



P300 BEI SCHIZOPHRENEN ZWILLINGEN

M. Weisbrod (1), H. Hill (1), R. Niethammer (1), U. Pfüller (1), P. Parzer (2), H. Sauer (3)

(1) Psychiatrische Abteilung des Klinikums der Universität Heidelberg
 (2) Kinder- und Jugendpsychiatrische Abteilung des Klinikums der Universität Heidelberg
 (3) Psychiatrische Abteilung des Klinikums der Universität Jena

Einleitung

Auffälligkeiten der P300-Komponente stellen einen biologischen Marker für Schizophrenen dar (Pritchard 1986). Familien- und Zwillingsuntersuchungen legen nahe, daß die Ausprägung der P300 genetisch mitbestimmt ist (Eischen und Polich 1994, Katsanis et al. 1997). Dabei hängt der Nachweis genetischer Einflüsse von der Schwierigkeit der eingesetzten Aufgabe ab. Hinweise auf eine genetische Grundlage der P300-Veränderungen ergeben sich aus Untersuchungen von Schizophreniespektrum-Erkrankungen (Salisbury et al. 1996) und von Familienangehörigen schizophrener Patienten (Saitoh et al. 1984). In der vorliegenden Studie sollten genetische und Umwelteinflüsse auf die Ausprägung der P300 bei schizophrenen Patienten differenziert werden. Hierzu wurde die P300 bei erkrankten und nicht-erkrankten Zwillingen diskordanter, konkordanter und gesunder Zwillingspaare während zweier auditorischer Oddball-Aufgabe aufgezeichnet, die sich hinsichtlich des Frequenzabstandes der eingesetzten Töne unterschieden

Methoden

20 für Schizophrenie diskordante und 8 konkordante sowie 21 gesunde Zwillingspaare (Tabelle 1) wurden mit zwei auditorischen Oddball Paradigmen untersucht. Bei der zunächst durchgeführten einfachen Version stellte ein 1000 Hz Ton den häufigen (120 Töne), ein 1500 Hz Ton den seltenen Reiz (30 Töne) dar. In der schwierigen Version war der Frequenzabstand zwischen dem häufigen und dem seltenen Zielton geringer und an die individuelle Diskriminationsfähigkeit der Zwillinge angepasst. Aufgabe der Zwillinge war, die Anzahl der seltenen Töne still zu zählen. Die EEG-Signale wurden von 20 gesinterten Ag/Ag-Cl Elektroden gegen verbundene Mastoidelektroden abgeleitet.

Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mittels zweier multipler Regressionsmodelle. Dabei stellten die Zwillingspaare als Cluster robuste Schätzer der Varianz der Regressionskoeffizienten dar. Zur Überprüfung der Hypothesen wurde der korrigierte Wald Test herangezogen. Als Prädiktoren der P300-Amplitude über Pz wurden die Bedingungen (einfache vs. schwierige), der Krankheitsstatus bzw. die genetische Übereinstimmung mit einem erkrankten Zwilling sowie verbale Intelligenz, Alter und Geschlecht einbezogen. In das erste Modell gingen gesunde Kontrollzwillinge, nicht-erkrankte Zwillinge der diskordanten Paare und erkrankte Zwillinge ein. Das zweite Modell umfaßte nur erkrankte Zwillinge (konkordant erkrankte, diskordant erkrankte eineiige und diskordant erkrankte zweieiige Zwillinge). In dieses Modell wurde der BPRS-Score (Overall und Gorham 1962) als zusätzliche Prädiktorvariable eingeschlossen.

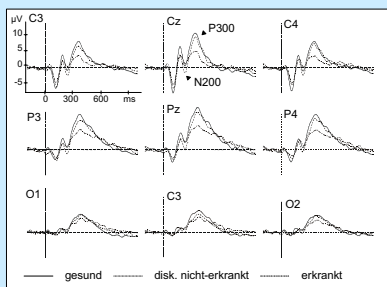


Abbildung 1
 Grand Averages der gesunden Kontrollzwillinge (gesund), der nicht-erkrankten Zwillinge der diskordanten Paare (disk. nicht-erkrankt) und der erkrankten Zwillinge (erkrankt) in der einfachen (oben) und der schwierigen (unten) Bedingung.

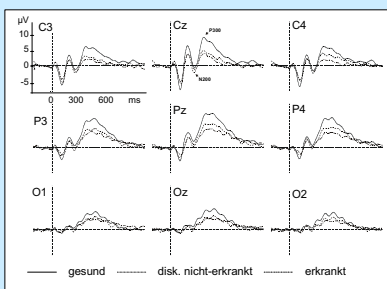


Tabelle 1:

Variablen	Indexzwillinge		Kontroll-Zwillinge
	erkrankt	nicht erkrankt	
N	36	20	42
Geschlecht	weiblich	15	9
	männlich	21	11
Alter	M	30,3	31,4
	SD	8,0	8,3
Händigkeit	rechts	33	16
	links	1	2
	gemischt	2	2
IQ (MWT-B)	M	107,2	110,3
	SD	16,0	15,0
Schuljahre	M	10,8	11,3
	SD	1,8	1,9

Soziodemographische Daten erkrankter Zwillinge, nicht-erkrankter Zwillinge diskordanter Paare und gesunder Kontrollzwillinge, MWT-B: Mehrfachwortschatz-Test Version B (Lehrl 1977)

Ergebnisse

- Die P300-Peak-Amplitude ist nicht nur bei schizophren erkrankten sondern auch bei nicht-erkrankten Zwillingen der diskordanten Paare reduziert (Abbildung 1).
- Eine P300-Amplitudenreduktion findet sich bei nicht-erkrankten Zwillingen der diskordanten Paare nur in der schwierigen, nicht aber in der einfachen Bedingung (Abbildung 1)
- Nicht-erkrankte Zwillinge eineiiger diskordanter Paare unterscheiden sich hinsichtlich der P300-Amplituden nicht von gesunden Kontrollzwillingen (Abbildung 2)
- Nicht-erkrankte Zwillinge der zweieiigen diskordanten Paare zeigen P300-Amplituden wie erkrankte Zwillinge (Abbildung 2)
- Erkrankte Zwillinge eineiiger diskordanter Paare weisen höhere P300-Amplituden auf als die konkordant erkrankten und die erkrankten Zwillinge der zweieiigen diskordanten Paare (Abbildung 2)

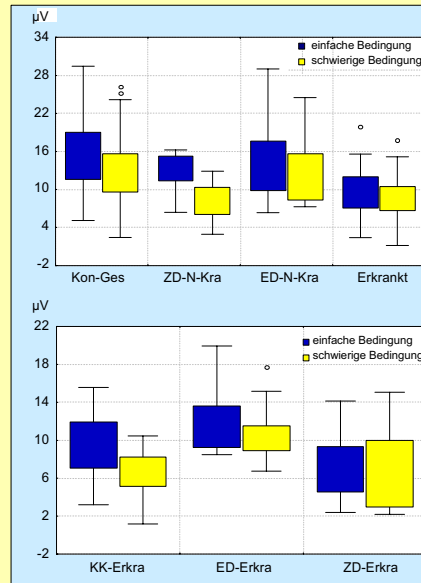


Abbildung 2:
 P300-Amplitude an Pz in der einfachen und der schwierigen Bedingung der gesunden Kontrollzwillinge (Kon-Ges), der nicht-erkrankten Zwillinge der diskordanten zweieiigen (ZD-N-Kra) und der eineiigen (ED-N-Kra) Paare und der erkrankten Zwillinge (Erkrankt) (oben) sowie der konkordant erkrankten (KK-Ekra), erkrankten eineiiger diskordanter Paare (ED-Ekra) und erkrankten zweieiiger diskordanter Paare (ZD-Ekra) (unten)

Diskussion

Die nicht-erkrankten Zwillinge der diskordanten Paare wiesen nur in der schwierigen, nicht aber in der einfachen Bedingung eine gegenüber den gesunden Kontrollzwillingen verminderte P300-Amplitude auf. Dieser Befund legt nahe, daß die Eignung von P300-Parametern als Vulnerabilitätsmarker von der Schwierigkeit der zur Evozierung der P300 eingesetzten Oddball Aufgabe abhängt. Die vorliegenden Befunde sind weder mit der Annahme eines genetischen Faktors - die eineiigen nicht-erkrankten Zwillinge hätten niedrigere P300 Amplituden als die zweieiigen aufweisen müssen - noch mit dem Einfluß eines Umweltfaktors - nicht-erkrankte eineiige und zweieiige Zwillinge sollten sich in der Ausprägung der P300 nicht unterscheiden - vereinbar. Vielmehr verweist das Muster der P300-Amplitude in den unterschiedlichen Zwillingsgruppen auf die Existenz von zumindest zwei schizophrenen Subgruppen: die Erkrankten der eineiigen diskordanten Zwillinge weisen demnach eine Schizophrenieform auf, die weniger durch genetische Faktoren determiniert und bei der die P300 Amplitude nicht reduziert ist. Die konkordant-erkrankten Zwillinge zeichnen sich dahingegen durch hohe Abhängigkeit von genetischen Faktoren und erniedrigte P300 Amplituden aus. Die erkrankten zweieiigen diskordanten Zwillingspaare stellen ein Gemisch aus beiden Erkrankungsformen dar, bei denen das Auftreten diskordanter Paare entweder auf Unterschiede im Genotyp oder unterschiedliche Umwelteinflüsse beruht.

Schlussfolgerungen

Nur bei ausreichender Schwierigkeit der auditorischen Oddball Aufgabe stellt die Amplitude der evozierten P300-Amplitude einen Vulnerabilitätsmarker dar.

Die P300-Amplitude scheint zwei schizophrene Subgruppen zu trennen:

- Schizophrene Patienten, deren Erkrankung im wesentlichen genetisch bestimmt ist, zeigen eine P300-Amplituden-Reduktion
- Patienten, deren Krankheitsmanifestation mehr von Umweltfaktoren abhängt, weisen keine P300 Auffälligkeiten auf.

Literatur

Eischen SE, Polich J (1994): P300 from families. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 92:369-72.
 Katsanis J, Iacono WG, McGue MK, Carlson SR (1997): P300 event-related potential heritability in monozygotic and dizygotic twins. *Psychophysiology* 34:47-58.
 Lehrl S (1977): *Mehrfach-Wortschatz-Intelligenztest MWT-B*. Erlangen: Straube.
 Overall JE, Gorham DR (1962): The brief psychiatric rating scale. *Psychological Reports* 19:799-812.
 Pritchard WS (1986): Cognitive event-related correlates of schizophrenia. *Psychol Bull* 100:43-66.
 Saitoh O, Niwa SI, Hiramatsuo KI, Kameyama T, Rymar K, Itoh K (1984): Abnormalities in late positive components of event-related potentials may reflect a genetic predisposition to schizophrenia. *Biological Psychiatry* 19:293-303.
 Salisbury DF, Voglmaier MM, Seidman LJ, McCarley RW (1996): Topographic abnormalities of P3 in schizotypal personality disorder. *Biol Psychiatry* 40:165-72.

Anmerkungen:

Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (WE-1996/1-3) gefördert. Wir bedanken uns bei Kerstin Herwig und Sabine Meidner, die die EEGs aufgezeichnet haben und bei Christel Bletz, die das Poster gestaltet hat.