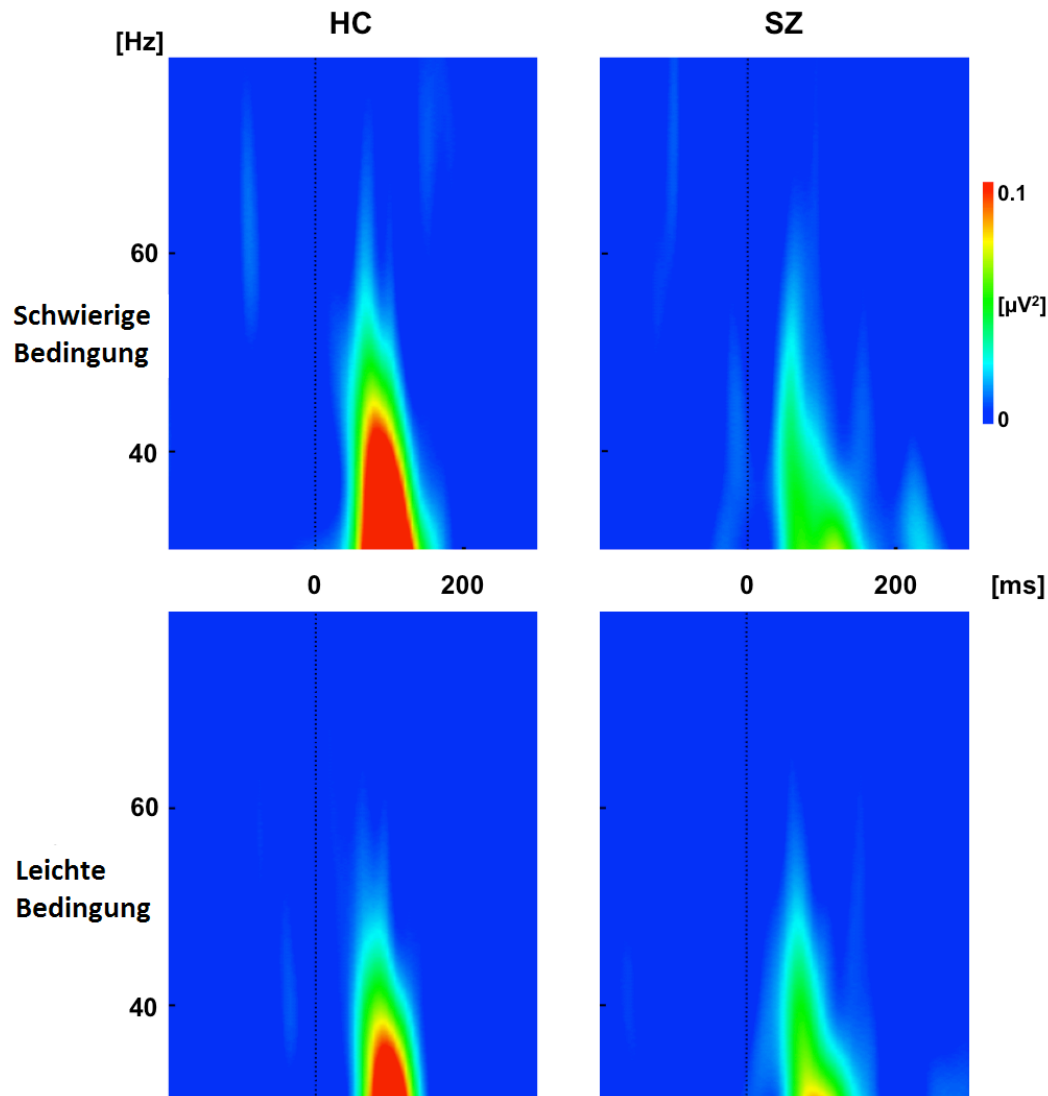
	Gesunde Kontrollgruppe		Patienten mit Schizophrenie		<i>T</i>	<i>p</i>
Reaktionszeit [ms]						
	<i>Durchschnitt</i>	<i>(SA)</i>	<i>Durchschnitt</i>	<i>(SA)</i>		
Einfache Bedingung	264	39	306	68	2.49	0.017
Schwere Bedingung	636	137	752	145	2.66	0.011
<i>T</i>	12.27		14.48			
<i>p</i>	< 0.001		< 0.001			
Fehlerrate [%]						
	<i>Durchschnitt</i>	<i>SA</i>	<i>Durchschnitt</i>	<i>SA</i>		
Einfache Bedingung	99.6	1.0	99.7	1.0		<i>n.s.</i>
Schwere Bedingung	94.4	6.6	87.4	11.2	2.44	0.019
<i>T</i>	3.48		4.92			
<i>p</i>	0.002		< 0.001			

n.s. = nicht signifikant

4.2. Evozierte Gammaband-Antwort und Phase Locking Factor

Etwa 50 ms nach der Stimuluspräsentation wurde bei beiden Gruppen ein Anstieg der evozierten Gamma-Aktivität in der Elektrode Cz beobachtet (siehe Abbildung 2).

Abbildung 2: aeGBA-Power



Zeit-Frequenz-Analyse innerhalb des Zeitfensters 200 ms vor bis 300 ms nach dem Stimulus, gemittelt über alle Teilnehmer der HC (linke Spalte) und SZ (rechte Spalte) jeweils für die schwierigen Bedingung (obere Reihe) und die leichte Bedingung (untere Reihe). Für beide Gruppen wurde die gleiche Skalierung verwendet. Die aeGBA ist zu sehen als ein Anstieg der Aktivität ab ca. 50 ms nach Präsentation des Stimulus (gestrichelte Linie) im Frequenzbereich um 40 Hz. Verglichen mit der leichten Bedingung zeigte die HC, im Unterschied zu den SZ, einen signifikanten Anstieg der aeGBA bei der schwierigen Bedingung.

Bezüglich der Maxima dieser evozierten GBA-Power wurde ein signifikanter Effekt der Interaktion Bedingung x Gruppe erkennbar ($F=4,3$; $p=0,045$). Die t-Tests ergaben signifikant verringerte Maxima der aeGBA-Power bei den SZ im Vergleich zu den HC bei der schwierigen Bedingung, nicht aber bei der leichten Bedingung, sowie erhöhte Maxima der aeGBA-Power in der schwierigen Bedingung gegenüber der leichten Bedingung bei den HC, nicht aber bei den SZ (siehe Tabelle 5). Es trat kein signifikanter Effekt der Interaktion Bedingung x Gruppe bezüglich der Latenz der aeGBA-Peaks bei Cz auf (durchschnittliche Latenzen: HC-schwierige Bedingung: 73,7 ms, HC-leichte Bedingung: 74,4 ms, SZ-schwierige Bedingung: 69,1 ms, SZ-leichte Bedingung: 69,6 ms).

Tabelle 5
Elektrophysiologische Messungen

	Gesunde Kontrollgruppe		Schizophrenie Patienten		<i>T</i>	<i>p</i>
	Evozierte GBA-Stärke [μV ²]					
	<i>MW</i>	(<i>SA</i>)	<i>MW</i>	(<i>SA</i>)		
Einfache Bedingung	0.08	0.08	0.06	0.05		<i>n.s.</i>
Schwere Bedingung	0.14	0.15	0.06	0.08	2.23	0.032
<i>T</i>	2.15					
<i>p</i>	0.044		<i>n.s.</i>			
	Phase Locking Factor					
	<i>MW</i>	(<i>SA</i>)	<i>MW</i>	(<i>SA</i>)		
Einfache Bedingung	0.27	0.09	0.25	0.06		<i>n.s.</i>
Schwere Bedingung	0.36	0.15	0.24	0.07	3.13	0.003
<i>T</i>	2.89					
<i>p</i>	0.009		<i>n.s.</i>			

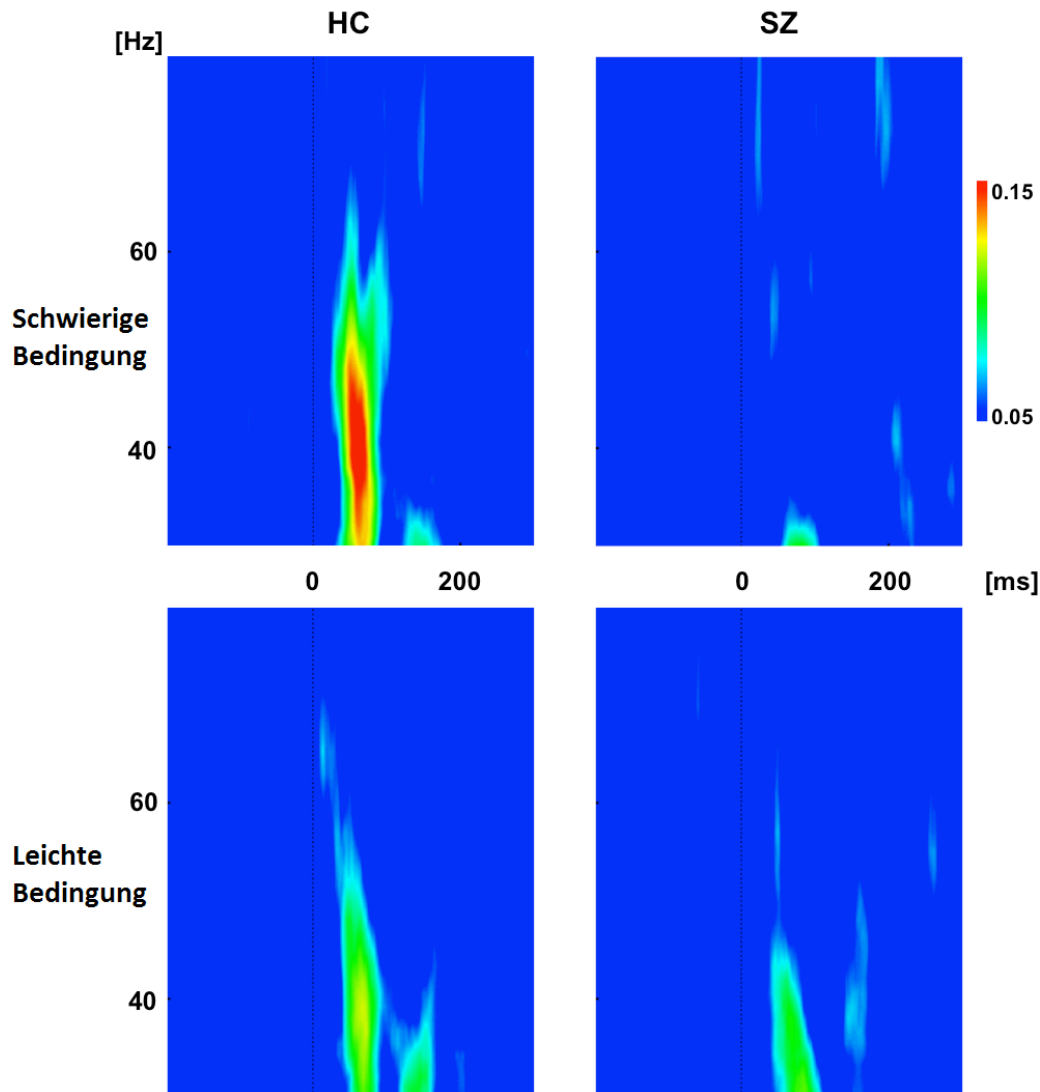
n.s. = nicht signifikant

Für die PLF wurde ein signifikanter Effekt der Interaktion Bedingung x Gruppe beobachtet ($F=8,46$; $p=0,006$). Im Vergleich zu den HC zeigten die SZ signifikant verringerte PLF-Werte in der schwierigen Bedingung, jedoch nicht in der leichten

Bedingung.

Weiterführende t-Tests ergaben eine signifikante Steigerung der PLF-Werte bei den HC in der schwierigen Bedingung im Vergleich zur einfachen Bedingung. Dieser Effekt trat bei den SZ nicht auf (siehe Abbildung 3).

Abbildung 3: Phasensynchronität der aeGBA



Analyse des PLF innerhalb des Zeitfensters 200 ms vor- bis 300 ms nach dem Stimulus, gemittelt über alle Teilnehmer der HC (linke Spalte) und SZ (rechte Spalte) jeweils für die schwere Bedingung (obere Reihe) und die leichte Bedingung (untere Reihe). Für beide Gruppen wurde die gleiche Skalierung verwendet. Ein Anstieg der Phasensynchronität ab ca. 50 ms nach Präsentation des Stimulus (gestrichelte Linie) im Frequenzbereich um 40 Hz kann in beiden Gruppen beobachtet werden. Die HC zeigte, im Unterschied zu der SZ, im Vergleich mit der leichten Bedingung einen signifikanten Anstieg der aeGBA bei der schweren Bedingung.

4.3. Korrelationen mit klinischen und neuropsychologischen Variablen

Für die leichte Bedingung ergaben sich negative Korrelationen zwischen dem PLF ($\rho=0,510$; $p=0,05$; $KI=-0,035-0,877$) und der evozierten *Power* ($\rho=0,600$; $p=0,02$; $KI=0,0186-0,876$) und dem Score des Negativfaktors, d. h. bei Patienten mit einer höheren Negativsymptomlast waren der PLF und die evozierte *Power* geringer. Darüber hinaus zeichnete sich eine trendartige signifikante Korrelation zwischen der evozierten aeGBA-Power und den Scores für den Desorganisationsfaktor ab ($\rho=0,504$; $p=0,06$; $KI=0,004-0,835$). Nach der Bonferroni-Korrektur waren diese Korrelationen nicht signifikant.

Keine signifikanten Korrelationen wurden festgestellt zwischen Chlorpromazin-Äquivalenten und der evozierten aeGBA-Power beziehungsweise dem Gamma-PLF (alle $p>0,2$).

Unter den Scores der neuropsychologischen Tests zeigte nur derjenige für die Buchstaben-Zahlen-Folge (ein anspruchsvoller Test des Arbeitsgedächtnisses) in der einfachen Bedingung eine signifikante Korrelation mit der evozierten aeGBA-Power ($\rho=0,711$; $p=0,003$; $KI=0,324-0,898$). Nach der Korrektur für multiple Vergleiche blieb diese Korrelation weiterhin signifikant ($p=0,04$).

5. Diskussion

In der vorliegenden Studie wurde die aeGBA mittels EEG-Ableitungen während der Durchführung einer auditorischen Wahl-Reaktions-Aufgabe bei Patienten mit einer ersten Episode einer Schizophrenie und gesunden Kontrollprobanden untersucht. Es konnte entsprechend der ersten Hypothese gezeigt werden, dass im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden auch bei Patienten mit einer ersten Schizophrenie-Episode eine verminderte aeGBA und eine verminderte Phasensynchronisation im Gammaband-Frequenzbereich auftritt. Dies wurde für das chronische Stadium der Erkrankung bereits zuvor gezeigt (Leicht et al., 2010). Um die Beteiligung sensorischer und kognitiver Prozesse an dieser Verminderung der aeGBA zu differenzieren wurde die Schwierigkeit der auditorischen Wahl-Reaktions-Aufgabe mit Hilfe von zwei unterschiedlichen Bedingungen variiert. Dabei zeigte sich entsprechend der weiteren Hypothesen ein Unterschied zwischen den beiden Bedingungen mit einer verminderten aeGBA bei Patienten in der schwierigen Bedingung (kognitive Komponente), die beträchtliche Anforderungen an die Aufmerksamkeit und das Arbeitsgedächtnis stellte (vgl. dritte Hypothese). Entgegen der zweiten Hypothese war die Verminderung der aeGBA jedoch bei den Patienten in der einfachen Bedingung nicht zu beobachten. Die aeGBA-Power und die Phasensynchronität waren in der Patientengruppe mit Arbeitsgedächtnisdefiziten assoziiert.

Dies ist die zweite Studie, in der über eine verminderte aeGBA bei Patienten mit einer ersten Episode einer Schizophrenie berichtet wird (Taylor et al., 2013, Leicht et al., 2015). Dieses Ergebnis deutet darauf hin, dass die verminderte aeGBA nicht als Folge einer Chronifizierung der Erkrankung und/oder der langfristigen antipsychotischen Medikation auftritt, sondern bereits in einem frühen Stadium der

Erkrankung zu beobachten ist. Dies steht im Einklang mit verschiedenen früheren Studien, die der aeGBA eine Funktion als Endophänotyp der Krankheit zugesprochen haben (Hall et al., 2011b, Leicht et al., 2011, Perez et al., 2013). Wichtig anzumerken ist, dass die aeGBA bei Patienten im Vergleich zu Kontrollpersonen nur in der kognitiv stärker fordernden Bedingung vermindert war, während sie in der leichten Bedingung nicht beeinflusst wurde. In Übereinstimmung mit dem letztgenannten Ergebnis gelang es bei der Bestimmung der aeGBA während passiver P50-(Paarstimulus)-Paradigmen (Taylor et al., 2013) nicht, Abnormitäten bei Patienten mit Schizophrenie nachzuweisen. Jedoch ist zu beachten, dass während dieser Paradigmen Klicks anstelle von Tönen als auditorische Stimuli eingesetzt wurden, was zu einer veränderten GBA führen könnte (Taylor et al., 2013). In diesem Sinne scheinen die bei Patienten mit Schizophrenie beobachteten aeGBA-Verminderungen eher Defizite bei kognitiven Prozessen widerzuspiegeln als Defizite in der sensorischen Informationsverarbeitung. Diesbezüglich sind die vorliegenden Befunde mit den Ergebnissen früherer Studien vergleichbar, welche berichten, dass Patienten mit Schizophrenie auf steigende Aufgabenanforderungen während der Durchführung von Arbeitsgedächtnisaufgaben im Gegensatz zu gesunden Kontrollprobanden nicht mit einer Zunahme der Gammaband-Aktivität reagieren (Gandal et al., 2012). Zudem wies eine frühere Studie (Leicht et al., 2010) bei Patienten mit Schizophrenie nicht nur in aeGBA-Quellen im auditorischen Kortex eine verminderte Aktivität nach, sondern auch in einer Region in der Mittellinie des Frontallappens, die den dACC einschließt. Der dACC scheint dabei während der Durchführung der auch in der vorliegenden Studie verwendeten auditorischen Wahl-Reaktions-Aufgabe in eine funktionelle Interaktion mit dem auditorischen Kortex zu treten, da seine Aktivierung mit der Aufgabenschwierigkeit in auditorischen Wahlreaktionsparadigmen korreliert

(Mulert et al., 2007, Mulert et al., 2008). In Zusammenschau mit Befunden zu einer entscheidenden Rolle Parvalbumin-positiver GABA-erger Interneurone bei der Entstehung von Gamma-Oszillationen (Sohal et al., 2009, Lisman et al., 2008, Carlen et al., 2012) und den Ergebnissen von post-mortem Studien, die auf Abnormitäten solcher Interneurone im anterioren Gyrus Cinguli (engl.: Anterior Cingulate Cortex (ACC)) von Patienten mit Schizophrenie hindeuten (Kalus et al., 1997, Woo et al., 2004), könnten die Ergebnisse der vorliegenden Studie auf eine Störung der „gamma-modulierten“ funktionellen Interaktion zwischen dem ACC und dem auditorischen Kortex bei Patienten mit Schizophrenie hinweisen.

Schwieriger ist es, die vorliegenden Ergebnisse mit den berichteten Verminderungen der auditorischen *Steady-state*-Antwort (ASSA) im Gammaband-Bereich bei Patienten mit Schizophrenie (Kwon et al., 1999, Light et al., 2006) in Einklang zu bringen, die nicht von kognitiven Faktoren abhängt, sondern von der vielmehr angenommen wird, dass sie eine neuronale Bottom-up-Synchronisation widerspiegelt. In einer unlängst durchgeführten Studie (Roach et al., 2013) waren die Indikatoren für die Gammaband-ASSA für die aeGBA-Phasensynchronisation und in geringerem Maße für die aeGBA-Power sowohl bei Patienten mit Schizophrenie als auch bei gesunden Kontrollpersonen signifikant korreliert, was darauf hindeutet, dass beide Phänomene zumindest teilweise von denselben Mechanismen abhängen. Andererseits ist an der ASSA eine anhaltende Erhöhung der Aktivität im Gammaband-Bereich beteiligt, die nicht unbedingt nur Stimulus-bezogene evozierte Antworten widerspiegelt wie die aeGBA, sondern zusätzlich von der Gammaband-Aktivität vor dem Stimulus („Rauschen“) beeinflusst sein könnte. Bereits in mehreren Studien wurde eine Erhöhung dieser Ruhe-Gamma-Tätigkeit bei Patienten mit Schizophrenie gezeigt (Spencer, 2011, Hong et al., 2008, Winterer et al., 2004). In einer solchen Studie war auch tatsächlich die Ausprägung

der ASSA mit der Gammaband-Aktivität vor Stimulations-Beginn korreliert, was bezüglich der Phasensynchronisation im Gammaband-Bereich nicht der Fall war (Spencer, 2011). Darüber hinaus ist die ASSA bei Patienten mit chronischer Schizophrenie verändert (Roach et al., 2013), nicht aber bei Patienten mit einer ersten Episode einer Schizophrenie und im Prodromalstadium der Erkrankung (Perez et al., 2013, Taylor et al., 2013), wohingegen die aeGBA über alle Krankheitsstadien hinweg durchgängig vermindert ist (siehe Kapitel 1.3). Es scheint also eine Beteiligung unterschiedlicher Phänomene der Entstehung von Gammaband-Oszillationen bei phasensynchronen (z. B. aeGBA) im Vergleich zu nicht-phasensynchronen (z. B. ASSA) GBA auf Stimulation und den entsprechenden Veränderungen in der Schizophrenie möglich zu sein. Diese Schlussfolgerung ist jedoch vorläufig, da die vorliegende Studie nicht für diese Fragestellung konzipiert war. Sie ist dennoch von besonderem Interesse, weil sie mit der Tatsache in Einklang steht, dass pharmakologische (Gandal et al., 2012) und computergestützte (Spencer, 2009) Modelle der Schizophrenie in Abhängigkeit davon, welcher Teil des neuronalen Kreislaufes aus GABA-ergen Interneuronen und glutamatergen Pyramidenzellen, der an der Entstehung von Gamma-Oszillationen entscheidend beteiligt ist, beeinflusst wird (z.B. GABA-erge Neurotransmission versus glutamaterge NMDA-Rezeptoren), gegenläufige Veränderungen (Verminderung oder Zunahme) der Gammaband-Aktivität vorhersagen. Dementsprechend ist es vorstellbar, dass verschiedene Störungen in diesem Schaltkreis für unterschiedliche neurophysiologische Auffälligkeiten verantwortlich sein könnten.

Vor diesem Hintergrund könnten auch Unterschiede im Versuchsdesign die eher widersprüchlichen Ergebnisse früherer Studien bezüglich des Zusammenhangs

zwischen Gammaband-Aktivität und dem Schweregrad der Symptomatik zum Zeitpunkt der Untersuchung der Patienten mit Schizophrenie erklären. In der vorliegenden Studie wurde, wie bei früheren Studien meiner Arbeitsgruppe oder Anderer (Hall et al., 2011a, Leicht et al., 2010, Perez et al., 2013, Taylor et al., 2013), keine signifikante Korrelation zwischen aeGBA oder Phasensynchronisation während der aeGBA und der Ausprägung von Positivsymptomen der Schizophrenie beobachtet. Diese Unabhängigkeit, der hier untersuchten Marker von der aktuellen Ausprägung der Erkrankung, spricht für die Anwendbarkeit als Endophänotyp der Schizophrenie (Gottesman and Gould, 2003). Interessanterweise wurden bei allen Studien, in denen keine Korrelation zwischen GBA und Positivsymptomatik beobachtet wurden, auditorische *Oddball*-Paradigmen eingesetzt, die Aufmerksamkeits- und Arbeitsgedächtnismechanismen ansprechen (Gallinat et al., 2004, Leicht et al., 2010, Perez et al., 2013). Im Unterschied hierzu kamen bei allen Studien, in denen von signifikanten positiven Korrelationen zwischen GBA und Positivsymptomen berichtet wurde, *Steady-state*-Stimulations-Paradigmen zum Einsatz (Spencer et al., 2008b, Spencer et al., 2009, Mulert et al., 2011).

Der Befund einer signifikanten Korrelation zwischen aeGBA und Arbeitsgedächtnisvariablen sollte angesichts des geringen Stichprobenumfangs und der Tatsache, dass dies nur in einer von zwei Arbeitsgedächtnisuntersuchungen auftrat, mit Vorsicht interpretiert werden. Doch vor dem Hintergrund aktueller Studien, die einen Zusammenhang zwischen der Kapazität des Arbeitsgedächtnisses und der synchronisierten Aktivität im Theta- und Gammaband-Bereich nahelegen (Haenschel, 2011), ist dies ein plausibler Befund. Eine vergleichbare Korrelation wurde in einer früheren Studie für eine weitaus größere Patientenstichprobe beobachtet (Light et al., 2006). Da bei der

besagten Studie ein passives auditorisches *Steady-State*-Paradigma zum Einsatz kam, zogen die Autoren den Schluss, dass möglicherweise Defizite in den frühen sensorischen Phasen der Reizverarbeitung bei Patienten zu einer beeinträchtigten Kodierung im Arbeitsgedächtnis führt (Light et al., 2006). Eine alternative Interpretation der hier vorliegenden Ergebnisse könnte darin bestehen, dass sich in den aeGBA-Veränderungen die mangelhafte Arbeitsgedächtnisleistung der Patienten widerspiegelt. Dies ist allerdings eher unwahrscheinlich, weil die Korrelation der aeGBA-Variablen mit dem Zahlennachsprechen nur in der leichten und nicht in der schwierigen Bedingung beobachtet wurde.

Eine Limitation der vorliegenden Studie besteht darin, dass die meisten Patienten zum Zeitpunkt der EEG-Untersuchung medikamentös behandelt wurden, wobei sich in der Patientengruppe keine signifikante Korrelation zwischen der Dosierung der Antipsychotika und der aeGBA zeigte. Zudem lässt sich, wie von Hamm et al. bereits beschrieben, kein Zusammenhang zwischen Art und Dosis der antipsychotischen Medikation und Ähnlichkeiten und Unterschiede bezüglich der Befunde zu Gamma-Oszillationen bei Patienten mit Schizophrenie in früheren Studien erkennen (Hamm et al., 2012). Nur in einer Studie (Hong et al., 2004) wurde über einen Zusammenhang zwischen dem Typ der antipsychotischen Medikation und der Ausprägung der GBA berichtet, die bei Patienten, welche Antipsychotika der zweiten Generation erhielten, stärker ausfiel als bei denjenigen, die mit Antipsychotika der ersten Generation behandelt wurden. Insbesondere zeigte sich bei 7 von 13 Patienten welche mit Clozapin behandelt wurden eine im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe sogar eine erhöhte Gamma-Band-Synchronisation. Jedoch sind die Ergebnisse dieser Studie aufgrund der geringe Fallzahl mit Vorsicht zu betrachten. Da in der vorliegenden Studie keine Patienten unter Clozapin

eingeschlossen wurden und sich die meisten Patienten in Behandlung mit Antipsychotika der zweiten Generation befanden, ist davon auszugehen, dass die Auswirkungen der antipsychotischen Medikation, sofern vorhanden, in einer Verringerung der Unterschiede zwischen Patienten und gesunden Kontrollpersonen hinsichtlich der aeGBA bestanden hätten.

6. Zusammenfassung

Hintergrund: Von Gammaband-Oszillationen, wie der untersuchten frühen auditorisch evozierten Gammaband-Antwort (aeGBA), wird angenommen, dass sie zwischen kognitiven und perzeptiven Prozessen vermitteln, indem sie die Synchronisation von lokalen Neuronenpopulationen herbeiführen. Eine verminderte aeGBA ist ein konsistenter Befund bei Patienten mit Schizophrenie und Risikopersonen. Es wird angenommen, dass dieser Befund einen Endophänotyp der Krankheit repräsentiert. Es ist allerdings noch unklar, ob die Verminderung der aeGBA ein Defizit im Hinblick auf sensorische oder kognitive Prozesse alleine darstellt oder für eine Kombination beider steht. Die vorliegende Studie untersuchte diese Fragestellung, indem die Schwierigkeit einer auditorischen Wahl-Reaktions-Aufgabe variiert wurde.

Methoden: Untersucht wurden 23 Patienten mit einer ersten Schizophrenie-Episode und 22 Probanden. Es wurde ein 64-Kanal-EEG während der Durchführung von zwei verschiedenen Versionen einer auditorischen Wahl-Reaktions-Aufgabe abgeleitet: eine leichte Bedingung, die geringe kognitive Leistungen abforderte, und eine schwierige Bedingung, die beträchtliche Anforderungen an Aufmerksamkeit und Arbeitsgedächtnis stellte.

Ergebnisse: Lediglich in der schwierigen Bedingung zeigten die Patienten, anders als die Probanden, keinen Anstieg der aeGBA-Power und der Phasensynchronisation während der aeGBA. Es fand sich kein Zusammenhang zwischen aeGBA-Parametern und aktueller Ausprägung der Positivsymptomatik, jedoch war eine Korrelation mit Defiziten des Arbeitsgedächtnisses zu beobachten.

Schlussfolgerungen: Das beobachtete Ergebnismuster bestätigt die Eignung von Störungen der aeGBA als stabiler Endophänotyp der Schizophrenie und deutet darauf hin, dass diesen Veränderungen eher ein kognitives als ein sensorisches Defizit zugrunde liegt.

7. Abkürzungsverzeichnis

ACC	<i>Anterior Cingulate Cortex</i> - anteriorer Gyrus Cinguli
aeGBA	auditorisch evozierte Gammaband-Antwort
APA	American Psychological Association
ASSA	auditorische Steady-state-Antwort
BVA	Brain Vision Analyzer (Software)
ca.	circa
dACC	<i>dorsal Anterior Cingulate Cortex</i> - dorsaler anteriorer Gyrus Cinguli
dB	Dezibel
DGPPN	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde
d.h.	das heißt
DSM	Diagnostisches Manual psychiatrischer Störungen
DSM-5	Diagnostisches Manual psychiatrischer Störungen (Version 5); 2013
DSM-IV-TR	Diagnostisches Manual psychiatrischer Störungen (Version 4), Textrevision; 2000
EEG	Elektroenzephalogramm
EOG	Elektrookulografie
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
GBA	Gammaband-Antwort(en)
HC	<i>healthy controls</i> - gesunde Kontrollgruppe
Hz	Hertz
ICD-10	10. Revision der Internationalen Klassifikation der Krankheiten, 1992
kΩ	Kiloohm
LORETA	<i>Low Resolution Electromagnetic Tomography</i>
MEG	Magnetoenzephalographie

ms	Millisekunden
MW	Mittelwert
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale
PLF	<i>Phase Locking Factor</i>
SA	Standardabweichung
SPSS	Statistik- und Analyse-Software von IBM
SZ	Patienten mit Schizophrenie
vgl.	vergleiche
WHO	<i>World Health Organisation</i> – Weltgesundheitsorganisation
z.B.	zum Beispiel
μV	Mikrovolt

8. Literaturverzeichnis

- ADDINGTON, J. & ADDINGTON, D. 1999. Neurocognitive and social functioning in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 25, 173-182.
- ALEMAN, A., HIJMAN, R., DE HAAN, E. H. & KAHN, R. S. 1999. Memory impairment in schizophrenia: a meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*.
- AN DER HEIDEN, W., KÖNNECKE, R., MAURER, K. & ROPETER, D. 2005. Depression in the long-term course of schizophrenia. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 255, 174-184.
- ANDREASEN, N. 1979. Thought, language and communication disorders. *Archives of General Psychiatry*, 36, 1315-1330.
- APA, A. P. A. 2013. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5®)*, American Psychiatric Pub.
- ASCHENBRENNER, S., TUCHA, O. & LANGE, K. W. 2001. *[Regensburger lexical fluency test]*, Göttingen, Hogrefe.
- BARTOS, M., VIDA, I. & JONAS, P. 2007. Synaptic mechanisms of synchronized gamma oscillations in inhibitory interneuron networks. *Nature reviews neuroscience*, 8, 45-56.
- BENES, F. M., LIM, B., MATZILEVICH, D., WALSH, J. P., SUBBURAJU, S. & MINNS, M. 2007. Regulation of the GABA cell phenotype in hippocampus of schizophrenics and bipolars. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104, 10164-10169.
- BLEULER, E. 1930. Primäre und sekundäre Symptome der Schizophrenie. *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie*, 124, 607-646.
- BOWIE, C. R., REICHENBERG, A., PATTERSON, T. L., HEATON, R. K. & HARVEY, P. D. 2006. Determinants of real-world functional performance in schizophrenia subjects: correlations with cognition, functional capacity, and symptoms. *American Journal of Psychiatry*, 163, 418-425.
- CANNON, M., JONES, P. B. & MURRAY, R. M. 2002. Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. *American Journal of Psychiatry*, 55, 1080-1092.
- CANOLTY, R. T., EDWARDS, E., DALAL, S. S., SOLTANI, M., NAGARAJAN, S. S., KIRSCH, H. E., BERGER, M. S., BARBARO, N. M. & KNIGHT, R. T. 2006. High gamma power is phase-locked to theta oscillations in human neocortex. *science*, 313, 1626-1628.
- CARDNO, A. G., MARSHALL, E. J., COID, B., MACDONALD, A. M., RIBCHESTER, T. R., DAVIES, N. J., VENTURI, P., JONES, L. A., LEWIS, S. W. & SHAM, P. C. 1999. Heritability estimates for psychotic disorders: the Maudsley twin psychosis series. *Archives of general psychiatry*, 56, 162-168.
- CARLEN, M., MELETIS, K., SIEGLE, J., CARDIN, J., FUTAI, K., VIERLING-CLAASSEN, D., RUEHLMANN, C., JONES, S. R., DEISSEROTH, K. & SHENG, M. 2012. A critical role for NMDA receptors in parvalbumin interneurons for gamma rhythm induction and behavior. *Molecular psychiatry*, 17, 537-548.
- CASE, M., STAUFFER, V. L., ASCHER-SVANUM, H., CONLEY, R., KAPUR, S., KANE, J. M., KOLLACK-WALKER, S., JACOB, J. & KINON, B. J. 2011. The heterogeneity of antipsychotic response in the treatment of schizophrenia. *Psychol Med*, 41, 1291-300.

- CHO, R. Y., KONECKY, R. O. & CARTER, C. S. 2006. Impairments in frontal cortical gamma synchrony and cognitive control in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 103, 19878-83.
- CHUBB, J., BRADSHAW, N., SOARES, D., PORTEOUS, D. & MILLAR, J. 2008. The DISC locus in psychiatric illness. *Molecular psychiatry*, 13, 36-64.
- DALMAN, C., ALLEBECK, P., GUNNELL, D., HARRISON, G., KRISTENSSON, K., LEWIS, G., LOFVING, S., RASMUSSEN, F., WICKS, S. & KARLSSON, H. 2008. Infections in the CNS during childhood and the risk of subsequent psychotic illness: a cohort study of more than one million Swedish subjects. *The American journal of psychiatry*, 165, 59-65.
- DAVID, A. & PRINCE, M. 2005. Psychosis following head injury: a critical review. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 76, 53-60.
- DE NIJS, J. & ZOUN, K. 2013. The association between cognitive deficits and different outcomes of schizophrenia. *Psychiatria polska*, 48, 1087-1104.
- DEBENER, S., HERRMANN, C. S., KRANCZIOCH, C., GEMBRIS, D. & ENGEL, A. K. 2003. Top-down attentional processing enhances auditory evoked gamma band activity. *Neuroreport*, 14, 683-686.
- DGPPN, H. 2005. S3 Behandlungsleitlinie Schizophrenie. Darmstadt: Steinkopff Verlag.
- DUAN, J., MARTINEZ, M., SANDERS, A. R., HOU, C., BURRELL, G. J., KRASNER, A. J., SCHWARTZ, D. B. & GEJMAN, P. V. 2007. DTNBP1 (Dystrobrevin binding protein 1) and schizophrenia: association evidence in the 3' end of the gene. *Human heredity*, 64, 97-106.
- ELVEVAG, B. & GOLDBERG, T. E. 2000. Cognitive impairment in schizophrenia is the core of the disorder. *Critical Reviews™ in Neurobiology*, 14.
- ENGEL, A. K., FRIES, P. & SINGER, W. 2001. Dynamic predictions: oscillations and synchrony in top-down processing. *Nat Rev Neurosci*, 2, 704-16.
- ENGEL, A. K. & SINGER, W. 2001. Temporal binding and the neural correlates of sensory awareness. *Trends in cognitive sciences*, 5, 16-25.
- FRIES, P., NIKOLIĆ, D. & SINGER, W. 2007. The gamma cycle. *Trends in neurosciences*, 30, 309-316.
- FRISTON, K. J. 1999. Schizophrenia and the disconnection hypothesis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 99, 68-79.
- FRITH, C. D. 1987. The positive and negative symptoms of schizophrenia reflect impairments in the perception and initiation of action. *Psychological medicine*, 17, 631-648.
- FUCHS, E. C., ZIVKOVIC, A. R., CUNNINGHAM, M. O., MIDDLETON, S., LEBEAU, F. E., BANNERMAN, D. M., ROZOV, A., WHITTINGTON, M. A., TRAUB, R. D. & RAWLINS, J. N. P. 2007. Recruitment of parvalbumin-positive interneurons determines hippocampal function and associated behavior. *Neuron*, 53, 591-604.
- GAEBEL, W. & FALKAI, P. 2005. *Behandlungsleitlinie Schizophrenie*, Springer Science & Business Media.
- GAEBEL, W. & WÖLWER, W. 2010. Heft 50 - Schizophrenie. In: KOCH-INSTITUT, R. (ed.) *Gesundheitsberichterstattung des Bundes*. Berlin.
- GALLINAT, J. & GUDLOWSKI, Y. 2008. Die Glutamathypothese der Schizophrenie. *Nervenheilkunde*, 27, 317-325.
- GALLINAT, J., WINTERER, G., HERRMANN, C. S. & SENKOWSKI, D. 2004. Reduced oscillatory gamma-band responses in unmedicated schizophrenic patients indicate impaired frontal network processing. *Clin Neurophysiol*, 115, 1863-74.

- GANDAL, M. J., EDGAR, J. C., KLOOK, K. & SIEGEL, S. J. 2012. Gamma synchrony: towards a translational biomarker for the treatment-resistant symptoms of schizophrenia. *Neuropharmacology*, 62, 1504-1518.
- GEDDES, J. R., VERDOUX, H., TAKEI, N., LAWRIE, S. M., BOVET, P., EAGLES, J. M., HEUN, R., MCCREADIE, R. G., MCNEIL, T. F. & O'CALLAGHAN, E. 1999. Schizophrenia and complications of pregnancy and labor: an individual patient data meta-analysis. *Schizophrenia bulletin*, 25, 413-423.
- GOLD, J. M. 2004. Cognitive deficits as treatment targets in schizophrenia. *Schizophrenia research*, 72, 21-28.
- GOLDBERG, T., DAVID, A. & GOLD, J. 1995. Neurocognitive deficits in schizophrenia. *Schizophrenia, Second Edition*, 168-184.
- GOTTESMAN, II & GOULD, T. D. 2003. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry*, 160, 636-45.
- GREEN, M. F., KERN, R. S. & HEATON, R. K. 2004. Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: implications for MATRICS. *Schizophrenia research*, 72, 41-51.
- GURTUBAY, I., ALEGRE, M., LABARGA, A., MALANDA, A. & ARTIEDA, J. 2004. Gamma band responses to target and non-target auditory stimuli in humans. *Neuroscience letters*, 367, 6-9.
- HAENSCHHEL, C. 2011. Abnormalities in task-related neural network formation in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*, 123, 96-7.
- HÄFNER, H. 1987. Epidemiology of schizophrenia. *Search for the causes of schizophrenia*. Springer, Berlin Heidelberg New York, 47-74.
- HÄFNER, H. 1988. What is schizophrenia? *European archives of psychiatry and neurological sciences*, 238, 63-72.
- HÄFNER, H., EHRENREICH, H., GATTAZ, W. F., LOUZA, M. R., RIECHER-ROSSLER, A. & KULKARNI, J. 2006. Oestrogen-A Protective Factor in Schizophrenia? *Current Psychiatry Reviews*, 2, 339-352.
- HAIG, A. R., GORDON, E., DE PASCALIS, V., MEARES, R. A., BAHRAMALI, H. & HARRIS, A. 2000. Gamma activity in schizophrenia: evidence of impaired network binding? *Clin Neurophysiol*, 111, 1461-8.
- HALL, M. H., TAYLOR, G., SALISBURY, D. F. & LEVY, D. L. 2011a. Sensory gating event-related potentials and oscillations in schizophrenia patients and their unaffected relatives. *Schizophr Bull*, 37, 1187-99.
- HALL, M. H., TAYLOR, G., SHAM, P., SCHULZE, K., RIJSDIJK, F., PICCHIONI, M., TOULOPOULOU, T., ETTINGER, U., BRAMON, E., MURRAY, R. M. & SALISBURY, D. F. 2011b. The early auditory gamma-band response is heritable and a putative endophenotype of schizophrenia. *Schizophr Bull*, 37, 778-87.
- HAMM, J. P., GILMORE, C. S. & CLEMENTZ, B. A. 2012. Augmented gamma band auditory steady-state responses: support for NMDA hypofunction in schizophrenia. *Schizophr Res*, 138, 1-7.
- HÄNNINEN, K., KATILA, H., SAARELA, M., RONTU, R., MATTILA, K. M., FAN, M., HURME, M. & LEHTIMÄKI, T. 2007. Interleukin-1 beta gene polymorphism and its interactions with neuregulin-1 gene polymorphism are associated with schizophrenia. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 258, 10-15.
- HAUTZINGER, M. & THIES, E. 2009. Klinische Psychologie: psychische Störungen kompakt. Weinheim, Basel: Beltz Verlag.

- HEINRICHS, R. W. & ZAKZANIS, K. K. 1998. Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology*, 12, 426-445.
- HELMSTAEDTER, C., LENDT, M. & LUX, S. 2001. *Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest*, Göttingen, Beltz Test GmbH.
- HERRMANN, C. S., FRÜND, I. & LENZ, D. 2010. Human gamma-band activity: a review on cognitive and behavioral correlates and network models. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 34, 981-992.
- HERRMANN, C. S., MECKLINGER, A. & PFEIFER, E. 1999. Gamma responses and ERPs in a visual classification task. *Clinical Neurophysiology*, 110, 636-642.
- HEYDEBRAND, G., WEISER, M., RABINOWITZ, J., HOFF, A. L., DELISI, L. E. & CSERNANSKY, J. G. 2004. Correlates of cognitive deficits in first episode schizophrenia. *Schizophrenia research*, 68, 1-9.
- HONG, L. E., SUMMERFELT, A., MCMAHON, R., ADAMI, H., FRANCIS, G., ELLIOTT, A., BUCHANAN, R. W. & THAKER, G. K. 2004. Evoked gamma band synchronization and the liability for schizophrenia. *Schizophr Res*, 70, 293-302.
- HONG, L. E., SUMMERFELT, A., MITCHELL, B. D., MCMAHON, R. P., WONODI, I., BUCHANAN, R. W. & THAKER, G. K. 2008. Sensory gating endophenotype based on its neural oscillatory pattern and heritability estimate. *Arch Gen Psychiatry*, 65, 1008-16.
- KALUS, P., SENITZ, D. & BECKMANN, H. 1997. Altered distribution of parvalbumin-immunoreactive local circuit neurons in the anterior cingulate cortex of schizophrenic patients. *Psychiatry Res*, 75, 49-59.
- KAY, S. R., FISZBEIN, A. & OPLER, L. A. 1987. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*, 13, 261-76.
- KHASHAN, A. S., ABEL, K. M., MCNAMEE, R., PEDERSEN, M. G., WEBB, R. T., BAKER, P. N., KENNY, L. C. & MORTENSEN, P. B. 2008. Higher risk of offspring schizophrenia following antenatal maternal exposure to severe adverse life events. *Archives of general psychiatry*, 65, 146-152.
- KISSLIN, W., HOFFLER, J., SEEMANN, U., MULLER, P., RUTHER, E., TRECKMANN, U. E., EMSP14, AL, UBER, A., GRAF, J.-M., SCHULENBURG, V. & GLASER, P. 1999. Die direkten und indirekten Kosten der Schizophrenie. *Fortschritte der Neurologie, Psychiatrie*, 67, 29-36.
- KLINGBERG, S., SCHAUB, A. & CONRADT, B. 2003. Rezidivprophylaxe bei schizophrenen Störungen. Ein kognitiv-verhaltenstherapeutisches Behandlungsprogramm. Weinheim: : Beltz, PVU.
- KRISHNAN, G. P., VOHS, J. L., HETRICK, W. P., CARROLL, C. A., SHEKHAR, A., BOCKBRADER, M. A. & O'DONNELL, B. F. 2005. Steady state visual evoked potential abnormalities in schizophrenia. *Clin Neurophysiol*, 116, 614-24.
- KWON, J. S., O'DONNELL, B. F., WALLENSTEIN, G. V., GREENE, R. W., HIRAYASU, Y., NESTOR, P. G., HASSELMO, M. E., POTTS, G. F., SHENTON, M. E. & MCCARLEY, R. W. 1999. Gamma frequency-range abnormalities to auditory stimulation in schizophrenia. *Archives of general psychiatry*, 56, 1001-1005.
- KYZIRIDIS, T. C. 2005. Notes on the history of schizophrenia. *German Journal of Psychiatry*, 8, 8-42.

- LEE, K. H., WILLIAMS, L. M., HAIG, A., GOLDBERG, E. & GORDON, E. 2001. An integration of 40 Hz Gamma and phasic arousal: novelty and routinization processing in schizophrenia. *Clin Neurophysiol*, 112, 1499-507.
- LEICHT, G., ANDREOU, C., POLOMAC, N., LANIG, C., SCHÖTTLE, D., LAMBERT, M. & MULERT, C. 2015. Reduced auditory evoked gamma band response and cognitive processing deficits in first episode schizophrenia. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 16, 387-397.
- LEICHT, G., KARCH, S., KARAMATSKOS, E., GIEGLING, I., MOLLER, H. J., HEGERL, U., POGARELL, O., RUJESCU, D. & MULERT, C. 2011. Alterations of the early auditory evoked gamma-band response in first-degree relatives of patients with schizophrenia: hints to a new intermediate phenotype. *J Psychiatr Res*, 45, 699-705.
- LEICHT, G., KIRSCH, V., GIEGLING, I., KARCH, S., HANTSCHK, I., MOLLER, H. J., POGARELL, O., HEGERL, U., RUJESCU, D. & MULERT, C. 2010. Reduced early auditory evoked gamma-band response in patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 67, 224-31.
- LEICHT, G., VAUTH, S., POLOMAC, N., ANDREOU, C., RAUH, J., MUßMANN, M., KAROW, A. & MULERT, C. 2016. EEG-Informed fMRI Reveals a Disturbed Gamma-Band-Specific Network in Subjects at High Risk for Psychosis. *Schizophrenia bulletin*, 42, 239-249.
- LEWANDOWSKI, K. E. 2007. Relationship of catechol-O-methyltransferase to schizophrenia and its correlates: evidence for associations and complex interactions. *Harvard review of psychiatry*, 15, 233-244.
- LEWIS, D. A., HASHIMOTO, T. & VOLK, D. W. 2005. Cortical inhibitory neurons and schizophrenia. *Nature Reviews Neuroscience*, 6, 312-324.
- LI, D. & HE, L. 2007. Association study between the dystrobrevin binding protein 1 gene (DTNBP1) and schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophrenia research*, 96, 112-118.
- LIGHT, G. A., HSU, J. L., HSIEH, M. H., MEYER-GOMES, K., SPROCK, J., SWERDLOW, N. R. & BRAFF, D. L. 2006. Gamma band oscillations reveal neural network cortical coherence dysfunction in schizophrenia patients. *Biological psychiatry*, 60, 1231-1240.
- LISMAN, J. 2012. Excitation, inhibition, local oscillations, or large-scale loops: what causes the symptoms of schizophrenia? *Current opinion in neurobiology*, 22, 537-544.
- LISMAN, J. E., COYLE, J. T., GREEN, R. W., JAVITT, D. C., BENES, F. M., HECKERS, S. & GRACE, A. A. 2008. Circuit-based framework for understanding neurotransmitter and risk gene interactions in schizophrenia. *Trends in neurosciences*, 31, 234-242.
- LODGE, D. J., BEHRENS, M. M. & GRACE, A. A. 2009. A loss of parvalbumin-containing interneurons is associated with diminished oscillatory activity in an animal model of schizophrenia. *The Journal of Neuroscience*, 29, 2344-2354.
- MEDNICK, S. A., MACHON, R. A., HUTTUNEN, M. O. & BONETT, D. 1988. Adult schizophrenia following prenatal exposure to an influenza epidemic. *Archives of General Psychiatry*, 45, 189-192.
- MELTZER, H. Y., THOMPSON, P. A., LEE, M. A. & RANJAN, R. 1996. Neuropsychologic deficits in schizophrenia: relation to social function and effect of antipsychotic drug treatment. *Neuropsychopharmacology*, 14, 27-33.
- MOORE, T. H., ZAMMIT, S., LINGFORD-HUGHES, A., BARNES, T. R., JONES, P. B., BURKE, M. & LEWIS, G. 2007. Cannabis use and risk of psychotic or

- affective mental health outcomes: a systematic review. *The Lancet*, 370, 319-328.
- MORGAN, C. & FISHER, H. 2007. Environment and schizophrenia: environmental factors in schizophrenia: childhood trauma—a critical review. *Schizophrenia bulletin*, 33, 3-10.
- MORITA, Y., UJIKE, H., TANAKA, Y., OTANI, K., KISHIMOTO, M., MORIO, A., KOTAKA, T., OKAHISA, Y., MATSUSHITA, M. & MORIKAWA, A. 2007. A genetic variant of the serine racemase gene is associated with schizophrenia. *Biological psychiatry*, 61, 1200-1203.
- MULERT, C., GALLINAT, J., PASCUAL-MARQUI, R., DORN, H., FRICK, K., SCHLATTMANN, P., MIENTUS, S., HERRMANN, W. M. & WINTERER, G. 2001. Reduced event-related current density in the anterior cingulate cortex in schizophrenia. *Neuroimage*, 13, 589-600.
- MULERT, C., KIRSCH, V., PASCUAL-MARQUI, R., MCCARLEY, R. W. & SPENCER, K. M. 2011. Long-range synchrony of gamma oscillations and auditory hallucination symptoms in schizophrenia. *International Journal of Psychophysiology*, 79, 55-63.
- MULERT, C., LEICHT, G., HEPP, P., KIRSCH, V., KARCH, S., POGARELL, O., REISER, M., HEGERL, U., JAGER, L., MOLLER, H. J. & MCCARLEY, R. W. 2010. Single-trial coupling of the gamma-band response and the corresponding BOLD signal. *Neuroimage*, 49, 2238-47.
- MULERT, C., LEICHT, G., POGARELL, O., MERGL, R., KARCH, S., JUCKEL, G., MÖLLER, H.-J. & HEGERL, U. 2007. Auditory cortex and anterior cingulate cortex sources of the early evoked gamma-band response: relationship to task difficulty and mental effort. *Neuropsychologia*, 45, 2294-2306.
- MULERT, C., SEIFERT, C., LEICHT, G., KIRSCH, V., ERTL, M., KARCH, S., MOOSMANN, M., LUTZ, J., MOLLER, H. J., HEGERL, U., POGARELL, O. & JAGER, L. 2008. Single-trial coupling of EEG and fMRI reveals the involvement of early anterior cingulate cortex activation in effortful decision making. *Neuroimage*, 42, 158-68.
- MUNAFÒ, M. R., ATTWOOD, A. S. & FLINT, J. 2008. Neuregulin 1 genotype and schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, 34, 9-12.
- NICKL-JOCKSCHAT, T. & SCHNEIDER, F. 2012. Schizophrenie, schizotyp und wahnhafte Störungen (F2). *Facharztwissen Psychiatrie und Psychotherapie*.
- NICODEMUS, K. K., KOLACHANA, B. S., VAKKALANKA, R., STRAUB, R. E., GIEGLING, I., EGAN, M. F., RUJESCU, D. & WEINBERGER, D. R. 2007. Evidence for statistical epistasis between catechol-O-methyltransferase (COMT) and polymorphisms in RGS4, G72 (DAOA), GRM3, and DISC1: influence on risk of schizophrenia. *Human genetics*, 120, 889-906.
- NORDENTOFT, M., JEPPESEN, P., ABEL, M., KASSOW, P., PETERSEN, L., THORUP, A., KRARUP, G., HEMMINGSEN, R. & JØRGENSEN, P. 2002. OPUS study: suicidal behaviour, suicidal ideation and hopelessness among patients with first-episode psychosis. *The British Journal of Psychiatry*, 181, s98-s106.
- PANTEV, C., MAKEIG, S., HOKE, M., GALAMBOS, R., HAMPSON, S. & GALLAN, C. 1991. Human auditory evoked gamma-band magnetic fields. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 88, 8996-9000.
- PERÄLÄ, J., SUVISAARI, J., SAARNI, S. I., KUOPPASALMI, K., ISOMETSÄ, E., PIKOLA, S., PARTONEN, T., TUULIO-HENRIKSSON, A., HINTIKKA, J. & KIESEPPÄ, T. 2007. Lifetime prevalence of psychotic and bipolar I disorders in a general population. *Archives of general psychiatry*, 64, 19-28.

- PEREZ, V. B., ROACH, B. J., WOODS, S. W., SRIHARI, V. H., MCGLASHAN, T. H., FORD, J. M. & MATHALON, D. H. 2013. Early auditory gamma-band responses in patients at clinical high risk for schizophrenia. *Suppl Clin Neurophysiol*, 62, 147-62.
- PERRY, T., BUCHANAN, J., KISH, S. & HANSEN, S. 1979. γ -Aminobutyric-acid deficiency in brain of schizophrenic patients. *The Lancet*, 313, 237-239.
- PETRYSHEN, T., MIDDLETON, F., KIRBY, A., ALDINGER, K., PURCELL, S., TAHL, A., MORLEY, C., MCGANN, L., GENTILE, K. & ROCKWELL, G. 2005. Support for involvement of neuregulin 1 in schizophrenia pathophysiology. *Molecular psychiatry*, 10, 366-374.
- PHILLIPS, W. A. & SILVERSTEIN, S. M. 2003. Convergence of biological and psychological perspectives on cognitive coordination in schizophrenia. *Behavioral and Brain Sciences*, 26, 65-82 (disc. -137).
- POGUE-GEILE, M. F. & HARROW, M. 1984. Negative and positive symptoms in schizophrenia and depression: A followup. *Schizophrenia bulletin*, 10, 371-387.
- RANDOLPH, C., GOLDBERG, T. E. & WEINBERGER, D. R. 1993. The neuropsychology of schizophrenia. *Clinical neuropsychology (3rd ed.)*. New York, NY, US: Oxford University Press,.
- REICHENBERG, A., CASPI, A., HARRINGTON, H., HOUTS, R., KEEFE, R. S., MURRAY, R. M., POULTON, R. & MOFFITT, T. E. 2009. Static and dynamic cognitive deficits in childhood preceding adult schizophrenia: a 30-year study. *American Journal of Psychiatry*, 167, 160-169.
- ROACH, B. J., FORD, J. M., HOFFMAN, R. E. & MATHALON, D. H. 2013. Converging evidence for gamma synchrony deficits in schizophrenia. *Suppl Clin Neurophysiol*, 62, 163-80.
- ROACH, B. J. & MATHALON, D. H. 2008. Event-related EEG time-frequency analysis: an overview of measures and an analysis of early gamma band phase locking in schizophrenia. *Schizophr Bull*, 34, 907-26.
- SCHADOW, J., LENZ, D., THAERIG, S., BUSCH, N. A., FRUND, I. & HERRMANN, C. S. 2007. Stimulus intensity affects early sensory processing: sound intensity modulates auditory evoked gamma-band activity in human EEG. *Int J Psychophysiol*, 65, 152-61.
- SCHMIDT, L. A. & SEGALOWITZ, S. J. 2007. *Developmental psychophysiology: theory, systems, and methods*, Cambridge University Press.
- SCHNEIDER, K. 2007. *Klinische psychopathologie*, Georg Thieme Verlag.
- SCHWAB, S. G., PLUMMER, C., ALBUS, M., BORRMANN-HASSENBACH, M., LERER, B., TRIEXLER, M., MAIER, W. & WILDENAUER, D. B. 2008. DNA sequence variants in the metabotropic glutamate receptor 3 and risk to schizophrenia: an association study. *Psychiatric genetics*, 18, 25-30.
- SEMPLE, D. M., MCINTOSH, A. M. & LAWRIE, S. M. 2005. Cannabis as a risk factor for psychosis: systematic review. *Journal of psychopharmacology*, 19, 187-194.
- SENKOWSKI, D. & HERRMANN, C. S. 2002. Effects of task difficulty on evoked gamma activity and ERPs in a visual discrimination task. *Clinical Neurophysiology*, 113, 1742-1753.
- SHEEHAN, D. V., LECRUBIER, Y., SHEEHAN, K. H., AMORIM, P., JANAVS, J., WEILLER, E., HERGUETA, T., BAKER, R. & DUNBAR, G. C. 1998. 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*, 59 Suppl 20, 22-33;quiz 34-57.

- SILVERTON, L. & MEDNICK, S. 1984. Class drift and schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 70, 304-309.
- SIMOS, P. G., PAPANIKOLAOU, E., SAKKALIS, E. & MICHELOYANNIS, S. 2002. Modulation of gamma-band spectral power by cognitive task complexity. *Brain topography*, 14, 191-196.
- SINGER, W. 1999. Neuronal synchrony: a versatile code for the definition of relations? *Neuron*, 24, 49-65, 111-125.
- SOHAL, V. S., ZHANG, F., YIZHAR, O. & DEISSEROTH, K. 2009. Parvalbumin neurons and gamma rhythms enhance cortical circuit performance. *Nature*, 459, 698-702.
- SPENCER, K. M. 2009. The functional consequences of cortical circuit abnormalities on gamma oscillations in schizophrenia: insights from computational modeling. *Front Hum Neurosci*, 3, 33.
- SPENCER, K. M. 2011. Baseline gamma power during auditory steady-state stimulation in schizophrenia. *Front Hum Neurosci*, 5, 190.
- SPENCER, K. M., NESTOR, P. G., NIZNIKIEWICZ, M. A., SALISBURY, D. F., SHENTON, M. E. & MCCARLEY, R. W. 2003. Abnormal neural synchrony in schizophrenia. *J Neurosci*, 23, 7407-11.
- SPENCER, K. M., NESTOR, P. G., PERLMUTTER, R., NIZNIKIEWICZ, M. A., KLUMP, M. C., FRUMIN, M., SHENTON, M. E. & MCCARLEY, R. W. 2004. Neural synchrony indexes disordered perception and cognition in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 101, 17288-93.
- SPENCER, K. M., NIZNIKIEWICZ, M. A., NESTOR, P. G., SHENTON, M. E. & MCCARLEY, R. W. 2009. Left auditory cortex gamma synchronization and auditory hallucination symptoms in schizophrenia. *BMC neuroscience*, 10, 85.
- SPENCER, K. M., NIZNIKIEWICZ, M. A., SHENTON, M. E. & MCCARLEY, R. W. 2008a. Sensory-evoked gamma oscillations in chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 63, 744-7.
- SPENCER, K. M., SALISBURY, D. F., SHENTON, M. E. & MCCARLEY, R. W. 2008b. Gamma-band auditory steady-state responses are impaired in first episode psychosis. *Biol Psychiatry*, 64, 369-75.
- STAAL, W. G., HIJMAN, R., POL, H. E. H. & KAHN, R. S. 2000a. Neuropsychological dysfunctions in siblings discordant for schizophrenia. *Psychiatry research*, 95, 227-235.
- STAAL, W. G., POL, H. E. H., SCHNACK, H. G., HOOGENDOORN, M. L. & KAHN, R. 2000b. Structural brain abnormalities in patients with schizophrenia and their healthy siblings. *American Journal of Psychiatry*.
- STAUFFER, V., CASE, M., KOLLACK-WALKER, S., ASCHER-SVANUM, H., BALL, T., KAPUR, S. & KINON, B. J. 2011. Trajectories of response to treatment with atypical antipsychotic medication in patients with schizophrenia pooled from 6 double-blind, randomized clinical trials. *Schizophr Res*, 130, 11-9.
- SULLIVAN, P. F., KENDLER, K. S. & NEALE, M. C. 2003. Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies. *Archives of general psychiatry*, 60, 1187-1192.
- SUSSER, E., NEUGEBAUER, R., HOEK, H. W., BROWN, A. S., LIN, S., LABOVITZ, D. & GORMAN, J. M. 1996. Schizophrenia after prenatal famine: further evidence. *Archives of general psychiatry*, 53, 25-31.
- SYMOND, M. P., HARRIS, A. W., GORDON, E. & WILLIAMS, L. M. 2005. "Gamma synchrony" in first-episode schizophrenia: a disorder of temporal connectivity? *Am J Psychiatry*, 162, 459-65.

- TALKOWSKI, M. E., KIROV, G., BAMNE, M., GEORGIEVA, L., TORRES, G., MANSOUR, H., CHOWDARI, K. V., MILANOVA, V., WOOD, J. & MCCLAIN, L. 2008. A network of dopaminergic gene variations implicated as risk factors for schizophrenia. *Human molecular genetics*, 17, 747-758.
- TALLON-BAUDRY, C., BERTRAND, O., HENAFF, M. A., ISNARD, J. & FISCHER, C. 2005. Attention modulates gamma-band oscillations differently in the human lateral occipital cortex and fusiform gyrus. *Cereb Cortex*, 15, 654-62.
- TAN, W., WANG, Y., GOLD, B., CHEN, J., DEAN, M., HARRISON, P. J., WEINBERGER, D. R. & LAW, A. J. 2007. Molecular cloning of a brain-specific, developmentally regulated neuregulin 1 (NRG1) isoform and identification of a functional promoter variant associated with schizophrenia. *Journal of Biological Chemistry*, 282, 24343-24351.
- TANDON, R., GAEBEL, W., BARCH, D. M., BUSTILLO, J., GUR, R. E., HECKERS, S., MALASPINA, D., OWEN, M. J., SCHULTZ, S. & TSUANG, M. 2013. Definition and description of schizophrenia in the DSM-5. *Schizophrenia research*, 150, 3-10.
- TANDON, R., KESHAVAN, M. S. & NASRALLAH, H. A. 2008. Schizophrenia, "just the facts" what we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology. *Schizophrenia research*, 102, 1-18.
- TANDON, R., NASRALLAH, H. A. & KESHAVAN, M. S. 2009. Schizophrenia, "just the facts" 4. Clinical features and conceptualization. *Schizophrenia research*, 110, 1-23.
- TANDON, R., NASRALLAH, H. A. & KESHAVAN, M. S. 2010. Schizophrenia, "Just the Facts" 5. Treatment and prevention Past, present, and future. *Schizophrenia research*, 122, 1-23.
- TAYLOR, G. W., MCCARLEY, R. W. & SALISBURY, D. F. 2013. Early auditory gamma band response abnormalities in first hospitalized schizophrenia. *Suppl Clin Neurophysiol*, 62, 131-45.
- TEALE, P., COLLINS, D., MAHARAJH, K., ROJAS, D. C., KRONBERG, E. & REITE, M. 2008. Cortical source estimates of gamma band amplitude and phase are different in schizophrenia. *Neuroimage*, 42, 1481-1489.
- TIITINEN, H., MAY, P. & NAATANEN, R. 1997. The transient 40-Hz response, mismatch negativity, and attentional processes in humans. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 21, 751-71.
- TIITINEN, H., SINKKONEN, J., REINIKAINEN, K., ALHO, K., LAVIKAINEN, J. & NAATANEN, R. 1993. Selective attention enhances the auditory 40-Hz transient response in humans. *Nature*, 364, 59-60.
- TOMBAUGH, T. N. 2004. Trail Making Test A and B: normative data stratified by age and education. *Archives of clinical neuropsychology*, 19, 203-214.
- TSUANG, M. T., FARAONE, S. V. & LYONS, M. J. 1993. Identification of the phenotype in psychiatric genetics. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 243, 131-42.
- UHLHAAS, P. J. & SINGER, W. 2010. Abnormal neural oscillations and synchrony in schizophrenia. *Nat Rev Neurosci*, 11, 100-13.
- UHLHAAS, P. J. & SINGER, W. 2013. High-frequency oscillations and the neurobiology of schizophrenia. *Dialogues in clinical neuroscience*, 15, 301-313.
- VAN DER GAAG, M., HOFFMAN, T., REMIJSEN, M., HIJMAN, R., DE HAAN, L., VAN MEIJEL, B., VAN HARTEN, P. N., VALMAGGIA, L., DE HERT, M., CUIJPERS, A. & WIERSMA, D. 2006. The five-factor model of the Positive

- and Negative Syndrome Scale II: a ten-fold cross-validation of a revised model. *Schizophr Res*, 85, 280-7.
- VIERLING-CLAASSEN, D., SIEKMEIER, P., STUFFLEBEAM, S. & KOPELL, N. 2008. Modeling GABA alterations in schizophrenia: a link between impaired inhibition and altered gamma and beta range auditory entrainment. *Journal of neurophysiology*, 99, 2656-2671.
- VOLZ, H.-P. 2000. Kognitive Prozesse—eine Einführung. *Die Rolle der Kognition in der Therapie Schizophrener Störungen*. Springer.
- VON DER MALSBURG, C. 1999. The what and why of binding: the modeler's perspective. *Neuron*, 24, 95-104.
- WECHSLER, D. 1987. *Wechsler Memory Scale, Revised*, New York, The Psychological Corporation.
- WECHSLER, D. 1997. *Wechsler Adult Intelligence Scale - Third Edition*, San Antonio, The Psychological Corporation.
- WEICKERT, T. & GOLDBERG, T. 2000. Neuropsychologie der Schizophrenie. In: H. H., F. H., H. L. & N. S. (eds.) *Psychiatrie der Gegenwart* Heidelberg: Springer.
- WHO, W. H. O. 1992. *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines*, Genf, World Health Organization.
- WILLIAMS, N. M., O'DONOVAN, M. C. & OWEN, M. J. 2005. Is the dysbindin gene (DTNBP1) a susceptibility gene for schizophrenia? *Schizophrenia bulletin*, 31, 800-805.
- WILSON, T. W., HERNANDEZ, O. O., ASHERIN, R. M., TEALE, P. D., REITE, M. L. & ROJAS, D. C. 2008. Cortical gamma generators suggest abnormal auditory circuitry in early-onset psychosis. *Cerebral Cortex*, 18, 371-378.
- WINTERER, G., COPPOLA, R., GOLDBERG, T. E., EGAN, M. F., JONES, D. W., SANCHEZ, C. E. & WEINBERGER, D. R. 2004. Prefrontal broadband noise, working memory, and genetic risk for schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 161, 490-500.
- WOO, T. U., WALSH, J. P. & BENES, F. M. 2004. Density of glutamic acid decarboxylase 67 messenger RNA-containing neurons that express the N-methyl-D-aspartate receptor subunit NR2A in the anterior cingulate cortex in schizophrenia and bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 61, 649-57.
- WOODS, S. W. 2003. Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry*, 64, 663-667.
- ZHANG, Z. J. & REYNOLDS, G. P. 2002. A selective decrease in the relative density of parvalbumin-immunoreactive neurons in the hippocampus in schizophrenia. *Schizophrenia research*, 55, 1-10.

9. Danksagung

Ich danke meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. med. C. Mulert für das Überlassen des Themas meiner Dissertation und das mir entgegengebrachte Vertrauen. Meinem Betreuer Dr. Gregor Leicht danke ich für die hervorragende stetige Unterstützung in Wort und Tat. Der gesamten Arbeitsgruppe danke ich für die angenehme Zusammenarbeit, die praktische Hilfestellung und das immer offene Ohr.

Ein besonderer Dank gilt selbstverständlich auch den Patienten und Probanden, die mit ihrer Teilnahme diese Studie erst ermöglicht haben.

Des Weiteren möchte ich allen Freunden und Kollegen, die Anteil am Gelingen dieser Arbeit haben (sei es durch Teilen ihres Wissens, gründlichem Korrekturlesen oder emotionaler Unterstützung), von ganzem Herzen danken.

Nicht zuletzt danke ich meiner Familie, die mich stets in allem unterstützt und immer an mich geglaubt hat.

10. Lebenslauf

Persönliche Daten:

Clarissa Roswitha Lanig
Müllerstraße 45
80469 München

Geboren am 01.08.1990 in Ochsenfurt

Familienstand: ledig

Beruflicher Werdegang:

Mai 2016- Feb 2017	ISAR-Research Center (Deutsches Herzzentrum München) TiCAB-Studie Studienärztin (Sponsor), Safety-Management
Seit Apr 2016	Deutsches Herzzentrum München Kardiologie Assistenzärztin

Akademischer Werdegang:

Dez 2015	Approbation
Jun - Okt 2015	UniversitätsSpital Zürich, Schweiz PJ, Innere Medizin, Schwerpunkte: Kardiologie und Notaufnahme
Mär - Jun 2015	Städtisches Klinikum München-Bogenhausen PJ, Neurologie
Jan - Mär 2015	Deutsches Herzzentrum München PJ, Herzchirurgie
Nov 2014 - Jan 2015	Klinikum Rechts der Isar, München PJ, Allgemeinchirurgie
Okt 2009 - Nov 2015	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf Medizinstudium
Sep 2007 - Jun 2009	Wirsberg Gymnasium Würzburg
Apr - Jul 2006	Portland Highschool , Mitchell's Plain bei Kapstadt, Südafrika
Sep 2000 - Jul 2007	Röntgengymnasium Würzburg

Publikationen:

Leicht, G., Andreou, C., Polomac, N., Lanig, C., Schöttle, D., Lambert, M., & Mulert, C. (2015). Reduced auditory evoked gamma band response and cognitive processing deficits in first episode schizophrenia. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 16(6), 387-397.

11. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: