

**Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
der Ludwig-Maximilians-Universität München**

**Direktor: Herr Prof. Dr. med. H.- J. Möller**

**Gedächtnisleistungen in Assoziation mit Polymorphismen  
des 5-HT<sub>2A</sub>- Rezeptorgens**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Christine Gerngroß

aus Ulm

2009

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Dan Rujescu

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Adrian Danek  
Prof. Dr. Axel Steiger

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 29.10.2009

**“There's definitely no logic to human behaviour  
but yet so irresistible.”**

**Björk**

***Meiner geliebten Mama in unendlicher Dankbarkeit gewidmet.***





# Inhaltsverzeichnis

<b>1 Einleitung.....</b>	<b>1</b>
<u>1.1 Gedächtnis.....</u>	<u>1</u>
1.1.1 Lern- und Gedächtnisprozesse.....	1
1.1.2 Zeitliche Klassifikation der Gedächtnissysteme.....	2
1.1.2.1 Sensorisches Register/ Gedächtnis oder Ultrakurzzeitgedächtnis.....	2
1.1.2.2 Kurzzeitgedächtnis oder primäres Gedächtnis.....	3
1.1.2.3 Arbeitsgedächtnis.....	4
1.1.2.4 Langzeitgedächtnis oder sekundäres Gedächtnis.....	4
1.1.3 Arten der Informationen im Langzeitgedächtnis.....	5
1.1.3.1 Explizites (deklaratives) Gedächtnis.....	6
1.1.3.2 Implizites (nicht- deklaratives) Gedächtnis.....	7
1.1.4 Neuronale Grundlagen des Gedächtnisses.....	8
1.1.5 Kognitive Störungen bei Schizophrenie.....	10
1.1.5.1 Störungen des Gedächtnisses bei Schizophrenie .....	12
<u>1.2 Genetik und kognitive Fähigkeiten.....</u>	<u>12</u>
1.2.1 Heritabilität bzw. Intelligenzmodelle.....	13
1.2.2 Kopplungs- und Assoziationsstudien.....	15
1.1.2.1 Kopplungsstudien.....	15
1.1.2.2 Assoziationsstudien.....	16
1.2.3 Genetische Polymorphismen.....	17
<u>1.3 Schizophrenie.....</u>	<u>19</u>
1.3.1 Symptome der Schizophrenie.....	19
1.3.2 Klassifikation und diagnostische Kriterien der Schizophrenie.....	20
1.3.3 Epidemiologie der Schizophrenie.....	21
1.3.4 Verlauf der Schizophrenie.....	22
1.3.5 Ätiologie der Schizophrenie.....	22
1.3.6 Neurochemische Vorgänge bei Schizophrenie.....	24
1.3.6.1 Dopamin bei Schizophrenie.....	24
1.3.6.2 Serotonin bei Schizophrenie.....	25
<u>1.4 Das serotonerge System .....</u>	<u>27</u>

## Inhaltsverzeichnis

1.4.1 Serotonin.....	27
1.4.2 Serotoninmetabolismus.....	28
1.4.3 Serotonerge Bahnen im Gehirn.....	29
1.4.4 Serotoninrezeptortypen.....	31
<u>1.5 Der 5-HT2A- Rezeptor.....</u>	<u>34</u>
1.5.1 Struktur und Verteilung der 5-HT2A- Rezeptoren.....	34
1.5.2 Das 5-HT2A- Rezeptorgen.....	35
1.5.3 Der 5-HT2A- Rezeptor und Schizophrenie.....	36
1.5.4 Der 5-HT2A- Rezeptor und Gedächtnis.....	39
1.5.4.1 Der His452Tyr (C1354T)- Polymorphismus (rs6314) des 5-HT2A- Rezeptors und Gedächtnis.....	42
1.5.4.2 Der A-1438G- Polymorphismus (rs6311) des 5-HT2A- Rezeptors und Gedächtnis.....	47
<u>1.6 Fragestellung.....</u>	<u>49</u>
<b>2 Material und Methoden.....</b>	<b>51</b>
<u>2.1 Studienteilnehmer.....</u>	<u>51</u>
2.1.1 Gesunde Kontrollprobanden.....	51
2.1.2 Schizophrene Patienten.....	51
<u>2.2 Auswahlverfahren der gesunden Kontrollprobanden.....</u>	<u>52</u>
2.2.1 Telefonscreening.....	52
2.2.2. Anamnesebogen.....	52
2.2.3 Neurologische Untersuchung.....	53
2.2.4 Mini- Mental- Status- Test (MMST).....	53
2.2.5 Strukturiertes Klinisches Interview für DSM- IV (SKID- I und SKID- II)....	53
2.2.6 Family History Assessment Module (FHAM).....	54
<u>2.3 Auswahlverfahren der schizophrenen Patienten.....</u>	<u>55</u>
2.3.1 Standardisierte Anamneseerhebung.....	55
2.3.2 Strukturiertes Klinisches Interview für DSM- IV (SKID- I).....	55
2.3.3 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM- IV).....	56
2.3.4 Positive And Negative Syndrome Scale (PANSS).....	56
2.3.5 Family History Assessment Module (FHAM).....	57
<u>2.4 Wechsler Memory Scale Revised (WMS- R).....</u>	<u>57</u>

## Inhaltsverzeichnis

2.4.1 Untertests der WMS- R.....	60
2.4.1.1 Information und Orientierung.....	60
2.4.1.2 Mentale Kontrolle.....	60
2.4.1.3 Figurales Gedächtnis.....	61
2.4.1.4 Logisches Gedächtnis I (Textreproduktion I).....	61
2.4.1.5 Visuelle Paarerkenung I.....	61
2.4.1.6 Verbale Paarerkenung I.....	62
2.4.1.7. Visuelle Wiedergabe I.....	63
2.4.1.8. Zahlenspanne (Verbale Merkspanne).....	64
2.4.1.9 Blockspanne (Visuelle Merkspanne).....	64
2.4.1.10 Logisches Gedächtnis II (Textreproduktion II).....	65
2.4.1.11 Visuelle Paarerkenung II.....	65
2.4.1.12 Verbale Paarerkenung II.....	65
2.4.1.13 Visuelle Wiedergabe II.....	66
2.4.2 Auswertung der WMS- R.....	66
2.4.3 Einfluss demographischer Variablen auf die WMS- R Werte.....	68
2.4.3.1 Einfluss des Geschlechts.....	68
2.4.3.2 Einfluss des Alters.....	68
2.4.3.3 Einfluss der Bildung.....	69
2.4.3 Statistische Eigenschaften der WMS- R.....	69
2.4.3.1 Reliabilität .....	69
2.4.3.2 Validität.....	70
<u>2.5 DNA- Extraktion.....</u>	<u>70</u>
<u>2.6 Quantifizierung der DNA.....</u>	<u>72</u>
<u>2.7 Polymerase Chain Reaction (PCR).....</u>	<u>73</u>
2.7.1 Prinzip der PCR.....	73
2.7.2 PCR- Protokoll.....	75
<u>2.8 Detektion der Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs).....</u>	<u>77</u>
2.8.1 Prinzip der Single Nucleotide Primer Extension (SNuPE).....	77
2.8.2 Protokoll der Single Nucleotide Primer Extension (SNuPE).....	78
<u>2.9 Matrix- assisted Laser Desorption/ Ionization Time- of- flight</u> <u>(MALDI- TOF).....</u>	<u>80</u>
2.9.1 Prinzip der MALDI- TOF.....	80
2.9.2 MALDI- TOF- Protokoll.....	82



## Inhaltsverzeichnis

<u>2.10 Statistische Auswertung .....</u>	<u>82</u>
<b>3 Ergebnisse.....</b>	<b>84</b>
<u>3.1 Analyse des 5-HTR2A- Polymorphismus rs2770296.....</u>	<u>84</u>
3.1.1 Ergebnisse der Genotypen von rs2770296 in den WMS-R- Subtests....	86
3.1.2 Ergebnisse der Genotypen von rs2770296 in den WMS-R- Leistungsaspekten.....	89
3.1.3 Ergebnisse der Allele von rs2770296 in den WMS-R- Subtests.....	90
3.1.4 Ergebnisse der Allele von rs2770296 in den WMS-R- Leistungsaspekten.....	92
<u>3.2 Analyse des 5-HTR2A- Polymorphismus rs2296972.....</u>	<u>94</u>
3.2.1 Ergebnisse der Genotypen von rs2296972 in den WMS-R-Subtests.....	96
3.2.2 Ergebnisse der Genotypen von rs2296972 in den WMS-R- Leistungsaspekten.....	99
3.2.3 Ergebnisse der Allele von rs2296972 in den WMS-R- Subtests.....	101
3.2.4 Ergebnisse der Allele von rs2296972 in den WMS-R- Leistungsaspekten.....	103
<b>4 Diskussion.....</b>	<b>105</b>
<u>4.1 Diskussion der Ergebnisse.....</u>	<u>106</u>
<u>4.2 Diskussion funktioneller Auswirkungen.....</u>	<u>115</u>
<u>4.3 Ausblick.....</u>	<u>124</u>
<b>5 Zusammenfassung.....</b>	<b>126</b>
<b>6 Literaturverzeichnis.....</b>	<b>128</b>
<b>7 Danksagung.....</b>	<b>168</b>
<b>8 Lebenslauf.....</b>	<b>169</b>

# **1 Einleitung**

In der vorliegenden Studie wurden Gedächtnisleistungen von schizophrenen Patienten und gesunden Probanden mittels standardisierter Gedächtnistests erhoben. Bei allen Teilnehmern der Studie wurden zwei genetische Variationen im 5-HT2A- Gen (Single Nucleotide Polymorphismen (SNPs)) rs2770296 und rs2296972 genotypisiert. Anschließend wurden die Gedächtnisleistungen der einzelnen Genotypen und Allelträger miteinander verglichen und nach signifikanten Unterschieden in einzelnen Gedächtnisleistungen (z.B. verbales, visuelles, allgemeines Gedächtnis) gesucht. Ziel der Studie war es, herauszufinden, ob die untersuchten genetischen Variationen Einfluss auf Gedächtnisleistungen haben.

## **1.1 Gedächtnis**

### **1.1.1 Lern- und Gedächtnisprozesse**

Lernen kann als grundlegender Prozess der Anpassung von neuen Erfahrungen, erworbenen Kenntnissen und Fertigkeiten definiert werden. Der Lernvorgang führt zu relativ stabilen Veränderungen des Verhaltens. Der Begriff Gedächtnis bezeichnet die Fähigkeit, gelernte Informationen zu bewahren und zu speichern. Es wird zwischen dem Prozess der Speicherung, der Pflege der gespeicherten Informationen und deren Abruf unterschieden. Der Lernprozess entsteht sowohl durch einen Wechsel der Gedächtnissysteme, als auch durch eine Veränderung auf molekularer Ebene. Die neurophysiologische Grundlage von Lernen und Gedächtnis ist die synaptische Plastizität, ein Begriff, der die aktivitätsabhängige Änderung der Stärke der synaptischen Übertragung beschreibt. Diese Änderungen können sowohl durch Änderungen der Morphologie als auch der Physiologie der Synapse verursacht werden (Hebb, 1949; Richter- Levin und Akirav, 2003).

### **1.1.2 Zeitliche Klassifikation der Gedächtnissysteme**

## Einleitung

Das Gedächtnis lässt sich nach der Dauer der Informationsspeicherung in verschiedene Subsysteme einteilen. Man unterscheidet zwischen dem sensorischen Register bzw. sensorischen Gedächtnis (auch Ultrakurzzeitgedächtnis genannt) mit einer Speicherdauer im Subsekundenbereich, das als Teil des Wahrnehmungsapparates verstanden werden kann sowie dem Kurzzeitgedächtnis, dem Arbeitsgedächtnis und dem Langzeitgedächtnis. Eine Information kommt zunächst über ein sensorisches Register in einen Kurzzeitspeicher, in dem sie kurz eine Weile bereitgehalten wird, ehe entschieden ist, ob sie wieder verworfen oder in dauerhafter Form konserviert wird (Birbaumer und Schmidt, 1996; Abbildung 1).

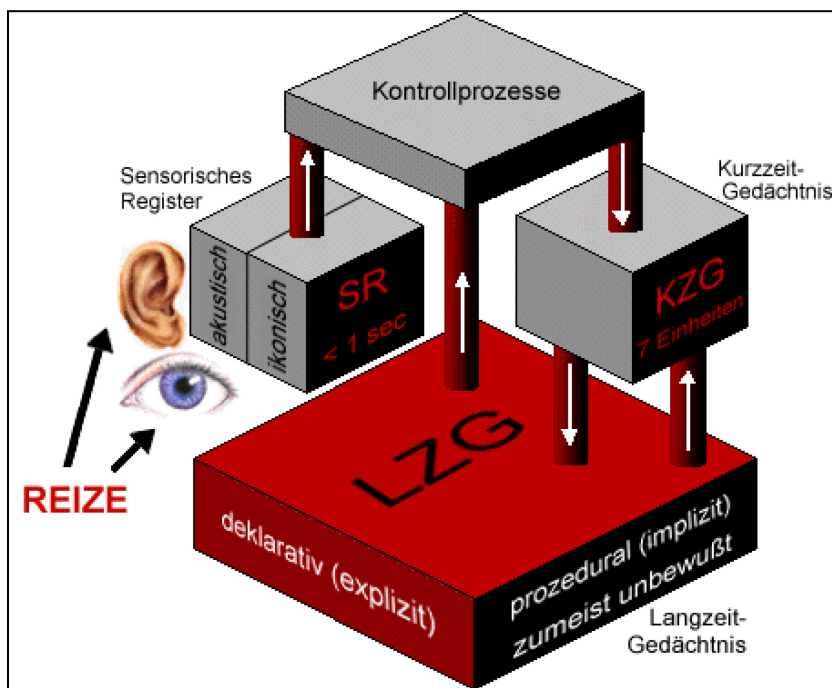


Abbildung 1: Ablauf der Speicherung einer Information im Gedächtnis (Abbildung aus <http://www.regiosurf.net/supplement/gedaech/cogmap.gif>)

### 1.1.2.1 Sensorisches Register/ Gedächtnis oder Ultrakurzzeitgedächtnis

Das Ultrakurzzeitgedächtnis speichert sehr kurz (für ca. 0,5 - 2 Sekunden) unkodiert weitgehend alle Sinnesdaten und übergibt diese einem Filter, der nach bestimmten Merkmalen selektiert, eine erste Mustererkennung vornimmt im Sinne *präattentiver Prozesse*. Dies sind Stadien während des Wahrnehmens, in dem Information schon vor dem Einsetzen bewussten Wahrnehmens aufgenommen wird. Zudem wird eine Informationsbündelung durchgeführt im Sinne des *chunking*. *Chunking* bedeutet, dass

## Einleitung

eine gegebene Information in semantischen Einheiten, sogenannten Bündeln (engl. *chunks*), gespeichert wird, deren Beschaffenheit sich danach richtet, welche Inhalte das Langzeitgedächtnis zur Verfügung stellt. Nachdem die Informationen auf diese Weise verarbeitet wurden, gelangen sie in einen Kurzzeitspeicher (Ervin und Anders, 1970; Waugh und Norman, 1965).

### **1.1.2.2 Kurzzeitgedächtnis oder primäres Gedächtnis**

Im Kurzzeitgedächtnis werden Informationen bis zu einer Zeitdauer von Minuten gespeichert, bei einer deutlich geringeren Speicherkapazität als beim sensorischen Gedächtnis. Es ist ein Speicher, der eine kleine Menge von Informationen in einem aktiven und jederzeit verfügbaren Stadium bereithält. Informationen, die zur längerfristigen Speicherung in das Langzeitgedächtnis überführt werden müssen, können hier weiterverarbeitet werden. Das Kurzzeitgedächtnis verfügt über eine begrenzte Kapazität von 7 (+/- 2) Informationseinheiten (Miller, 1956).

Das Kurzzeitgedächtnis stellt keine Einheit dar, sondern lässt sich in einen visuell-räumlichen, einen phonologischen und einen zentralen exekutiven Speicher einteilen. Sprachliche Informationen werden im phonologischen Kurzzeitgedächtnis gespeichert und zwar unabhängig davon, ob sie visuell oder akustisch vermittelt worden sind. Demgegenüber werden nicht- sprachliche visuelle Informationen im visuell- räumlichen Kurzzeitgedächtnis gespeichert (Tulving und Craik, 2000). Moderne Theorien gehen davon aus, dass das Kurzzeitgedächtnis eine komplexe Ansammlung interagierender Subsysteme ist, die das Arbeitsgedächtnis ausmachen (Spitzer, 2002).

Das Kurzzeitgedächtnis gilt als Leistung des präfrontalen Kortex (Klinke und Silbernagl, 2000).

### **1.1.2.3 Arbeitsgedächtnis**

## Einleitung

Das Arbeitsgedächtnis ist nur undeutlich vom Kurzzeitgedächtnis abzugrenzen und besitzt ebenfalls eine begrenzte Speicherkapazität sowie eine Zeitspanne der Speicherung im Minutenbereich (Olton et al., 1979). In einem vereinfachten Modell veranschaulicht Baddeley das Arbeitsgedächtnis, indem er von einer zentralen Exekutive ausgeht, die zwei Subsysteme, nämlich den viso- spatialen und den phonologischen Teil, verwaltet und Informationen aus diesen beiden Systemen verknüpft (Baddeley, 1998). Der phonologische Teil ist für das Lautverständnis, die Lautäußerung und für die Speicherung von verbalen Informationen zuständig. Er umfasst zwei Komponenten, nämlich die vorübergehende Speicherung und die Wiedergabe von gehörten Äußerungen. Der viso- spatiale Teil speichert und manipuliert visuell- räumliche Informationen.

Das Arbeitsgedächtnis wird dem präfrontalen Kortex zugeordnet (Goldman- Rakic, 1994a).

### **1.1.2.4 Langzeitgedächtnis oder sekundäres Gedächtnis**

Das Langzeitgedächtnis ist das dauerhafte Speichersystem des Gehirns. Es handelt sich dabei nicht um ein einheitliches Gebilde, sondern um mehrere Speicherleistungen für verschiedene Arten von Information (Spitzer, 2002).

Untersuchungen an Patienten mit linksparietalen Verletzungen haben gezeigt, dass gelernte Informationen nicht erst in das Kurzzeitgedächtnis gelangen müssen, bevor sie das Langzeitgedächtnis erreichen, sondern dass Informationen das Kurz- und Langzeitgedächtnis parallel erreichen (Shallice und Warrington, 1970; Weiskrantz, 1990). Einige Studien haben gezeigt, dass das Kurzzeitgedächtnis sowohl unabhängig vom Langzeitgedächtnis selbst ist, als auch unabhängig von Strukturen und Verbindungen zwischen dem Kurzzeit- und Langzeitgedächtnis ist, die bei Patienten mit Amnesie zerstört sind (Cave und Squire, 1992; Squire, 1992; Squire und Zola, 1996).

Für die Überführung von neuen Gedächtnisinhalten in das Langzeitgedächtnis und das Bewahren von Informationen ist Üben (bewusstes Abrufen und Zirkulieren von Informationen im Arbeitsgedächtnis) unerlässlich. Die Verankerung im Gedächtnis

## Einleitung

nimmt einerseits mit der Relevanz und der Anzahl der Assoziationen, andererseits auch mit der emotionalen Bedeutung zu (Spitzer, 2002).

Während die Inhalte des Kurzzeitgedächtnisses als Aktivierungen von Neuronen gespeichert werden (als Hirnaktivität), sind die Inhalte des Langzeitgedächtnisses in Form von Verbindungen zwischen Neuronen gespeichert (als Hirnstruktur). Die gängige Theorie besagt, dass die Erinnerungen beim Lernen in stabilen Proteinketten gespeichert werden, was als Gedächtniskonsolidierung bezeichnet wird (Schafe et al., 1999). Das Gehirn produziert bei jeder neuen Langzeiterinnerung neue Proteine, um die mit der Information zusammenhängenden Veränderungen im neuronalen Netzwerk zu stabilisieren. Auf diese Weise werden die Erinnerungen fest im Gehirn verankert (Routtenberg und Rekart, 2005).

Die Bildung des Langzeitgedächtnisses erfolgt in der Gehirnrinde (Klinke und Silbernagl, 2000).

### **1.1.3 Arten der Informationen im Langzeitgedächtnis**

Grundsätzlich werden zwei Formen des Langzeitgedächtnisses unterschieden, die unterschiedliche Arten von Information speichern, und zwar das explizite (deklarative) und das implizite (nicht- deklarative) Gedächtnis. Das explizite Gedächtnis speichert Tatsachen und Ereignisse, die bewusst wiedergegeben werden können. Das implizite Gedächtnis speichert Fertigkeiten, Erwartungen, Verhaltensweisen und Ergebnisse von Konditionierungsvorgängen und *Priming*. *Priming* ist der Inbegriff der Aktivierung von Erinnerungen, welche in die gleiche Bedeutungskategorie fallen wie der auslösende Reiz oder Hinweis. Die beiden Gedächtnisformen sind unabhängig voneinander und werden in verschiedenen Gehirnarealen verarbeitet, so dass beispielsweise Patienten mit einer Amnesie des expliziten Gedächtnisses ungestörte implizite Gedächtnisleistungen aufweisen können (Le Doux, 2002; Squire et al., 1993).

Der präfrontale Kortex hat neben dem Hippokampus eine zentrale Bedeutung für Lern- und Gedächtnisprozesse. Er ist am motorischen Verhalten und vor allem an emotionalen und kognitiven Gedächtnisprozessen beteiligt (Olton, 1989). Der

## Einleitung

präfrontale Kortex ist in Aufmerksamkeits- und Entscheidungsprozesse involviert und determiniert zielgerichtetes Verhalten. Er unterstützt das Arbeitsgedächtnis und hat eine enge Beziehung zum limbischen System (Sanchez- Santed et al., 1997). Das limbische System speichert Informationen und bearbeitet diese kognitiv und emotional (Calabrese und Markowitsch, 2003). Der Hippokampus und die Amygdala spielen hierbei eine Schlüsselrolle. Diese Strukturen sind wegen ihrer vielfältigen Verbindungen mit anderen Hirnregionen in der Lage, die Bedeutung der jeweils verarbeiteten Signale zu bewerten. Der Hippokampus ermöglicht es, ein genaues episodisches Gedächtnis zu formen und kann Informationen aus dem Kurzzeitgedächtnis in das Langzeitgedächtnis transferieren (Richter- Levin und Akirav, 2003). Bei emotional erregenden Ereignissen wird die Amygdala aktiviert, die sodann die Erfahrung als wichtig markiert und die Steigerung der synaptischen Plastizität in anderen Gehirnarealen unterstützt (Richter- Levin und Akirav, 2003). Das limbische System spielt eine wichtige Rolle bei dem expliziten Gedächtnis (Squire et al., 1993). Das implizite Gedächtnis hingegen bleibt nach einer Schädigung des Hippokampus weitgehend unbeeinträchtigt (Squire, 1994).

### **1.1.3.1 Explizites (deklaratives) Gedächtnis**

Ein Teil des expliziten Gedächtnisses wird als semantisches Gedächtnis bezeichnet. Es enthält Kenntnisse über Ereignisse und Fakten, die nicht mit spezifischen persönlichen Ereignissen zusammenhängen.

Der andere Teil des deklarativen Gedächtnisses enthält personengebundene Informationen über Ereignisse, die Auskunft darüber geben, was sich im persönlichen Leben wo, wann und wie ereignet hat. Tulving bezeichnete diesen Teil als episodisches Gedächtnis (Tulving, 1995).

Der Speicherort des expliziten Gedächtnisses ist der gesamte Neokortex, für das episodische Gedächtnis ist insbesondere der rechte Frontal- und der Temporalkortex, für das semantische Gedächtnis ist speziell der Temporallappen zuständig (Goldman- Rakic, 1994a; Abbildung 2, S.7).

### **1.1.3.2 Implizites (nicht- deklaratives) Gedächtnis**



## Einleitung

Das implizite Gedächtnis umfasst ebenfalls einige Unterformen (Gazzaniga, 1995) und ist eine heterogene Zusammenstellung von separaten Fähigkeiten, die voneinander unterschieden werden können (Heindel et al. 1989; Heindel et al., 1991). Gemeinsam ist den Inhalten des impliziten Gedächtnisses, dass sie ohne Einschaltung des Bewusstseins das Verhalten beeinflussen können. Dem impliziten Gedächtnis werden folgende Funktionen zugeordnet (Squire et al., 1993): Das prozedurale Gedächtnis, das erworbene motorische Fähigkeiten und allgemein kognitive Fähigkeiten umfasst, das Priming, die *Habituation* und die *Sensitivierung* und die *Konditionierung*. *Habituation* bedeutet Gewöhnung. Eine Reaktion auf einen wiederholt präsentierten und sich als unbedeutend erweisenden Reiz schwächt sich allmählich ab. Man spricht auch von einer erlernten Verhaltensunterdrückung. *Sensitivierung* bezeichnet die Zunahme der Stärke einer Reaktion bei wiederholter Darbietung desselben Reizes. Der gegenteilige Prozess einer Abnahme der Reaktionsstärke ist die *Habituation*. Die *Konditionierung* ist eine Lerntheorie, die besagt, dass einem natürlichen, meist angeborenen, sogenannten unbedingten Reflex durch Lernen ein neuer, bedingter Reflex hinzugefügt werden kann.

Am impliziten Gedächtnis sind zwar auch Kortexareale, wie motorische und präfrontale Gebiete beteiligt, hauptsächlich ist es aber im Kleinhirn und in den Basalganglien lokalisiert (Baddeley, 1998; Thompson, 1988; Abbildung 2).

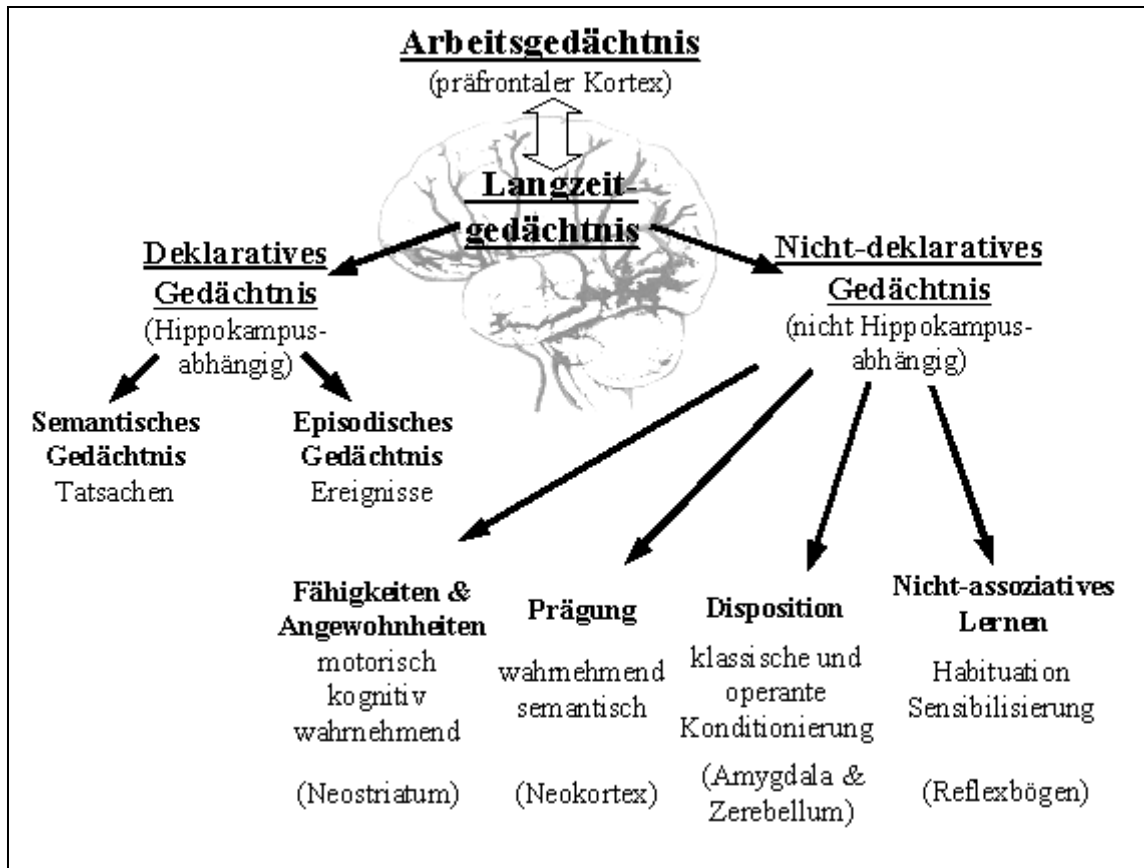


Abbildung 2: Einteilung der Gedächtnissysteme und deren neurokognitive Funktionen (modifiziert nach Squire, 1993 und Squire, 1998)

### 1.1.4 Neuronale Grundlagen des Gedächtnisses

Der Gedächtnisinhalt ist in den Verbindungen der Nervenzellen, den so genannten Synapsen bzw. in der synaptischen Effizienz neuronaler Netze niedergelegt. Zwischen den ungefähr 100 Milliarden Nervenzellen bestehen schätzungsweise 100 bis 500 Billionen Synapsen. Entscheidend ist hierbei die synaptische Plastizität. Die Hebbsche Lernregel (Hebb, 1949), die durch neurophysiologische Experimente bestätigt wurde, postuliert, dass Synapsen durch ihre eigene Aktivität ihre Übertragungsstärke ändern können. Eine Synapse, die durch gleichzeitige Aktivität im prä- und postsynaptischen Teil stärker wird, wird als Hebb-Synapse bezeichnet. Ein solches Verhalten einer Synapse wird in der Neurophysiologie auch als homosynaptische Langzeitpotenzierung (engl. long-term potentiation, LTP) bezeichnet. Es gibt allerdings eine Vielzahl anderer Formen der synaptischen Plastizität. Sie unterscheiden sich vor allem in ihrer Richtung (Potenzierung versus

## Einleitung

Depression, d.h. Verstärkung versus Abschwächung), in ihrer Dauer (Kurzzeit- versus Langzeitplastizität), in ihrer synaptischen Spezifität (homo- versus heterosynaptisch) sowie in ihren molekularen Funktionen und den Mechanismen ihrer Entstehung und Aufrechterhaltung (Spitzer, 2002).

Bei Erregung einer Zelle durch eine bestimmte Synapse und ein daraufhin ausgelöstes Aktionspotenzial können verschiedene Signalkaskaden ausgelöst werden, die sowohl zu kurzfristigen als auch zu langfristigen Veränderungen der synaptischen Effizienz führen. Die kurzfristigen Veränderungen umfassen die Phosphorylierung von Rezeptormolekülen und die Ausschüttung von retrograden Transmittern zum präsynaptischen Axon. Zu den langfristigen Veränderungen gehört die Aktivierung von Transkriptionsfaktoren, die die Proteinbiosynthese regulieren und somit zur vermehrten Synthese von Rezeptormolekülen, Enzymen für den Transmitteraufbau und -abbau sowie Strukturproteinen führen (Abarbanel et al., 2003).

Bei den Mechanismen, die die Effizienz synaptischer Übertragungen beeinflussen und zu strukturellen Veränderungen in den synaptischen Verschaltungen führen, spielen die N- Methyl- D- Aspartat (NMDA)- Rezeptoren eine besondere Rolle. Eine Aktivierung dieser NMDA- Rezeptoren kann kurz-, mittel- und langfristige Veränderungen an der Prä- und vor allem an der Postsynapse verursachen (Miltner und Weiss, 1999).

Die Gedächtnisinhalte werden nicht nur in einer einzelnen Zelle oder Synapse, sondern in ganzen neuronalen Netzen aus Zellen und Synapsen gespeichert. Es existieren Regelmechanismen, die für eine gleichmäßige Aktivierung zwischen den Gedächtnissystemen sorgen. Der neurochemische Modulator Acetylcholin besitzt in dieser Hinsicht eine wichtige Funktion, indem er an der Regulierung unabhängiger Systeme bei der Gedächtnisbildung und beim Abruf beteiligt ist. Eine erhöhte Freisetzung von Acetylcholin in den Amygdala fördert beispielsweise die Verarbeitung von Informationen in den Systemen, die für das Lernen und das Gedächtnis essentiell sind (Gold et al., 2001).

### **1.1.5 Kognitive Störungen bei Schizophrenie**

Störungen kognitiver Funktionen als Symptom der Schizophrenie werden in vielen älteren und neueren Arbeiten beschrieben (Goldberg et al., 1993; Kenny und Meltzer, 1991; Kuperberg und Heckers, 2000; Randolph et al., 1993; Saykin et al., 1991). Es sind vor allem exekutive Funktionen (höhere kognitive Prozesse, z.B. Problemlösen, Nutzung abstrakter Konzepte), das verbale und das non- verbale Gedächtnis, die Aufmerksamkeit und die Sprache betroffen (Elvevag et al., 2002), wobei diese Störungen sowohl zu Beginn der schizophrenen Störung als auch im Krankheitsverlauf zu finden sind (Bilder et al., 2000). Diese kognitiven Störungen sind jedoch nicht spezifisch für die Schizophrenie, wie eine Meta- Analyse mit einer großen Anzahl an Patienten zeigte (Heinrichs und Zakzanis, 1998).

Auch der Frage nach einem kognitiven Abstieg bei chronisch schizophrenen Patienten wurde nachgegangen: Hoff et al. stellten an erkrankten schizophrenen Patienten keine kognitiven Beeinträchtigungen in den ersten Krankheitsjahren fest (Hoff et al., 2000). Randolph et al. fanden eine Verschlechterung der Kognition im Verlauf der Erkrankung (Randolph et al., 1993). Die Art der kognitiven Störungen bei älteren Schizophrenen unterscheidet sich von Patienten mit Demenz vom Alzheimerstyp. Im Unterschied zur Demenz zeigen schizophrene Patienten kein rapides Vergessen von Gedächtnisinhalten, sondern ein Enkodier- und Abrufdefizit und weniger schwere Benennungs- und Praxisprobleme (Davidson et al., 1996).

Ho et al. untersuchten den Zusammenhang zwischen der unbehandelten Krankheitsdauer, der Stärke der kognitiven Defizite und den morphologischen Gehirnveränderungen bei erkrankten Patienten mit Schizophrenie und schizoaffektiver Störung. Die Studie konnte keinen Zusammenhang zwischen der unbehandelten Krankheitsdauer und der Ausprägung kognitiver Störungen respektive Gehirnveränderungen feststellen, was in anderen Studien repliziert werden konnte (Barnes et al., 2000; Ho et al., 2003; Norman et al., 2001).

Als Ursache kognitiver Defizite wird häufig die Positivsymptomatik vermutet. Es gibt Hypothesen, nach denen aufgrund der erhöhten Irritierbarkeit (Tendenz, auf internale Stimuli zu antworten) und inhaltlicher Denkstörungen ein Aufmerksamkeitsdefizit

## Einleitung

resultieren soll, das sich in den kognitiven Tests negativ abbildet (Hemsley und Richardson, 1980). Dem stehen Studien entgegen, in denen kognitive Defizite unabhängig von der Schwere der Positivsymptomatik gefunden wurden (Davidson et al., 1995; Tamlyn et al., 1992). Nuechterlein et al. untersuchten Patienten in nicht-psychotischem und psychotischem Zustand. Die Studie ergab, dass die kognitiven Beeinträchtigungen in Form von Störungen des Gedächtnisses und der Aufmerksamkeit als unabhängig vom Vorhandensein einer Positivsymptomatik betrachtet werden können (Nuechterlein et al., 1986). Ferner finden sich kognitive Defizite bereits im Prodromalstadium der Schizophrenie. Störungen der Aufmerksamkeit, des Kurzzeitgedächtnisses und der intellektuellen Funktionen vor Auftreten positiver schizophrener Symptomatik sind ein weiterer Hinweis darauf, dass die positiven Symptome nicht die Ursache der beobachteten neurokognitiven Defizite bei schizophrenen Patienten sein können (Cornblatt et al., 1999). Kognitive Funktionen scheinen sogar stärker mit einer Negativsymptomatik als mit einer Positivsymptomatik zu korrelieren (Addington et al., 1991). In Längsschnittuntersuchungen an schizophrenen Patienten wurden Korrelationen zwischen kognitiven Störungen und negativen Symptomen beobachtet, jedoch ohne einen Hinweis auf kausales Verhalten. Auch motivationale Defizite, die mit Lethargie und mangelnder Sensitivität für interpersonales Feedback einhergehen, werden als Ursache kognitiver Defizite diskutiert. Harvey et al. beschreiben allerdings nur geringe Korrelationen zwischen geringer Motivation und schlechten Ergebnissen bei kognitiven Tests (Harvey et al., 1996).

Zu den neurobiologischen Veränderungen, von denen angenommen wird, dass sie in Zusammenhang mit den kognitiven Störungen bei schizophrenen Patienten stehen, sind Anomalien des Nucleus lenticularis, des Cingulums, des limbischen Systems, der präfrontalen Kortices und des medialen Thalamus zu nennen (Andreasen et al., 1998; Jernigan et al., 1991; Weinberger et al., 1994).

Als Gegenentwurf zu einem globalen intellektuellen Defizit bezeichnen Chapman und Chapman die gestörten kognitiven Funktionen im Sinne eines differentiellen Defizits (Chapman und Chapman, 1980).

### **1.1.5.1 Störungen des Gedächtnisses bei Schizophrenie**

Schizophrene Patienten zeigen im Vergleich zu gesunden Kontrollen deutlich schlechtere Leistungen in Aufmerksamkeitstests (Cornblatt et al., 1989). Eine Studie von Hemsley und Richardson beschreibt Schwierigkeiten beim Enkodieren aufgenommener Informationen (Hemsley und Richardson, 1980).

Störungen des expliziten und des impliziten Gedächtnisses bei schizophrenen Patienten sind in zahlreichen Studien untersucht worden (Calev et al., 1999; Clare et al., 1993; Schwartz et al., 1992). Defizite des semantischen Gedächtnisses scheinen dabei geringer ausgeprägt zu sein als die des episodischen Gedächtnisses. Die Leistungen des prozeduralen Gedächtnisses unterscheiden sich nicht zwischen schizophrenen Patienten und gesunden Probanden. Allen et al. gehen von einem defizitären semantischen und episodischen Gedächtnis, aber ungestörten prozeduralen Lernfunktionen bei Schizophrenen aus (Allen et al., 1993). Die Gedächtnisstörungen sollen stärker bei chronisch schizophrenen Patienten als bei akut an Schizophrenie erkrankten Patienten sein (Gruzelier et al., 1988). Eine Meta-Analyse, in der Studien zu Gedächtnisleistungen (Langzeit- und Kurzzeitgedächtnis) bei schizophrenen Patienten (467 Patienten in 6 Studien ohne Medikation und 2629 Patienten in 50 Studien mit neuroleptischer Therapie) und bei gesunden Kontrollen zusammengefasst wurden, konnte zeigen, dass schizophrene Patienten signifikante Gedächtnisstörungen aufweisen und dass diese nicht von Alter, Medikation, Dauer der Erkrankung, Schwere der Psychopathologie und positiven Symptomen abhängig waren (Aleman et al., 1999).

## **1.2 Genetik und kognitive Fähigkeiten**

Es ist bekannt, dass allgemeine kognitive Fähigkeiten zu einem großen Teil erblich sind (Plomin et al., 2001). Einzelne Gene können viele verschiedene Auswirkungen auf die Kognition haben. Die neuronalen Mechanismen der Kognition können beispielsweise stattfinden, indem sie die Untereinheit eines neuronalen Rezeptors beeinflussen oder sie können zum Beispiel in neuronale Reparationsvorgänge eingreifen.

### 1.2.1 Heritabilität bzw. Intelligenzmodelle

Vor etwa einem Jahrhundert etablierte Spearman den Generalfaktor der Intelligenz (g- Faktor), um die Beobachtung auszudrücken, dass Individuen, die bei einem bestimmten kognitiven Test (z.B. der verbalen Fähigkeiten) gut abschneiden, meist auch bei anderen kognitiven Tests gute Ergebnisse erzielen (z.B. des Erinnerungsvermögens und des logischen Denkens) (Spearman, 1904). In verschiedenen genetischen Zwillingsstudien konnte festgestellt werden, dass der g-Faktor zu einem großen Teil von der genetischen Variabilität abhängt. Viele Zwillingsstudien schätzen die Erblichkeit (auf einer Skala von 0 für keine Erblichkeit bis 1 für vollständige Erblichkeit) für allgemeine kognitive Fähigkeit auf 0.5 ein, wobei sich der Einfluss der Erblichkeit mit dem Alter steigert, von 0.2 in der frühen Kindheit über 0.4 im jungen Erwachsenenalter bis zu 0.8 im hohen Alter (McClearn et al., 1997; Plomin und Craig, 1997).

Es wird angenommen, dass sich die Erblichkeit von g auf das Gehirnvolumen auswirken kann. Frühere Studien haben gezeigt, dass das kortikale Volumen zu 0.4 mit g korreliert, so dass Individuen mit größeren Gehirnvolumina höhere g- Werte erreichen (Vernon et al., 2000). Diese Abhängigkeit scheint genetisch bedingt zu sein. Auch individuelle Unterschiede der regionalen Volumina der Broca- und Wernicke- Areale, die mit g zusammenhängen, werden auf genetische Faktoren zurückgeführt (Thompson et al., 2001). Obwohl g mit den genetischen Auswirkungen auf das Gehirnvolumen variiert, dürfen Umwelteinflüsse nicht vernachlässigt werden, da sich regionale kortikale Volumina auch durch Lernen und Erfahrungen verändern (Maguire et al., 2000; Rosenzweig und Bennett, 1972, 1996).

Trotz der Hinweise für die Existenz des Faktors g wird über die Ansicht, dass ein einziger Faktor eine große Spannbreite kognitiver Fähigkeiten kontrolliert, kontrovers diskutiert. Es gibt Argumente für die Existenz multipler Intelligenzen, die in logisch-mathematische, verbale, räumliche und musische Intelligenzen aufgeteilt werden können (Deary, 1998). Es wurde auch über die Existenz einer emotionalen Intelligenz berichtet (Goleman, 1995), wobei diese in anderen Studien nicht bestätigt wurde (Matthews et al., 2003). Neuere physiologische Untersuchungen hingegen postulieren, dass g aus einer kleineren Anzahl kognitiver Funktionen besteht,

## Einleitung

nämlich aus dem Arbeitsgedächtnis und den Exekutivfunktionen (Duncan et al., 2000; Plomin, 2001; Swan et Carmelli, 2002). Die Leistungen in räumlichen und verbalen Tests, die entweder hohe oder niedrige Korrelationen mit g zeigten, wurden mit dem regionalen Blutfluss in bestimmten Gehirnregionen in Zusammenhang gebracht: In einer Studie zeigte sich, dass die Tests, die zu einem hohen Grad mit g korrelieren, speziell den lateralen Präfrontalkortex und eine Region im medialen Frontalkortex aktivieren (Duncan et al., 2000). Diese Entdeckung könnte bedeuten, dass g von einer begrenzten Anzahl kognitiver Fähigkeiten abhängt.

Auch spezifische kognitive Funktionen scheinen erblich zu sein, aber jede einzelne Funktion zu einem anderen Ausmaß, was auf den Einfluss verschiedener Gene hinweist. McClearn et al. untersuchten ältere Zwillinge mit einer großen Bandbreite von Tests und fanden Erblichkeiten von 0.62 für die allgemeine Kognition, 0.55 für verbale Fähigkeiten, 0.32 für räumliches Erfassungsvermögen, 0.62 für die Geschwindigkeit kognitiver Prozesse und 0.52 für das Gedächtnis (McClearn et al., 1997). Messungen der exekutiven Kontrolle zeigten Erblichkeiten mit einer Spanne zwischen 0.34 und 0.68 (Swan und Carmelli, 2002). Fan et al. fanden für einen Test der exekutiven Aufmerksamkeit einen hohen Grad an Erblichkeit von 0.78 (Fan et al., 2001). Eine Studie, die die Erblichkeiten der verschiedenen Gedächtnissysteme untersuchte, fand heraus, dass das Arbeitsgedächtnis die höchste Erblichkeit mit 0.49 aufweist, wohingegen die Erblichkeit des Langzeitgedächtnisses niedriger ist: Sie reicht von 0.47 für das visuelle Langzeitgedächtnis bis zu 0.28 für das verbale Langzeitgedächtnis (Johansson et al., 1999). Die hohe Erblichkeit des Arbeitsgedächtnisses (von 0.43 bis 0.49) wurde von einer unabhängigen Studie bestätigt (Ando et al., 2001). Zusammengefasst zeigen diese Zwillingsstudien über die Komponenten der Kognition, dass sich die einzelnen kognitiven Systeme, die zu g beitragen, in ihren Erblichkeiten unterscheiden.

Die Spannweite der Erblichkeiten könnte bedeuten, dass die allgemeinen kognitiven Fähigkeiten modular aufgebaut sind, das heißt, dass sie aus einzelnen und getrennt kontrollierten Prozessen bestehen. Im Hinblick darauf könnte g ein zusammengesetztes Maß für eine große Anzahl an genetischen Merkmalen sein (Greenwood und Parasuraman, 2003). Eine weitere Hypothese besagt, dass die allgemeinen kognitiven Fähigkeiten nicht nur von den Genen selbst, sondern auch



## Einleitung

von deren Epistase (Gen- Interaktion) abhängt, was als Emergenesis bezeichnet wird. Das bedeutet, dass die Vererbung nicht nur auf der Summe einzelner Gene, sondern auch auf deren Interaktion beruht (Lykken et al., 1992). Andererseits könnte g auch das Zusammenwirken einer kleinen Anzahl von genetischen Merkmalen, die offensichtlich verschiedene Fähigkeiten beeinflussen, widerspiegeln (Plomin, 2001). Viele Aspekte kognitiver Fähigkeiten hängen beispielsweise davon ab, ob Begriffe im Gedächtnis behalten und verarbeitet werden können und ob eine Aufgabe mit ungeteilter Aufmerksamkeit bearbeitet werden kann. Somit könnte g die Zusammenarbeit einer kleinen Anzahl von Genen, die wichtig für das Arbeitsgedächtnis und die Aufmerksamkeit sind, repräsentieren (Duncan et al., 2000; Swan und Carmelli, 2002).

Diese unterschiedlichen Ansichten über die Genetik der Kognition haben die Schlussfolgerung gemeinsam, dass der g- Faktor höchstwahrscheinlich nicht von einem einzigen Gen kontrolliert wird.

### **1.2.2 Kopplungs- und Assoziationsstudien**

Bis heute werden zu genetischen Untersuchungen der Kognition Zwillingsstudien angewandt, bei denen eineiige und zweieiige Zwillinge verglichen werden, um die Erbllichkeit genetischer Merkmale einzuschätzen. Dieser Ansatz kann zwar die Existenz und das Ausmaß genetischer Einflüsse aufzeigen, jedoch nicht speziell die Gene, die dabei eine Rolle spielen, feststellen. Fortschritte in der Molekulargenetik ermöglichen einen ergänzenden Forschungsansatz zur Identifizierung dieser Gene, in Form von Kopplungs- und Assoziationsstudien.

#### **1.2.2.1 Kopplungsstudien**

In Kopplungsstudien wird bei erstgradigen Verwandten, also entweder zwischen Eltern und ihren Kindern oder zwischen Geschwistern, die Vererbung von ausgewählten Markern untersucht. Diese Marker sind Abschnitte der DNA- Sequenz, die bei verschiedenen Individuen in unterschiedlichen Allelen auftreten. Wenn ein Marker keinen Bezug zu dem untersuchten Merkmal aufweist, sind ein Elternteil und ein Kind unter der Annahme einer zufälligen Vererbung in 50 Prozent aller

## Einleitung

untersuchten Fälle hinsichtlich ihres jeweiligen Allels dieses Markers identisch (konkordant). Je dichter sich ein Marker an einem Gen befindet, welches das untersuchte Merkmal beeinflusst, desto mehr weicht die Häufigkeit von konkordanten Eltern- Kind- Kombinationen von der aus einer zufälligen Vererbung resultierenden Wahrscheinlichkeit von 50 Prozent ab. Dies wird als *transmission disequilibrium* (Vererbungsungleichgewicht) bezeichnet (Camp und Cox, 2002; Paterson, 1995; Weller, 2001).

### 1.2.2.2 Assoziationsstudien

In Assoziationsstudien werden bei allen Individuen einer Studiengruppe für jeden Marker die entsprechenden Allele bestimmt. Unter der Annahme, dass ein bestimmter Marker in keiner Beziehung zum untersuchten Merkmal steht, wird von einer vergleichbaren Verteilung der Allele in allen Bereichen der Merkmalsausprägung ausgegangen. Die Häufigkeiten der einzelnen Allele eines Markers unterscheiden sich in diesem Fall also nicht zwischen Individuengruppen mit Unterschieden in der Merkmalsausprägung. Eine zu- oder abnehmende Häufigkeit von bestimmten Allelen eines Markers mit zu- oder abnehmender Ausprägung des untersuchten Merkmals oder eine anderweitig markant unterschiedliche Allelverteilung eines Markers in verschiedenen Bereichen der Merkmalsausprägung ist hingegen ein Hinweis auf eine Assoziation dieses Markers zum untersuchten Merkmal. Das hat zur Folge, dass die Allelverteilung dieses Markers nicht mehr zufällig verteilt ist, sondern mit der Merkmalsausprägung assoziiert ist.

Analog zum beschriebenen Ansatz werden meistens zwei Studiengruppen untersucht, die sich in ihrer Merkmalsausprägung markant unterscheiden, beispielsweise eine Gruppe von Patienten mit einer bestimmten Erkrankung und eine weitere Gruppe von gesunden Probanden. Marker mit ausgeprägt unterschiedlicher Allelverteilung zwischen beiden Gruppen weisen auf eine Assoziation zum untersuchten Merkmal hin. Die beiden Studiengruppen sollten sich allerdings mit Ausnahme des zu untersuchenden Merkmals hinsichtlich ihres Phänotyps und ihres Genotyps möglichst ähnlich sein (Camp und Cox, 2002; Mackay, 2001).

Am häufigsten werden Assoziationsstudien dazu verwendet, um beteiligte Gene von Krankheiten zu identifizieren, sie können aber auch angewandt werden, um bei gesunden Probanden spezifische Gene mit den Leistungen in kognitiven Tests zu

vergleichen (Plomin und Crabbe, 2000). Mithilfe dieser Methode wurden spezifische Gene entdeckt, die mit den Ergebnissen in kognitiven Tests zusammenhängen. Eine Voraussetzung für die Durchführung von Allel-Assoziationsstudien ist die Identifikation von Kandidatengenen. Inzwischen gibt es genomweite Assoziationsstudien, die es erlauben, in einem Ansatz bis zu 500.000 Single Nucleotide Polymorphismen pro Person zu bestimmen und so zur Identifizierung neuer Gene führen und somit nicht mehr auf bekannte Kandidatengene angewiesen sind.

### 1.2.3 Genetische Polymorphismen

Mehr als 99 Prozent der DNA-Sequenz des menschlichen Genoms ist bei allen Menschen gleich und deswegen für die Erforschung individueller Unterschiede bei der Kognition wahrscheinlich irrelevant. Die beträchtliche Minderheit von Basenpaaren der DNA tritt in verschiedenen Varianten (Allelen) auf. Allelvarianten entstehen, wenn geringfügige Unterschiede in der Abfolge der Nukleinsäuren, die ein Gen ausmachen, auftreten. Meist wird eine Nukleinsäure durch eine andere ersetzt. Führt ein solcher Austausch zusätzlich zum Austausch einer Aminosäure kann das von diesem Gen encodierte Protein verändert werden. Solche Varianten, so genannte Einzelnukleotidpolymorphismen (*engl. single nucleotide polymorphisms*“, *SNPs*), treten ungefähr einmal pro 1000 Basenpaaren auf. Man nimmt an, dass es ca. 1,8 Millionen SNPs gibt, doch nur 5 bis 10 Prozent davon sind vermutlich mit Krankheiten assoziiert (Plomin et al., 2001).

Die neurochemischen Vorgänge von neuronalen Netzen des Gehirns, die hauptsächlich der Kognition dienen, werden von einigen Studien untersucht (Everitt und Robbins, 1997; Goldmann- Rakic, 1998). Durch elektrophysiologische Studien an Tieren und pharmakologische und bildgebende Studien gibt es immer mehr Hinweise darauf, dass für die Aufmerksamkeit v.a. cholinerg- innervierte Netzwerke des posterioren Gehirnteils (Davidson und Marrocco, 2000; Everitt und Robbins, 1997; Gallagher und Colombo, 1995; Voytko, 1996; Voytko et al., 1994) und dopaminerg- innervierte Netzwerke des Präfrontalgehirns (Abi- Dargham et al., 2002; Seamans et al., 1998; Wagner et al., 2001) von Bedeutung sind. Des Weiteren scheint die Kognition z.B. mit dem Vorhandensein von serotonergen Neuronen

## Einleitung

zusammenzuhängen. So zeigten einige Studien, dass bei der Alzheimer Demenz die Zahl der serotonergen Neuronen im Nucleus Raphe dorsalis, Raphe obscurus und Nucleus pallidus vermindert ist (Garcia- Alloza et al., 2004; Kovacs et al., 2003; Procter et al., 1999; Tohgi et al., 1992).

Werden also die Gene und deren Proteine, die bestimmte neurochemische Vorgänge beeinflussen, erforscht, dann können Verbindungen zwischen Genen und verschiedenen Aspekten der Kognition festgestellt werden. Proteine, die von bestimmten Genen enkodiert werden, können die kognitiven Fähigkeiten durch verschiedene Wirkungen beeinflussen, wie durch die Veränderung der Rezeptoren, der neuronalen Übertragung und der Neuroprotektion (Abbildung 3).

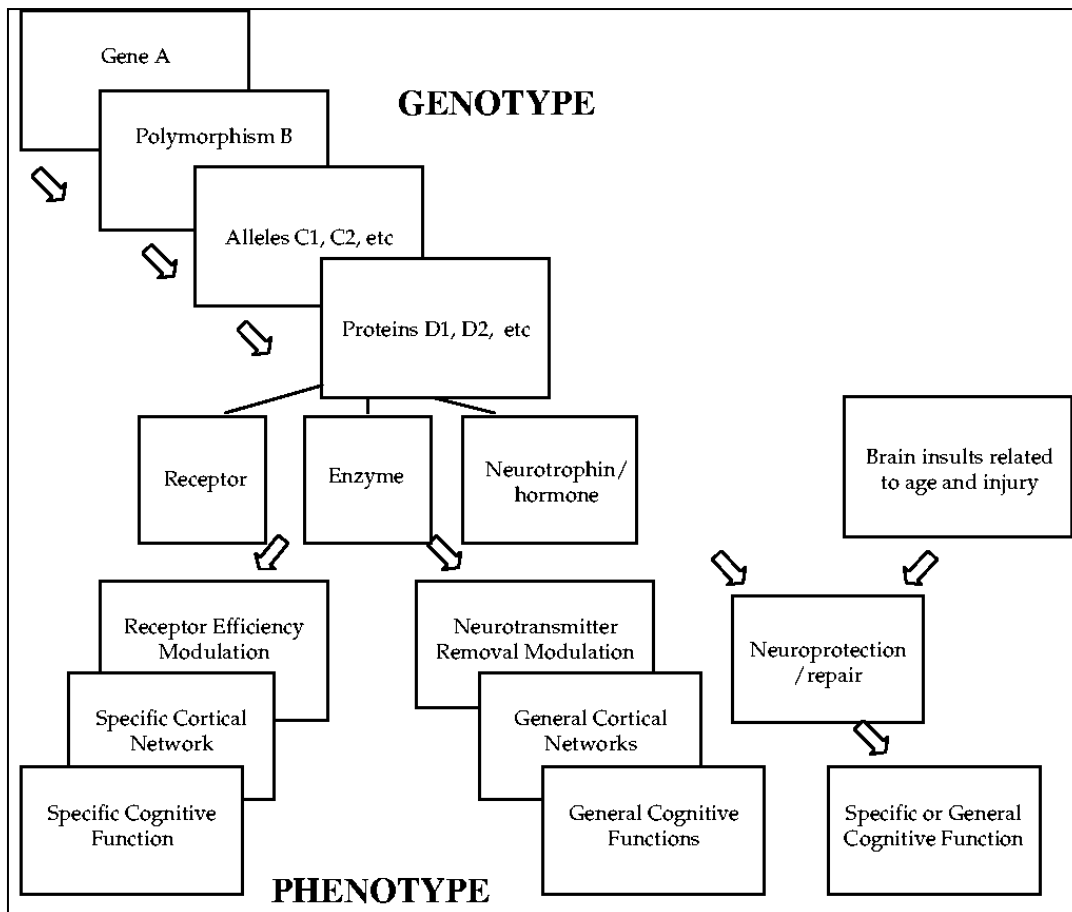


Abbildung 3: Verbindungen zwischen einem hypothetischen Gen mit einem für die Kognition relevanten Polymorphismus und die Auswirkung auf die Kognition (dargestellt sind die möglichen Zwischenschritte vom Genotyp zum Phänotyp) (Abbildung modifiziert nach Greenwood P.M. und Parasuraman R., 2003)

## **1.3 Schizophrenie**

### **1.3.1 Symptome der Schizophrenie**

Schizophrenie ist die häufigste und vielleicht bekannteste psychotische Störung. Verwandte Störungen wie die schizophreniforme Psychose, die schizoaffektive Störung, die wahnhaft und die kurzzeitige psychotische Störung werden aufgrund der Art und Dauer ihrer psychotischen Symptome diagnostisch von der Schizophrenie unterschieden (Hirsch und Weinberger, 1995; McKenna, 1997). Patienten mit manischer oder chronisch unipolarer Depression können ebenfalls psychotische Symptome, wie Halluzinationen und Wahnvorstellungen, aufweisen (Goodwin und Jamison, 1992; Sands und Harrow, 1994). In Klinik und Forschung werden der Schizophrenie einvernehmlich anerkannte Hauptsymptome zugeordnet (Tabelle 1). Obwohl manche dieser Symptome auch bei anderen psychiatrischen Störungen auftreten können, ist man sich darüber einig, dass die Symptome der Schizophrenie eine bestimmte Intensität und ein typisches Muster aufweisen.

*Tabelle 1: Hauptsymptome der Schizophrenie nach DSM- IV*

<p><b>Akustische Halluzinationen:</b> Trugwahrnehmungen, häufig in Form von Geräuschen oder Stimmen, die miteinander in der dritten Person über die Betroffenen sprechen oder ihre Gedanken und Handlungen kommentieren.</p>
<p><b>Kontrollwahn:</b> Die Betroffenen haben das Gefühl, von einer äußeren Instanz oder Kraft kontrolliert zu werden. Manchmal sind sie sogar davon überzeugt, dass diese Kraft (z.B. in Form von bösen Geistern, Röntgenstrahlen oder implantierten Empfängern) in ihren Körper eingedrungen ist.</p>
<p><b>Wahnvorstellungen:</b> Fehlerhafte Urteile und Überzeugungen, die viele verschiedene Formen annehmen können (z.B. Verfolgungswahn, Größenwahn, Beziehungswahn). Beim Beziehungswahn sind die Betroffenen davon überzeugt, dass sich das Verhalten und die Bemerkungen anderer Menschen (z.B. auf der Straße, im Fernsehen, im Radio) auf sie beziehen.</p>
<p><b>Denkstörungen:</b> Die Betroffenen haben das Gefühl, dass fremde Gedanken in ihre eigene Gedankenwelt eindringen (Gedankeneingebung) oder dass ihnen eigene Gedanken durch eine äußere Macht entzogen werden (Gedankenentzug). In manchen Fällen glauben die Betroffenen auch, dass ihre Gedanken anderen unmittelbar mitgeteilt werden, oft sogar über längere Entfernungen (Gedankenausbreitung).</p>
<p><b>Affektive Verflachung und Willensschwäche:</b> Die Emotionen von Personen mit Schizophrenie wirken abgestumpft und indifferent. Oft werden sie als „flach“ beschrieben. Ein Verlust von Eigeninitiative und Energie ist häufig. Weil sie auf eine Verminderung oder den Verlust normaler Funktionen hindeuten, werden diese Symptome meist als „negative Symptome“ bezeichnet.</p>

### **1.3.2 Klassifikation und diagnostische Kriterien der Schizophrenie**

Bei der Schizophrenie kann zwischen positiven und negativen Symptomen unterschieden werden (Andreasen und Olsen, 1982; Crow, 1985). Positive Symptome werden als Vergrößerung des Verhaltensrepertoires einer Person begriffen (z.B. Halluzinationen, Wahnvorstellungen, Sprachschöpfungen). Umgekehrt werden all die Symptome als negativ bezeichnet, die das normale Verhaltensrepertoire verkleinern (z.B. sozialer Rückzug, Apathie, Sprachverarmung).

## Einleitung

Heute werden zur Diagnose und Einordnung der Schizophrenie vorwiegend zwei Klassifikationssysteme verwendet: Die *International Classification of Diseases* (ICD-10, 1992) und das *Diagnostic and Statistical Manual* (DSM- IV, 1994) (Tabelle 2).

*Tabelle 2: Diagnostische Kriterien für Schizophrenie nach dem DSM- IV (gekürzt)*

<b>Charakteristische Symptome:</b> Wahn, Halluzinationen, desorganisierte Sprechweise (z.B. häufiges Entgleisen oder Zerfahrenheit), grob desorganisiertes oder katatonisches Verhalten, negative Symptome (z.B. flacher Affekt, Alogie, Willensschwäche).
<b>Soziale oder berufliche Leistungseinbußen:</b> Funktionsbereiche wie Arbeit, zwischenmenschliche Beziehungen oder Selbstfürsorge sind deutlich unterhalb des Niveaus, das vor der Störung erreicht wurde.
<b>Dauer:</b> Zeichen des Störungsbildes halten für mindestens 6 Monate an.
<b>Ausschluss einer schizoaffektiven und affektiven Störung</b>
<b>Ausschluss von Substanz Einfluss oder medizinischem Krankheitsfaktor:</b> Das Störungsbild darf nicht durch die direkte körperliche Wirkung einer Substanz (z.B. Droge, Medikament) oder durch einen somatischen Krankheitsfaktor bedingt sein.

### 1.3.3 Epidemiologie der Schizophrenie

Die Angaben über die Epidemiologie der Schizophrenie variieren je nach Studie stark. Neueren Ergebnissen zufolge liegt die Prävalenz zwischen 0,14% und 0,46%. Die Inzidenz liegt weltweit zwischen 0,016% und 0,042% (Jablensky, 2000). Das Morbiditätsrisiko liegt bei etwa 0,01% pro Jahr (Häfner, 2000).

Der Erkrankungsgipfel liegt zwischen dem 25. und 35. Lebensjahr. Frauen erkranken im Schnitt etwa drei bis vier Jahre später als Männer. Im Gegensatz zu Männern gibt es bei Frauen einen zweiten Erkrankungsgipfel zwischen dem 40. und 45. Lebensjahr. 90% der Männer erkranken vor dem 30. Lebensjahr, während dies bei Frauen nur bei 66% der Fall ist. Die Inzidenz bei Männern und Frauen ist jedoch nahezu identisch (Häfner und an der Heiden, 1997). Insgesamt liegt der Erkrankungsbeginn zwischen dem 15. und 40. Lebensjahr. Der tatsächliche Beginn der Krankheit ist jedoch aufgrund des schleichenden Eintritts schwer nachvollziehbar (Häfner, 2000).

Auffallend ist, dass die Schizophrenie gehäuft in Großstädten auftritt und 45% der schizophrenen Patienten den unteren sozialen Schichten angehören. Zur Erklärung dieses Phänomens lässt sich die so genannte Drifthythese heranziehen, nach der Menschen, die im jungen Alter an Schizophrenie erkranken, sozial stagnieren und in höherem Alter erkrankte Schizophrene aufgrund ihrer Krankheit einen beruflichen und sozialen Abstieg durchlaufen und daher vermehrt in sozial schwachen Schichten zu finden sind (Häfner und an der Heiden, 2000).

Der Anteil schizophrener Patienten in psychiatrischen Kliniken beträgt ca. 30%. Bei niedergelassenen Psychiatern machen Schizophrenieerkrankte etwa 10% der Patienten aus. Die Schizophrenie ist eine psychische Erkrankung, die große Beeinträchtigungen im täglichen Leben mit sich bringt und eine intensive und teure Therapie erfordert (Rössler et al., 1998).

### **1.3.4 Verlauf der Schizophrenie**

Der Krankheitsverlauf der Schizophrenie ist grundsätzlich heterogen. Eine große Bandbreite verschiedener Entwicklungen ist möglich. In einer Langzeitstudie über Menschen mit Schizophrenie zeigten sich folgende Verlaufsmuster (Shepherd et al., 1989): Für eine Minderheit (16%) blieb es bei einer einzigen Episode ohne weitere Beeinträchtigungen. Bei anderen (41%) kam es zu mehreren Episoden, nach denen sich die Symptome entweder ganz zurückbildeten (32%) oder stark abgeschwächt bzw. in Form sozialer Beeinträchtigungen weiter bestanden (9%). Bei 42% der Patienten nahmen die Beeinträchtigungen mit jeder neuen Krankheitsepisode zu. Allerdings gab es in anderen Studien (Bleuler, 1978; Carpenter und Strauss, 1991) Hinweise darauf, dass es auch bei Menschen mit zunächst ungünstigem Krankheitsverlauf später noch zu Verbesserungen kommen kann.

### **1.3.5 Ätiologie der Schizophrenie**

Ergebnisse aus Familien-, Zwillings- und Adoptionsstudien belegen die Annahme einer genetischen Grundlage der schizophrenen Erkrankung (Kendler und Diehl, 1993; McGuffin et al., 1995; Portin und Alanen, 1997). Das Erkrankungsrisiko für Schizophrenie ist in betroffenen Familien deutlich höher als in der



## Einleitung

Durchschnittsbevölkerung und nimmt mit steigendem Verwandtschaftsgrad zu einem Erkrankten zu (Kendler und Gardner, 1997). Bei Verwandten ersten Grades ist das Risiko zehnfach erhöht und liegt bei einer Größenordnung von ca. 12%, bei Angehörigen zweiten Grades bei 5%. Sind beide Elternteile erkrankt, steigt das Erkrankungsrisiko für die Kinder auf 40%. Diese Befunde machen die starke Bedeutung von genetischen Faktoren deutlich (Cannon et al., 1998; Kety, 1987; Tsuang et al., 1991). Die Annahme einer genetischen Suszeptibilität für die Schizophrenie wird weiterhin durch Befunde aus Zwillingsstudien gestützt, die einen Vergleich der Konkordanzraten eineiiger und zweieiiger Zwillinge liefern. Sie zeigen, dass das Erkrankungsrisiko bei eineiigen Zwillingen wesentlich höher ist als bei zweieiigen Zwillingen oder normalen Geschwistern. So liegt die Konkordanzrate bei eineiigen Zwillingen bei etwa 46%, während sie bei zweieiigen mit 14% nicht höher ist als bei normalen Geschwistern (Sullivan et al., 2003). Adoptionsstudien zeigen ebenfalls den starken Einfluss der genetischen Disposition (Kendler et al., 1994; Kety et al., 1994). Das Risiko, an Schizophrenie zu erkranken, ist für adoptierte Kinder, die von schizophrenen Eltern stammen, größer als für adoptierte Kinder, die bei schizophrenen Adoptiveltern aufgewachsen sind. Aufgrund dieser Befunde wird die Schizophrenie zu den genetisch komplexen Erkrankungen gerechnet, die einem polygenen Erbgang folgen (Harrison und Owen, 2003; Maier et al., 1999; Straub et al., 1998).

Die Konkordanzrate eineiiger Zwillinge von 46% zeigt, dass die genetische Disposition keinen determinierenden Charakter hat und lediglich eine von mehreren Ursachen zur Entstehung einer schizophrenen Erkrankung ist. Auf der Grundlage der derzeitigen Befundlage wird daher das Vulnerabilitäts- Stress- Modell diskutiert, welches für die Entstehung der Schizophrenie neben einer genetischen Prädisposition andere nicht- genetische Faktoren postuliert (Das et al., 1997; Nuechterlein et al., 1994). Zu den Risikofaktoren, die im Rahmen des Vulnerabilitäts- Stress- Modells neben einer genetischen Disposition in einen kausalen Zusammenhang mit der Entstehung der Schizophrenie gebracht werden, gehören verschiedene biologische, psychologische und soziale Komponenten. Bei den biologischen Belastungsfaktoren werden in erster Linie prä- und perinatale Schädigungen diskutiert (Brown und Susser, 1996). Zu den psychosozialen Faktoren gehören kritische Lebensereignisse und so genannte *High- expressed- emotions-*

Familien, die durch Überprotektion und übermäßig kritische Emotionalität charakterisiert sind (King, 2000; Möller, 2003).

### **1.3.6 Neurochemische Vorgänge bei Schizophrenie**

In der Schizophrenieforschung werden mehreren Transmittersystemen eine Beteiligung an dem Krankheitsbild zugesprochen, wie dem Dopamin- (Carlsson, 1987), dem Serotonin- (Wooley und Shaw, 1954), dem Glutamat- (Carlsson, 1999; Harrison, 1999) und dem Gamma- Amino- Buttersäure- (GABA-) System (Mizukami et al., 2000; Reynolds et al., 2001).

#### **1.3.6.1 Dopamin bei Schizophrenie**

Die Dopaminhypothese besagt, dass prä- und postsynaptische Regulationsstörungen des Dopaminstoffwechsels mit daraus resultierender dopaminerger Überaktivität in limbischen Hirnregionen und im Frontalhirn zur Entstehung der Schizophrenie beitragen (Carlsson, 1987). Für die Dopaminhypothese spricht, dass die bei Schizophrenie eingesetzten typischen Neuroleptika (z.B. Haloperidol, Flupentixol), die antipsychotisch wirksam sind und so der Positiv- Symptomatik der Schizophrenie entgegenwirken, Antagonisten des Dopamins an D2- Rezeptoren sind (Reynolds, 2002). Auch die atypischen Neuroleptika (z.B. Clozapin, Olanzapin) wirken an D2- und D4- Rezeptoren Dopamin- antagonistisch und üben zusätzlich eine antagonistische Wirkung auf 5-HT<sub>2A</sub>- (Serotonin-) Rezeptoren aus, was mit einer verbesserten Wirksamkeit auf die Negativ- Symptome der Schizophrenie verbunden ist (Karow und Lang- Roth, 2004). Ferner konnte die Rolle des Dopamins bei der Pathogenese der Schizophrenie durch Studien untermauert werden, die zeigen, dass eine Erhöhung der Dopaminausschüttung im Gehirn durch beispielsweise Amphetamine eine Psychose auslösen kann (Breier et al., 1997; Seeman et al., 2005). Auch Studien, die einen gesteigerten Dopamingehalt und eine erhöhte Dichte von D2- Rezeptoren im mesolimbischen System schizophrener Patienten feststellen konnten, bestätigen die Dopaminhypothese (Bai et al., 2004; Seeman et al., 2006).

### 1.3.6.2 Serotonin bei Schizophrenie

Die psychedelische Substanz LSD (Lysergsäurediäthylamid) kann einen Psychose-ähnlichen Zustand mit optischen, sensorischen und auditiven Halluzinationen, die den Positiv-Symptomen der Schizophrenie ähneln, auslösen. Im Jahre 1954 stellten Wooley und Shaw die Hypothese auf, dass - basierend auf den ähnlichen chemischen Strukturen von LSD (Lysergsäurediethylamid) und Serotonin - das serotonerge System bei Schizophrenie verändert ist, da LSD bei gesunden Individuen ähnliche Symptome wie bei Schizophrenie hervorruft (Wooley und Shaw, 1954). Des Weiteren vermuteten Wooley und Shaw sowie Gaddum und Hameed unabhängig voneinander, dass Medikamente, die in das serotonerge System eingreifen, bei der Behandlung von Schizophrenie hilfreich sein könnten (Gaddum und Hameed, 1954; Wooley und Shaw, 1954). Da LSD sowohl agonistisch an D2-Rezeptoren des dopaminergen Systems wirkt, als auch als Partialagonist mit hoher Affinität an die 5-HT<sub>2A</sub>- Rezeptoren des serotonergen Systems bindet, wurde die Hypothese aufgestellt, dass das serotonerge System, vor allem der 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptor, bei der Pathogenese der Schizophrenie eine wichtige Rolle spielt (Wooley und Shaw, 1954). Als bekannt wurde, dass LSD die psychotischen Symptome durch seine agonistische Wirkung am 5-HT<sub>2A</sub>- Rezeptor hervorruft (Glennon et al., 1984), entstand die Idee, dass serotonerge Rezeptoren potentielle Ziele für antipsychotische Medikamente darstellen könnten (Roth et al., 1999). Diese Vorstellung wurde durch die Entdeckungen gestützt, dass Clozapin, ein atypisches Neuroleptikum, ein Serotoninantagonist ist (Fink et al., 1984) und auf Dauer die Dichte der 5-HT<sub>2A</sub>- Rezeptoren im Gehirn vermindert (Reynolds et al., 1983; Willins et al., 1999). Atypische Neuroleptika (z.B. Clozapin) antagonisieren neben den D2- und D4- Rezeptoren auch die 5-HT<sub>2A</sub>- Rezeptoren. Die Wirksamkeit der atypischen Neuroleptika bei der Negativ- Symptomatik der Schizophrenie wird ihrer Wirkung an den 5-HT<sub>2A</sub>- Rezeptoren zugesprochen (Harrison und Burnet, 1997). Eine Studie konnte zeigen, dass ein Polymorphismus des 5-HT<sub>2A</sub>- Rezeptorgens (T102C) die Wirksamkeit von Clozapin bei schizophrenen Patienten beeinflussen kann (Arranz et al., 1998): 102T/T- Homozygote und 102T/C- Heterozygote sprachen auf das Medikament besser an als 102C/C- Homozygote.

## Einleitung

Neben den neuropharmakologischen Daten erbrachten Studien, die *postmortem* Gewebe des ZNS untersuchten, Hinweise darauf, dass das 5-HT<sub>2A</sub>- System bei der Pathologie der Schizophrenie involviert ist (Burnet et al., 1996; Joyce et al., 1993; Scarr et al., 2004). Die Dichte der 5-HT<sub>2A</sub>- Rezeptoren in postmortem hippocampalen Gewebe von Probanden mit und ohne Schizophrenie wurde durch den spezifischen Radioliganden (3H)- Ketanserin gemessen (Burnet et al., 1996; Joyce et al., 1993; Scarr et al., 2004). Scarr et al. zeigten eine signifikante Reduktion der Dichte der 5-HT<sub>2A</sub>- Rezeptoren im Striatum und Subiculum im *postmortem* hippocampalen Gewebe von Schizophrenen im Vergleich zu Gesunden (Scarr et al., 2004). Burnet et al. wiesen eine Reduktion von 5-HT<sub>2A</sub>- Rezeptoren im Hippocampus von Schizophrenen im Parahippocampus nach (Burnet et al., 1996), wohingegen Joyce et al. einen Anstieg der Dichte von 5-HT<sub>2A</sub>- Rezeptoren im postmortem Hippocampus von Schizophrenen im Striatum und im Gyrus dentatus nachwiesen (Joyce et al., 1993).

Bis zum jetzigen Zeitpunkt ist es noch nicht gelungen, die genauen Konsequenzen einer veränderten Dichte von 5-HT<sub>2A</sub>- Rezeptoren im Hippocampus von Schizophrenen auszumachen. Höchst wahrscheinlich ist, dass hippocampale 5-HT<sub>2A</sub>- Rezeptoren in Gedächtnisprozesse involviert sind, indem sie die Acetylcholinausschüttung im Hippocampus modulieren (Aghajanian und Marek, 1999; Österlund et al., 1999; Shirazi- Southall et al., 2002). Da zu dem Spektrum der schizophrenen Erkrankung sowohl Halluzinationen (Rosen et al., 1984) und affektive Störungen (Escamilla, 2001) als auch eine defizitäre Kognition (Elvevag und Goldberg, 2000) gehören, scheint eine logische Schlussfolgerung zu sein, dass Veränderungen von hippocampalen 5-HT<sub>2A</sub>- Rezeptoren zu diesen Komponenten der schizophrenen Erkrankung beitragen (Scarr et al., 2004).

Hypothesen, die eine Beteiligung von Serotonin an der Schizophrenie postulieren, machen zudem Änderungen in der unterstützenden Rolle von Serotonin bei der neurologischen Entwicklung, eine verminderte 5-HT<sub>2A</sub>- Rezeptor- vermittelte Aktivierung des präfrontalen Kortex sowie eine gestörte Interaktion zwischen Serotonin und Dopamin für das Auftreten der Erkrankung verantwortlich (Kapur und Remington, 1996).

## 1.4 Das serotonerge System

### 1.4.1 Serotonin

Serotonin (5-Hydroxytryptamin, 5-HT) ist in viele physiologische Prozesse einbezogen und hat einen breit gefächerten Aufgabenbereich. Es kommt sowohl in den enterochromaffinen Zellen des Gastrointestinaltraktes als auch im enterischen Nervensystem vor und kann so die Verdauung steuern. Es wirkt auf das Herz, Gefäßmuskelzellen und Blutplättchen und beeinflusst so die Homöostase des Blutes und des Kreislaufs (Forth et al., 2004). Im Gehirn spielt das serotonerge System eine zentrale Rolle bei der Regulation von kognitiven, emotionalen und neuroendokrinen Prozessen und ist damit an einer Vielzahl verhaltensrelevanter Funktionen beteiligt. Deshalb sind Dysfunktionen der serotonergen Signalübertragung sowohl mit neuropsychiatrischen Erkrankungen als auch mit Veränderungen im emotionalen Erleben und kognitiven Beeinträchtigungen assoziiert. Serotonin ist an der Regulation der Stimmung, der Entstehung von Angst und Aggression, der Regulation des Ess- und Sexualverhaltens und an der Steuerung der zirkadianen Rhythmik und des Schlafes beteiligt (Castell et al., 1999; Huether, 1997; Krakowski, 2003). Bei der Verarbeitung von Schmerzreizen und Stress sowie bei motorischen Aktivitäten spielt das serotonerge System ebenfalls eine wichtige Rolle (Park et al., 1994). Außerdem ist Serotonin mit kognitiven Leistungen wie Lernen, Gedächtnisbildung, exekutiven Funktionen und Aufmerksamkeitsprozessen assoziiert (Park et al., 1994).

Das serotonerge System ist durch eine breite anatomische Verteilung innerhalb des zentralen Nervensystems gekennzeichnet. Serotonin zeigt sehr unterschiedliche Wirkungsweisen, bedingt durch verschiedene Rezeptortypen und den daraus resultierenden unterschiedlichen Wirkungsmechanismen. So kann Serotonin sowohl prä- als auch postsynaptisch mit Rezeptoren interagieren und je nach Rezeptorsubtyp eine exzitatorische oder inhibitorische Wirkung entfalten. Serotonin übt seine Wirkung hauptsächlich über die Modulation von dopaminergen, cholinergen und GABAergen Neuronen aus (Huether und Rütger, 2000).

## 1.4.2 Serotoninmetabolismus

Serotonin ist ein Neurotransmitter, der zur Gruppe der Monoamine gehört. Er kann die Blut- Hirn- Schranke nicht überwinden und muss deswegen aus seiner Vorläufersubstanz, der Aminosäure Tryptophan, im Gehirn synthetisiert werden. Das Enzym Tryptophanhydroxylase oxidiert Tryptophan zu 5-Hydroxytryptophan (5- HTP). Das Enzym 5-HTP- Decarboxylase entfernt eine Karboxylgruppe, wodurch 5-Hydroxytryptamin (5-HT, Serotonin) entsteht (Abbildung 4).

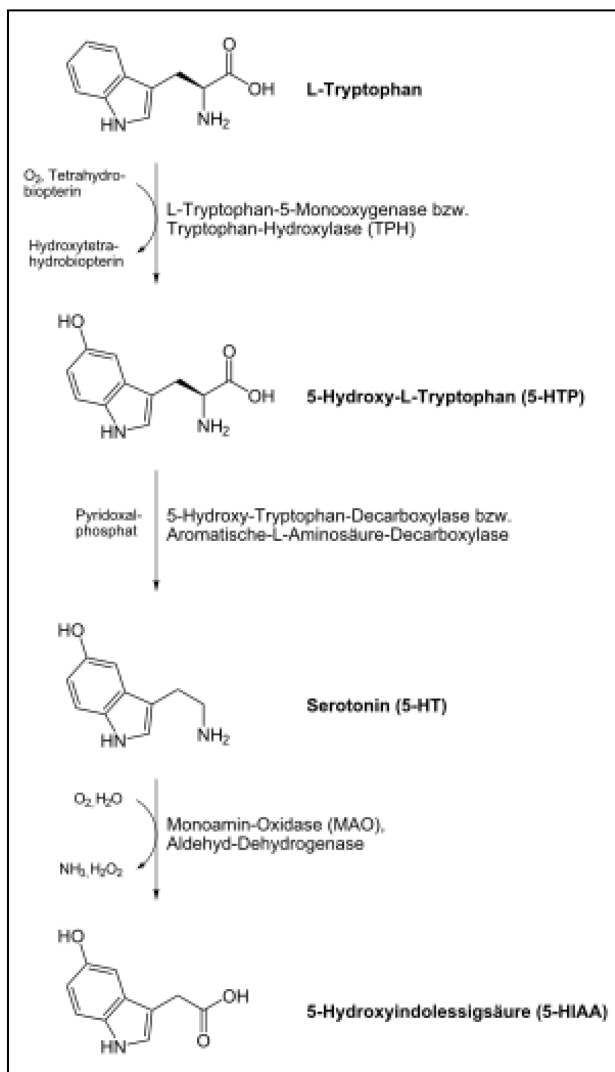


Abbildung 4: Biosynthese und Abbau von Serotonin (5-Hydroxytryptamin) (Abbildung aus Löffler et al., 2007)

## Einleitung

Im Normalfall wird 1% des aufgenommenen Tryptophans in Serotonin umgewandelt. Die Geschwindigkeit der Serotoninsynthese wird durch die Verfügbarkeit von Tryptophan bestimmt. Nahrungsmittel, die viel Tryptophan enthalten (z.B. Schokolade, Tomaten), regen die Serotoninsynthese an. Serotonin-produzierende Zellen nehmen Tryptophan aus dem Blut auf. In das Gehirn gelangt Tryptophan über das gleiche Transportsystem wie verzweigtkettige Aminosäuren (Valin, Leucin, Isoleucin, Phenylalanin, Tyrosin). Im Zytosol von Perikaryen des Gehirns wird Tryptophan zu Serotonin umgewandelt. Daraufhin wird das Serotonin über das Axoplasma zu den Synapsen transportiert und mittels eines Carriers in Speichervesikel aufgenommen. Werden diese Vesikel stimuliert, setzen sie Serotonin in den synaptischen Spalt frei. Aus dem Spalt befördert der Serotonintransporter das Serotonin wieder zurück in die Nervenendigungen, wo es entweder wieder in Vesikel verpackt oder abgebaut wird. Der Abbau von Serotonin erfolgt durch die Monoaminoxidasen A und B (MAO- A und MAO- B) und die Aldehyddehydrogenase- 2 (ALDH- 2), wobei das Hauptabbauprodukt des Serotonins, die 5-Hydroxyindolessigsäure, im Harn ausgeschieden wird (Löffler et al., 2007).

### **1.4.3 Serotonerge Bahnen im Gehirn**

Im Zentralnervensystem befinden sich die Perikaryen serotonerger Neurone überwiegend in den Raphekernen des Hirnstamms. Die Raphekerne liegen im Mesencephalon, in der Pons und der Medulla oblongata. Ihre Dendriten und Axone projizieren in das gesamte ZNS (Abbildung 5). Zwei Projektionen haben ihren Ursprung in den dorsalen und medialen Raphekernen und projizieren vorwiegend in den zerebralen Kortex. Ferner innerviert der dorsale Teil die Basalganglien und der mediale Teil den Gyrus dentatus, der einen Teil des Hippocampus bildet (Carlson, 2001). Ebenso projizieren die Raphekerne in das Vorderhorn des Rückenmarks, wo sie Synapsen mit den Motoneuronen bilden, sowie in das Hinterhorn. Serotonin wird auch im Bulbus olfactorius, im Tegmentum des Mesencephalon und im Diencephalon, besonders in der Hypophyse, synthetisiert (Löffler und Petrides, 2007).

## Einleitung

Serotonin interagiert eng mit anderen Neurotransmittersystemen, vor allem dem dopaminergen, cholinergen und GABAergen System. Für Lern- und Gedächtnisleistungen ist das funktionelle Zusammenwirken von serotonerger und cholinergem System von großer Bedeutung. Serotonin trägt zur Regulation der cholinergen Bahnen vom medialen Septum zum Hippocampus und vom Nucleus basalis magnocellularis zum Kortex und zu den Amygdala bei (Buhot et al., 2000; Cassel und Jeltsch, 1995; Steckler und Sahgal, 1995).

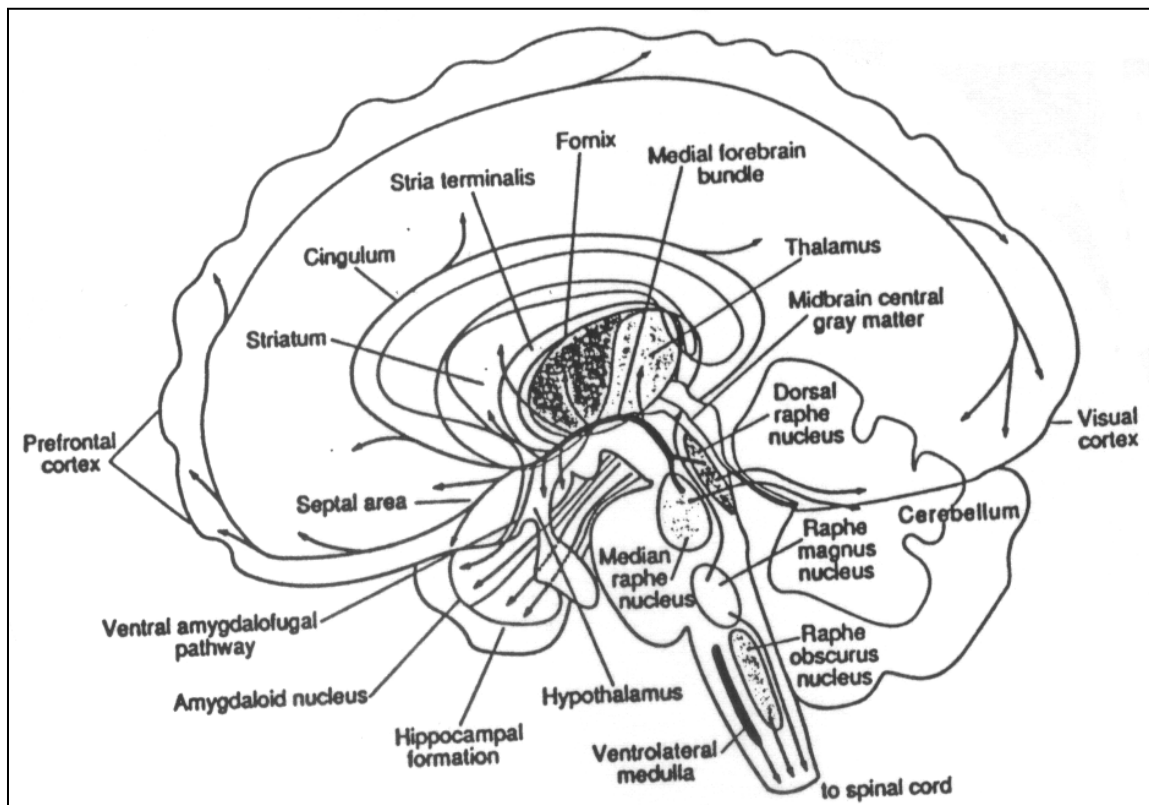


Abbildung 5: Serotonerge Bahnen im Zentralnervensystem (Abbildung aus Törk, 1990)

Die zentralen serotonergen Neurone sind an der Regulation des Schlaf- Wach-Rhythmus, der Schmerz Wahrnehmung, der Nahrungsaufnahme, des Appetits und der Körpertemperatur beteiligt (Löffler und Petrides, 2007). Ferner beeinflussen sie Emotionen wie Aggression, Erinnerung und Angst und tragen zur Steuerung der Extrapyramidalmotorik bei (Löffler und Petrides, 2007). Von besonderer Bedeutung ist das serotonerge System für die zentrale Regulation der Stimmung. Es wird durch einige psychedelische Substanzen („Glückspillen“, z.B. Ecstasy und LSD) aktiviert



## Einleitung

(Huether und Rüter, 2000). Neben einer Fehlfunktion von zerebralen noradrenergen Neuronen wird seit langem auch eine Fehlfunktion des serotonergen Systems bei der Depression postuliert (Meyerhof et al., 1993). Außerdem scheint Serotonin eine Rolle bei der Pathogenese von Morbus Alzheimer, Schizophrenie, Essstörungen, Drogenmissbrauch, Migräne und Epilepsie zu spielen (Nitsch et al., 1996; Poblete und Azmitia, 1995).

Das serotonerge System hat auch einen großen Einfluss auf die Hypothalamus-Hypophysen- Nebennierenachse. Corticoliberin- Neurone im Nucleus paraventricularis des Hypothalamus sind dicht serotonerg innerviert. Das serotonerge System beeinflusst die Ausschüttung von Adrenocortikotropin (ACTH), Prolaktin, luteinisierendem Hormon (LH), Follikel stimulierendem Hormon (FSH), Wachstumshormon und Thyreoidea- stimulierendem Hormon (TSH) in der Hypophyse (Bernini et al., 1992). In der Epiphyse kann Serotonin zu Melatonin umgewandelt werden. Dazu muss es azetyliert und methyliert werden. Melatonin wirkt auf die Geschlechtshormonausschüttung und auf die Glukokortikoidsynthese. Seine Ausschüttung folgt einem Tag- Nacht- Rhythmus (Forth et al., 2004).

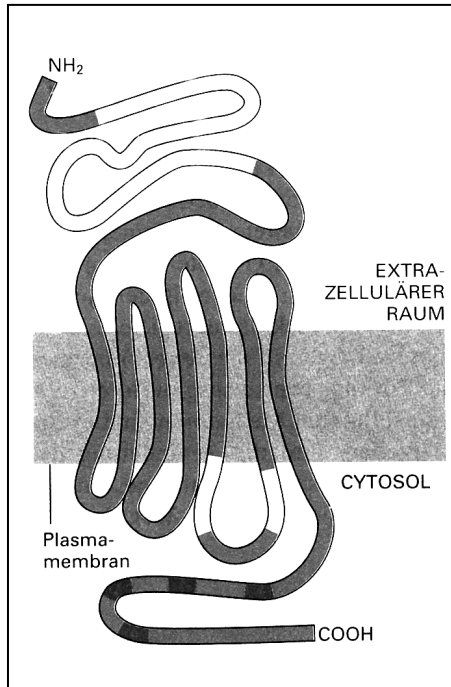
### **1.4.4 Serotoninrezeptortypen**

Bis heute sind mehr als 20 Serotoninrezeptortypen bekannt, die in die Gruppen der 5-HT1- bis 5-HT7- Rezeptortypen eingeteilt werden. Außer dem ionotropen 5-HT3- Rezeptor sind alle 5-HT- Rezeptoren metabotrop (Carlson, 2001; Meneses, 1999).

Metabotrope Rezeptoren sind G- Protein- gekoppelte Rezeptoren in der Zellmembran, die Signale über GTP- bindende Proteine (G- Proteine) in das Zellinnere weiterleiten (Signaltransduktion). Sie bestehen aus Untereinheiten mit sieben die Zellmembran durchspannenden (transmembranären) Helixstrukturen (Abbildung 6). Sie besitzen eine extrazelluläre oder transmembranäre Bindungsdomäne für Agonisten. Das G- Protein bindet an Aminosäuren der zweiten und dritten zellinneren (intrazellulären) Schleife. Die meisten metabotropen Rezeptoren enthalten eine Salzbrücke zwischen einer sauren Aminosäure in der 3. transmembranären Domäne (TMDIII) und einer basischen Aminosäure in der 7. transmembranären Domäne (TMDVII), die bei Rezeptoraktivierung gespalten wird.

## Einleitung

Die extrazelluläre Ligandenbindungsdomäne ist durch eine lange N-terminale Aminosäuresequenz gekennzeichnet (bis zu 2800 Aminosäuren). Der intrazelluläre C-terminale Anteil ist in der Regel sehr kurz.



*Abbildung 6: Schematische Darstellung eines metabotropen Rezeptors: Metabotrope Rezeptoren haben zur Bindung von Liganden große extrazelluläre Bindedomänen, die aus einem Teil (weißer Anteil im extrazellulären Raum) der Polypeptidkette gebildet werden. Anteile der intrazellulären Domäne binden trimere G-Proteine (2 weiße Abschnitte im Zytosol). Zur Desensibilisierung des Rezeptors werden Bereiche des Rezeptors phosphoryliert (4 kleine schwarze Abschnitte nahe des COOH-Endes im Zytosol). (Abbildung aus Reichert, 2000)*

Die Signaltransduktion an metabotropen Rezeptoren findet über eine Aktivierung von G-Proteinen statt. Die Aktivierung des G-Proteins ist ein mehrstufiger Prozess, der die Bindung eines Liganden an den Rezeptor, die Konformationsänderung des Rezeptors sowie die Bindung und Aktivierung eines G-Proteins einschließt. Bindet ein Agonist an den Rezeptor, wird dieser aktiviert und es kommt zu einer Sprengung der Salzbrücke zwischen der 3. und 7. transmembranären Domäne. Der so aktivierte Rezeptor erhält mehr Flexibilität und ändert seine dreidimensionale Struktur. Durch die Änderung der Konformation des Rezeptors findet ein Austausch von GDP (Guanosindiphosphat) gegen GTP (Guanosintriphosphat) am G-Protein statt,

## Einleitung

wodurch die Untereinheiten des Rezeptors aktiviert werden. Die aktivierten Untereinheiten des G- Proteins sind für die Signaltransduktion verantwortlich. Je nach Untereinheit werden weitere zell- oder membranständige Enzyme aktiviert oder deaktiviert. Diese Enzyme sind dann an der Bildung eines *Second Messengers* beteiligt. Beispielsweise aktiviert das Enzym Adenylatzyklase das sekundäre Messengermolekül *cyclisches AMP* (cAMP). Die Wirkung von cAMP beruht hauptsächlich auf der Aktivierung der cAMP- abhängigen Proteinkinase A (PKA), die Phosphatgruppen auf Proteine überträgt. Diese phosphorylierten Proteine können unterschiedliche Funktionen ausüben. Einerseits können sie als aktivierte Enzyme dienen. Ein Beispiel hierfür ist die Zellantwort von Muskelzellen auf Adrenalin, bei der es innerhalb von Sekunden zu einer Glukosefreisetzung aus Glykogen kommt. Andererseits können sie als aktivierte Transkriptionsfaktoren bzw. Genregulatorproteine dienen (Abbildung 7; Gether und Kobilka, 1998; Ji et al., 1998; Tan et al., 2004).

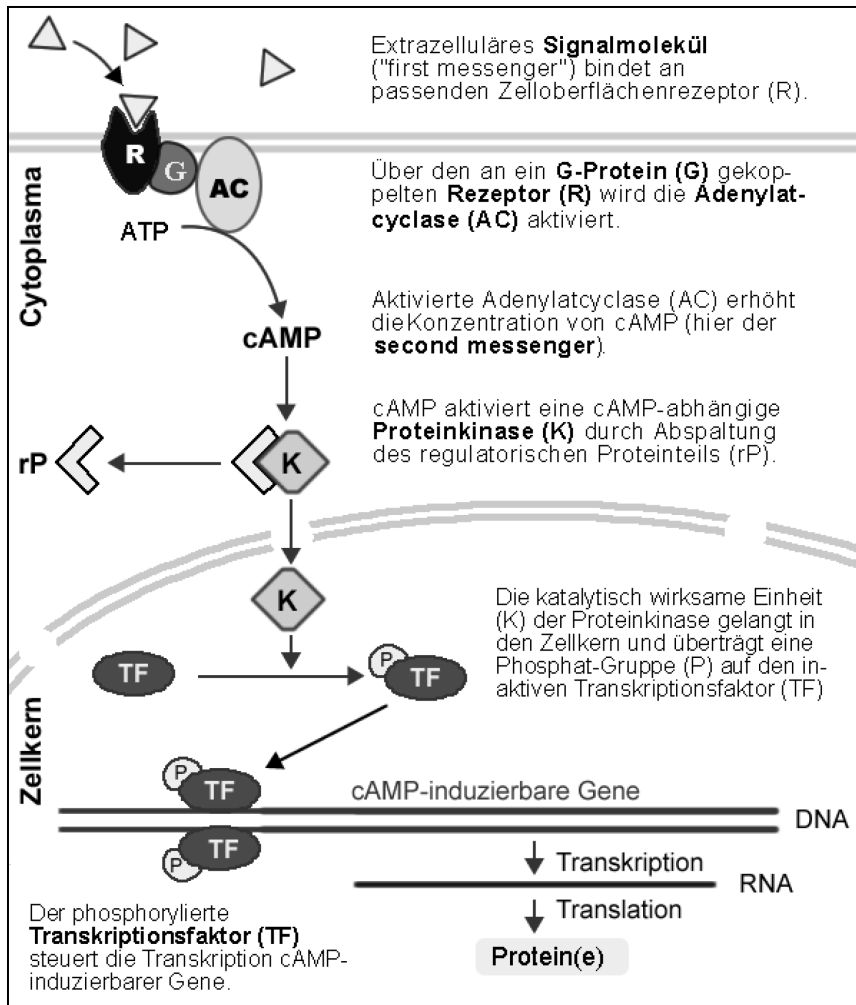


Abbildung 7: Aktivierung der Gentranskription durch cAMP als Second messenger (Abbildung aus Löffler et al., 2007)

## 1.5 Der 5-HT2A- Rezeptor

### 1.5.1 Struktur und Verteilung der 5-HT2A- Rezeptoren

Durch seine Primärstruktur gehört der 5-HT2A- Rezeptor zur Klasse der metabotropen Rezeptoren (Dohlmann et al., 1987; Shih et al., 1991). Bei Stimulation aktiviert der 5-HT2A- Rezeptor über das G- Protein die Phospholipase C und führt zu einer intrazellulären Akkumulation von Inositolphosphaten und Kalzium (Stam et al., 1992).

## Einleitung

Radioligandenstudien mit den 5-HT<sub>2A</sub>- Rezeptorliganden Spiperone, Ketanserin, DOI und MDL-100907 zeigen, dass 5-HT<sub>2A</sub>- Rezeptoren sich in vielen Regionen des Präfrontalgehirns, besonders in kortikalen Regionen (Neokortex, entorhinaler und pyriformer Kortex, Claustrum), im Nucleus caudatus, Nucleus accumbens, Tuberculum olfactorium und Hippocampus befinden (Lopez- Gimenez et al., 1997; Pazos et al., 1985, 1987). Es wurde eine große Übereinstimmung zwischen dem Auftreten von 5-HT<sub>2A</sub>- mRNA und 5-HT<sub>2A</sub>- Rezeptoren gefunden, was darauf hinweist, dass die Zellen, die 5-HT<sub>2A</sub>- Rezeptoren produzieren, in solchen Regionen vorkommen, in denen sich die Rezeptoren letztendlich befinden (Burnet et al., 1995; Mengod et al., 1990; Morilak et al., 1993, 1994; Pompeiano et al., 1994).

Verschiedene Studien haben die zelluläre Lokalisation von 5-HT<sub>2A</sub>- Rezeptoren im Gehirn untersucht. 5-HT<sub>2A</sub>- Rezeptoren kommen in GABAergen Interneuronen (Burnet et al., 1995; Morilak et al., 1993, 1994; Sheldon und Aghajanian, 1991), in kortikalen pyramidalen glutamatergen Neuronen (Burnet et al., 1995; Wright et al., 1995) und in cholinergen Neuronen im basalen Vorderhirn und in bestimmten Kernen des Gehirnstamms vor (Morilak et al., 1993).

### 1.5.2 Das 5-HT<sub>2A</sub>- Rezeptorgen

Introns (*Intervening regions*) sind nicht- kodierende Abschnitte der DNA innerhalb eines Gens, die beim Spleißen herausgeschnitten und abgebaut werden und benachbarte Exons trennen. Exons (*expressed regions*) sind die Teile eines Gens, die nach dem Spleißen erhalten bleiben und im Zuge der Proteinbiosynthese in Proteine translatiert werden können.

5-HT- Rezeptoren werden nach ihrer Genstruktur in zwei Kategorien eingeteilt: In Gene ohne Introns und Gene mit Introns. Einige 5-HT<sub>1</sub>- Rezeptorsubtypen werden von Genen ohne Introns kodiert (Fargin et al., 1988; Kobilka et al., 1987). Das menschliche 5-HT<sub>2A</sub>- Rezeptorgen enthält Introns. Es liegt auf Chromosom 13q14-q21 und besteht aus drei Exons, die von zwei Introns unterbrochen werden. Die drei Exons kodieren für 138, 67 und 266 Aminosäuren. Das erste Intron besteht aus 3,2 kb (Kilo- Basenpaaren) und das zweite Intron ist größer als 10 kb (Chen et al., 1992; Shih et al., 1996; Zhu et al., 1995).

## Einleitung

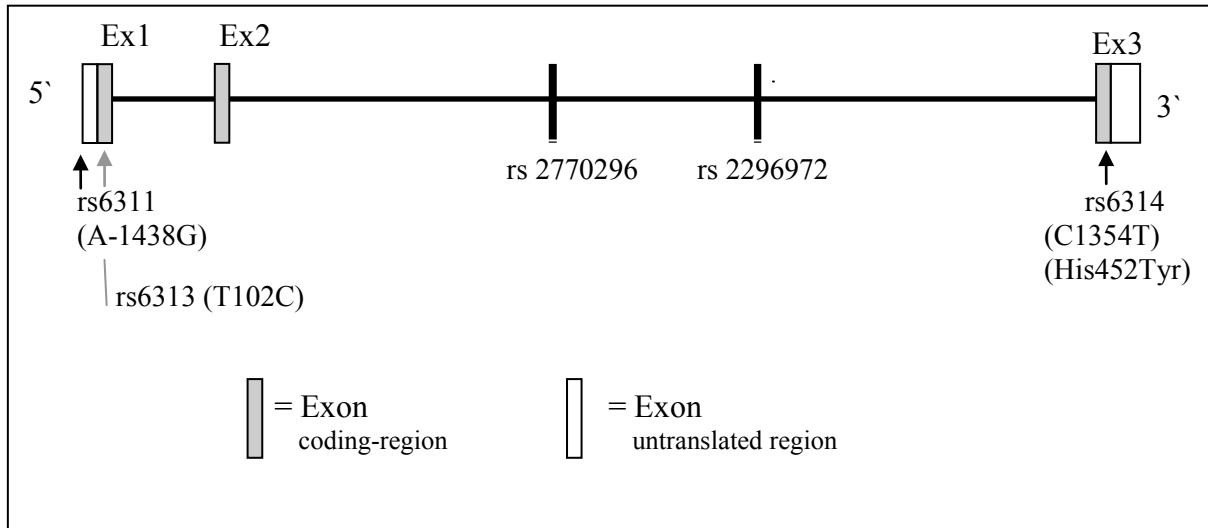


Abbildung 8: Schematische Darstellung des 5-HT2A- Rezeptorgens mit der Lage der Einzelnukleotidpolymorphismen rs2770296 und rs2296972 (Abbildung modifiziert nach [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/snp\\_ref.cgi?rs=2296972](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/snp_ref.cgi?rs=2296972) und [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/snp\\_ref.cgi?rs=2770296](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/snp_ref.cgi?rs=2770296))

### 1.5.3 Der 5-HT2A- Rezeptor und Schizophrenie

Erdmann et al. führten eine der ersten Studien durch, in der das 5-HT2A-Rezeptorgen systematisch nach Polymorphismen gescreent wurde (Erdmann et al., 1996). Den Anstoß dazu gab eine Studie von Inamaya et al., die über eine Assoziation zwischen dem stillen T102C- Polymorphismus und der Schizophrenie in einem japanischen Kollektiv berichteten (Inamaya et al., 1994). Der T102C-Einzelnukleotidpolymorphismus (rs6313) wurde von Warren et al. (1993) das erste Mal identifiziert. Er befindet sich im ersten Exon des 5-HT2A- Rezeptorgens. Die Base auf Position 102 kann entweder ein Thymin (T) oder ein Cytosin (C) sein, woraus sich drei mögliche Genotypen ergeben (TT, TC oder CC). Der T102C-Polymorphismus hat keine Auswirkung auf die Aminosäuresequenz, da beide Allele ein Serin in Codon 34 enkodieren (Warren et al., 1993). Das Resultat von Inamaya et al. konnte durch die Studie von Erdmann et al., die ebenfalls einen Zusammenhang zwischen dem T102C- Polymorphismus und Schizophrenie feststellten, bestätigt werden (Erdmann et al., 1996; Inamaya et al., 1994). Eine Studie von Abdolmaleky et al. (2004), in der eine Meta- Analyse von 31 Assoziationsstudien durchgeführt worden war, zeigte ebenso einen Zusammenhang zwischen dem T102C-

## Einleitung

Polymorphismus und Schizophrenie (Abdolmaleky et al., 2004). Die Tatsache, dass der T102C- Polymorphismus die Struktur des 5-HT<sub>2A</sub>- Rezeptors nicht verändert, lässt darauf schließen, dass dieser Polymorphismus entweder durch eine regulatorische Funktion die Synthese der 5-HT<sub>2A</sub>- Rezeptoren verändert oder mit einem anderen funktionellen Polymorphismus des 5-HT<sub>2A</sub>- Rezeptorgens im Kopplungsungleichgewicht steht und so die genetische Prädisposition für Schizophrenie verstärkt.

Weitere Studien konnten ebenfalls eine Assoziation zwischen dem 102C- Allel und Schizophrenie nachweisen, beispielsweise bei Russen (Golimbet et al., 2007), Spaniern (Vaquero- Lorenzo et al., 2006), Deutschen (Erdmann et al., 1996), Japanern (Inamaya et al., 1994, 1996). Andere zahlreiche Studien dagegen fanden keine Assoziation des T102C- Polymorphismus mit Schizophrenie, wie z.B. bei Iren (Hawi et al., 1997), Italienern (Serretti et al., 2000), Chinesen (Tan et al., 2001; Zhang et al., 2004), Spaniern (Mata et al., 2004), Europäern (Virgos et al., 2001) und bei einer Meta- Analyse aus europäischen und asiatischen Studien (Li et al., 2006). In der Meta- Analyse von Abdolmaleky et al. aus europäischen und asiatischen Studien konnte eine Assoziation des 102C- Allels mit Schizophrenie bei Europäern, aber nicht bei Asiaten bestätigt werden (Abdolmaleky et al., 2004).

Mehrere Studien entdeckten eine verminderte Affinität des 5-HT<sub>2A</sub>- Rezeptors zu seinen Rezeptorliganden bei schizophrenen Patienten gegenüber gesunden Probanden (Bennett et al., 1979; Burnet et al., 1996; Dean und Hayes, 1996; Hashimoto et al., 1993; Kouzmenko et al., 1997; Laruelle et al., 1993; Mita et al., 1986). Joober et al. stellten fest, dass das 102C- Allel signifikant häufiger bei männlichen Schizophrenen, die nicht auf Neuroleptika ansprachen (Non-Responder), als bei gesunden Kontrollprobanden auftrat (Joober et al., 1999). Es zeigte sich aber kein Unterschied bei der Allelhäufigkeit zwischen Schizophrenen, die auf Neuroleptika ansprachen (Responder), und gesunden Kontrollprobanden (Joober et al., 1999). Analog dazu beobachteten Arranz et al., dass Homozygotie für das 102C- Allel häufiger bei Patienten auftrat, die nicht auf Clozapin ansprachen (Non-Responder), als bei Patienten, die darauf ansprachen (Responder) (Arranz et al., 1995).

## Einleitung

Spurlock et al. identifizierten einen Einzelnukleotidpolymorphismus des 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptorgens, der mit dem stillen T102C- Polymorphismus im Kopplungsungleichgewicht steht, und zwar den A-1438G- Polymorphismus (rs6311), der sich nahe an der Promoterregion des Gens befindet (Spurlock et al., 1998). Sowohl der T102C- als auch der A-1438G- Polymorphismus wurden mit psychiatrischen Störungen wie Anorexia nervosa (Sorbi et al., 1998) sowie bipolaren (Bonnier et al., 2002) und affektiven Störungen (Enoch et al., 1999) in Verbindung gebracht. Für die Assoziation der beiden miteinander im Kopplungsungleichgewicht liegenden Polymorphismen zu diesen neuropsychiatrischen Störungen könnte ein funktioneller Effekt des A-1438G- Polymorphismus verantwortlich sein: Der A-1438G- Polymorphismus liegt auf dem DNA- Strang des 5-HT<sub>2A</sub>- Rezeptorgens direkt vor der Promoterregion und beeinflusst durch Veränderung der Promoterfunktion die Synthese des Rezeptors. Poleskaya und Sokolov entdeckten in einer *postmortem* Studie, dass das 102C- Allel (das im Kopplungsungleichgewicht mit dem -1438G- Allel steht) mit einer niedrigeren mRNA- und Protein- Synthese einhergeht als das 102T- Allel (das im Kopplungsungleichgewicht mit dem -1438A- Allel steht) (Poleskaya und Sokolov, 2002). Dieses Ergebnis konnte allerdings in einer neueren Studie nicht repliziert werden (Bray et al., 2004). Auch Parsons et al. konnten einen Zusammenhang zwischen dem A-1438G- Einzelnukleotidpolymorphismus und der Aktivität des 5-HT<sub>2A</sub>- Rezeptorgens aufdecken (Parsons et al., 2004). Sie stellten fest, dass das A- Allel die Promoteraktivität signifikant erhöht und gelangten so zu der Annahme, dass die Manipulation der Promoteraktivität für die Assoziation zwischen dem A-1438G- Polymorphismus (und dem mit ihm im Kopplungsungleichgewicht liegenden T102C- Polymorphismus) und neuropsychiatrischen Erkrankungen verantwortlich sei. Eine frühere Studie hatte einen Zusammenhang zwischen dem A-1438G- Polymorphismus und der Promoteraktivität jedoch nicht nachweisen können (Kouzmenko et al., 1999).

Turecki et al. konnten in einer *postmortem* Studie signifikante Unterschiede im Bindungsverhalten von Ketanserin (Serotoninantagonist) zwischen den verschiedenen Genotypen ausmachen, wobei die Bindung des Ketanserins an 5-HT<sub>2A</sub>- Rezeptoren bei 102T (-1438A)- Allelträgern stärker als bei 102C (-1438G)- Allelträgern war (Turecki et al., 1999). Dieses Resultat konnte allerdings von anderen Studien nicht bestätigt werden (Hrdina und Du, 2001).



### **1.5.4 Der 5-HT<sub>2A</sub>- Rezeptor und Gedächtnis**

Einige empirische tierexperimentelle Studien zeigen, dass serotonerge Neuronen in Hirnarealen vorhanden sind, die in Lern- und Gedächtnisprozesse involviert sind. Diese Hirnareale umfassen vor allem den septohippocampalen Komplex und den Nucleus basalis magnocellularis. Zwei Übersichtsartikel (Buhot et al., 2000; Meneses, 1999) kamen nach der Reanalyse von 120 bzw. 130 Studien übereinstimmend zu der Schlussfolgerung, dass die Gabe von Serotoninagonisten und Serotoninantagonisten Einfluss auf die Gedächtnisleistung bei tierexperimentellen Untersuchungen hat. Eine entscheidende Rolle spielen hierbei die verschiedenen Rezeptortypen. So vermindert die Gabe von 5-HT<sub>2A</sub>-/ 2C- und 5-HT<sub>4</sub>- Rezeptoragonisten oder 5-HT<sub>1A</sub>-/ 1B- und 5-HT<sub>3</sub>- Rezeptorantagonisten Gedächtnisbeeinträchtigungen und unterstützt das Lernen in Situationen, die hohe Ansprüche an die kognitive Verarbeitung stellen (Przuntek und Müller, 2005). 5-HT<sub>2A</sub>-/ 2C- und 5-HT<sub>4</sub>- Rezeptorantagonisten oder 5-HT<sub>1A</sub>-/ 1B- und 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptoragonisten haben den umgekehrten Effekt (Przuntek und Müller, 2005). Möglicherweise könnten diese Befunde neue therapeutische Strategien für pathologische Veränderungen des Lernens und der Gedächtnisbildung begründen (Przuntek und Müller, 2005).

Im Humanbereich gibt es verschiedene Untersuchungsansätze, um den Einfluss von Serotonin auf kognitive Fähigkeiten zu ermitteln. Bei diesen Ansätzen wird der Serotoninspiegel entweder bei einer gesunden Probandengruppe experimentell manipuliert oder es wird eine Probandengruppe, von der eine Beeinträchtigung des serotonergen Systems bekannt ist, untersucht. Während der Phase eines erhöhten oder erniedrigten Serotoninspiegels wird die kognitive Leistungsfähigkeit mittels standardisierter neuropsychologischer Untersuchungsverfahren erfasst und mit dem Leistungsprofil einer Kontrollgruppe verglichen.

Die Aminosäure Tryptophan ist als Vorläufersubstanz essenziell für die Synthese von Serotonin im Gehirn. Akuter Tryptophanmangel verringert daher den Serotoninspiegel im Gehirn durch eine verminderte Serotoninsynthese. Mehrere Studien haben den Einfluss von Serotoninmangel bzw. -überschuss, der durch eine Tryptophan- freie bzw. Tryptophan- reiche Diät provoziert wurde, auf die kognitive

## Einleitung

Leistungsfähigkeit untersucht. Beeinträchtigungen der Lern- und Merkfähigkeit durch Serotoninmangel konnten von mehreren Studien nachgewiesen werden (Park et al., 1994; Riedel et al., 1999; Schmitt et al., 2000). Die Beeinträchtigungen betreffen insbesondere das Langzeitgedächtnis, während Serotoninmangel keinen Einfluss auf das kurzfristige Behalten zu haben scheint (Park et al., 1994; Riedel et al., 1999). Beeinträchtigungen des Arbeitsgedächtnisses bei Serotoninmangel konnten in Studien ebenfalls nicht nachgewiesen werden (Schmitt et al., 2000). Von Serotoninmangel betroffen sind allerdings Entscheidungsprozesse, was sich durch das Treffen von nicht optimalen Entscheidungen trotz einer verlängerten Zeitspanne für das Abwägen dieser äußert (Rogers et al., 1999). Daneben ist die mentale Umstellungsfähigkeit und die Verhaltenshemmung durch inhibitorische Hinweisreize beeinträchtigt (Murphy et al., 2002).

Ein Überschuss an Serotonin durch Tryptophan- reiche Diät hat einen negativen Effekt auf die Kapazität des Arbeitsgedächtnisses, was sich sowohl auf das verbale Arbeitsgedächtnis als auch auf das Arbeitsgedächtnis für Stimuli affektiven Inhalts auswirkt (Luciana et al., 2001).

Die Befunde zu kognitiven Beeinträchtigungen durch Manipulation des Serotoninspiegels durch Tryptophan- reiche bzw. -freie Diät werden von Studien bestätigt, die durch Gabe von Serotoninagonisten bzw. SSRI (Serotonin-Wiederaufnahmehemmer) das serotonerge System modulieren, indem sie eine Erhöhung des Serotoninspiegels bewirken (Harmer et al., 2002, Luciana et al., 1998). Eine Überaktivität des serotonergen Systems beeinträchtigt das Arbeitsgedächtnis und verbessert das Langzeitgedächtnis (Luciana et al., 1998). So verschlechtert die Gabe von Fenfluramin, einem Serotoninagonisten, das räumliche Arbeitsgedächtnis, was nicht auf unspezifische Veränderungen der Aufmerksamkeit zurückgeführt werden kann (Luciana et al., 1998). Dagegen verbessert die Gabe eines SSRI die Leistungsfähigkeit des Langzeitgedächtnisses für verbales Material durch eine effektive Konsolidierung des Gelernten (Harmer et al., 2002).

Der präfrontale Kortex wird ausgiebig von serotonergen Fasern aus dem dorsalen Raphekern innerviert (Morrison et al., 1982; Porrino und Goldmann- Rakic, 1982; Smiley und Goldmann- Rakic, 1996; Takeuchi und Sano, 1983). Von allen

## Einleitung

5-HT- Rezeptoren, die im Kortex nachgewiesen wurden, ist der metabotrope 5-HT<sub>2A</sub>- Rezeptor in zahlreichen physiologischen und pharmakologischen Experimenten am häufigsten untersucht worden. Immunzytochemische Studien haben gezeigt, dass sich sowohl auf Dendriten präfrontaler Pyramidenzellen als auch auf großen und mittelgroßen Calbindin- und Parvalbumin- positiven Interneuronen zahlreiche 5-HT<sub>2A</sub>- Rezeptoren befinden (Jakab und Goldmann- Rakic, 1998, 2000), die einen unterstützenden Einfluss auf die kortikalen Pyramidenzellen ausüben (Araneda und Andrade, 1991; Tanaka und North, 1993), was eine präsynaptische Wirkung auf die Ausschüttung von Glutamat beinhaltet (Aghajanian und Marek, 1997). Im Präfrontalkortex enden die serotonergen Fasern hauptsächlich im Verbund mit glatten Denriten von Interneuronen (Smiley und Goldmann- Rakic, 1996). Die 5-HT<sub>2A</sub>- Rezeptoren modifizieren die Interneuronen, indem sie inhibitorische postsynaptische Potentiale in benachbarten Pyramidenzellen auslösen (Gellmann und Aghajanian, 1993, 1994; Zhou und Hablitz, 1999). Das könnte bedeuten, dass der über 5-HT<sub>2A</sub>- Rezeptoren vermittelte Effekt des Serotonins auf die kortikale Funktion eine Interaktion sowohl von exzitatorischen als auch von inhibitorischen Komponenten auf neuronale Schaltkreise umfasst (Smiley und Goldmann- Rakic, 1996).

Die neuronalen Schaltkreise des dorsolateralen Präfrontalkortex spielen eine wichtige Rolle bei Prozessen des Arbeitsgedächtnis (McCarthy et al., 1994, 1996). Fehler dieser Schaltkreise werden mit negativen Symptomen, kognitiven Defiziten und positiven Symptomen bei schizophrenen Patienten in Verbindung gebracht (Andreasen et al., 1997; Goldmann- Rakic, 1994b; Lennox et al., 2000; Liddle, 1987; Liddle und Morris, 1991; Park und Holzmann, 1992; Sabri et al., 1998; Weinberger et al., 1986). Messungen von einzelnen Zellen des dorsolateralen Präfrontalkortex in Tierversuchen belegen, dass diese Zellen bei sensorischen Prozessen und Gedächtnisvorgängen in manuellen und okulomotorischen verzögerten Testaufgaben aktiviert werden (Funahashi et al., 1989; Fuster, 1973). Bei der Bearbeitung von Aufgaben des verzögerten Typs (z.B. Erinnerung von Figuren, die 5 Minuten vorher gezeigt wurden) werden so genannte Gedächtnisfelder im Gehirn aktiviert, die in manche Gehirnregionen erregende, in andere Regionen keine oder hemmende Signale aussenden (Spitzer, 2002). Williams et al. überprüften, wie 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren in diese speziellen Gedächtnisvorgänge im Präfrontalkortex involviert

sind (Williams et al., 2002). Es zeigte sich, dass bei Prozessen des Arbeitsgedächtnisses die Stimulation von 5-HT<sub>2A</sub>- Rezeptoren zu einer Vergrößerung von aktivierten Gedächtnisfeldern der Pyramidenzellen des Präfrontalkortex führt, wohingegen die Blockade von 5-HT<sub>2A</sub>- Rezeptoren zu einer Verkleinerung und Abschwächung der Aktivität der Gedächtnisfelder führt (Williams et al., 2002). Die Stimulation von 5-HT<sub>2A</sub>- Rezeptoren scheint folglich zu einer Verbesserung von Gedächtnisprozessen in präfrontalen Pyramidenzellen zu führen (Williams et al., 2002).

### **1.5.4.1 Der His452Tyr (C1354T)- Polymorphismus (rs6314) des 5-HT<sub>2A</sub>- Rezeptors und Gedächtnis**

Ein häufig untersuchter Einzelnukleotidpolymorphismus des 5-HT<sub>2A</sub>- Rezeptorgens ist ein Austausch von Cystidin zu Thymin auf Position 1354 (C1354T) im Exon am 3'-Ende des Gens (rs6314). Dieser führt zu einem Aminosäureaustausch von Histidin zu Tyrosin auf Position 452 des Proteins (His452Tyr), die sich am C- Ende einer intrazellulären Domäne des Rezeptors befindet. Das seltenere T- Allel (1354T), das für die Aminosäure Tyrosin (452Tyr) kodiert, tritt mit einer Häufigkeit von ungefähr 9% auf (Ozaki et al., 1996). Verglichen mit His/His- (C/C-) Homozygoten zeigen His/Tyr- (C/T-) Heterozygote eine abgeschwächte Aktivität des 5-HT<sub>2A</sub>- Rezeptors, die anhand der Amplitude und Geschwindigkeit der intrazellulären Kalziummobilisation nach pharmakologischer Stimulation ermittelt werden kann (Göthert et al., 1998; Ozaki et al, 1997).

De Quervain et al. untersuchten die Auswirkungen des His452Tyr- (C1354T)- Polymorphismus des 5-HT<sub>2A</sub>- Rezeptorgens auf das menschliche Gedächtnis in 349 gesunden Probanden im jungen Erwachsenenalter aus der Schweiz (De Quervain et al., 2003). Die Studie zeigte, dass der Genotyp des 5-HT<sub>2A</sub>- Rezeptorgens einen signifikanten Effekt auf den verzögerten Abruf der Wörter nach 5 Minuten und 24 Stunden ausübt (Abbildung 9): His/Tyr- Heterozygote schnitten um 21% schlechter ab als His/His- Homozygote ( $F= 9,3$ ;  $df= 1$ ;  $p= 0,002$ ). Dieser Effekt des Genotyps zeigte sich sowohl im akademischen als auch im nicht- akademischen Kollektiv und verhielt sich von Alter und Geschlecht unabhängig. Der signifikante Leistungsunterschied blieb auch beim 24- Stunden- Abruf konstant ( $F= 8$ ;  $df= 1$ ;  $p=$

## Einleitung

0,005), wurde aber nicht größer, was bedeuten könnte, dass der His452Tyr-Polymorphismus nicht zusätzlich die von der Proteinsynthese abhängige Gedächtniskonsolidierung beeinflusst. Der sofortige Abruf der Wörter wurde nicht von dem Polymorphismus beeinflusst (De Quervain et al., 2003).

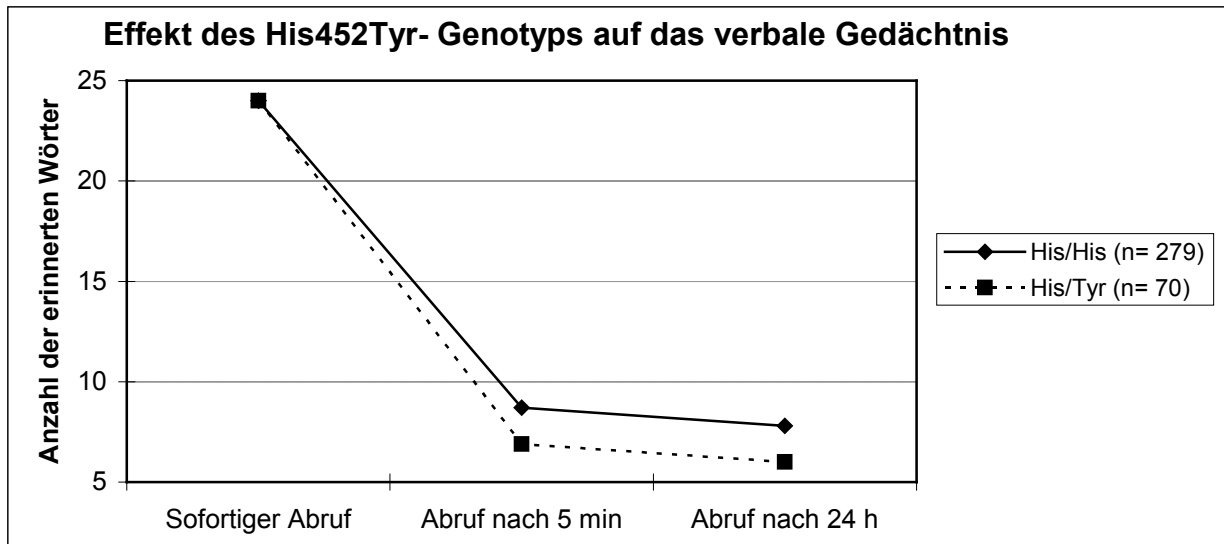


Abbildung 9: Signifikante Unterschiede zwischen den His452Tyr- Genotypen bei den verzögerten Abrufen des verbalen Gedächtnisses nach 5 min und 24 h. Die His452Tyr- Heterozygoten schnitten um 21% schlechter ab als die His452His- Homozygoten (De Quervain et al., 2003).

Dieselben Tests wurden mit Figuren durchgeführt (modifizierter „Rey 15 Figures Test“; Rey, 1958). Wie bei den Wörtertests schnitten auch hierbei die His452Tyr- Heterozygoten schlechter ab als die His452His- Homozygoten. Bei weiblichen Probanden zeigte der Genotyp des 5-HT<sub>2A</sub>- Rezeptors bei keinem der Abrufe eine signifikante Wirkung (De Quervain et al., 2003).

Anhand von *postmortem* (Arranz et al., 1993; Gross- Isseroff et al., 1990) und *in- vivo* Studien (Meltzer et al., 1998; Sheline et al., 2002; Versijpt et al., 2003; Wong et al., 1984) konnte demonstriert werden, dass sich die Dichte der 5-HT<sub>2A</sub>- Rezeptoren im menschlichen Gehirn altersabhängig ändert: Ab dem jungen Erwachsenenalter setzt ein fortschreitender Verlust der 5-HT<sub>2A</sub>- Rezeptoren ein, der sich ab dem 50. Lebensjahr auf einem niedrigen Niveau einpendelt und bis dahin zu einer 70%igen Verminderung der Dichte der 5-HT<sub>2A</sub>- Rezeptoren im Gehirn geführt hat (Sheline et

## Einleitung

al., 2002). Diese Tatsache und das Faktum, dass nicht nur das Alter eines Individuums, sondern auch sein Genotyp die Proteinsynthese diverser Genprodukte variieren kann (Childs, 2001; Spotila et al., 2003), führten Papassotiropoulos et al. zu der Annahme, dass die in der Studie von De Quervain et al. gefundene Assoziation des His452Tyr- Polymorphismus mit der Gedächtnisleistung junger Erwachsener im Alter verschwinden könnte (Papassotiropoulos et al., 2005; De Quervain et al., 2003). Diese Hypothese stützt sich auf die Schlussfolgerung, dass bei einer Verkleinerung der Dichte der 5-HT<sub>2A</sub>- Rezeptoren um 70% der Effekt des His452Tyr- Polymorphismus des 5-HT<sub>2A</sub>- Rezeptorgens minimiert wird. Um diese Vermutung zu prüfen, untersuchten Papassotiropoulos et al. die Assoziation des His452Tyr- Polymorphismus mit der Gedächtnisleistung an 622 gesunden Probanden Schweizer Abstammung im Alter von 18 bis 90 Jahren (Papassotiropoulos et al., 2005). Diese wurden in zwei Altersgruppen aufgeteilt. Die erste Gruppe setzte sich aus 358 Probanden im Alter von 18 bis 45 Jahren zusammen (mittleres Alter: 22,8 Jahre), die zweite Gruppe umfasste 264 Probanden im Alter von 46 bis 90 Jahren (mittleres Alter: 67,9 Jahre). Die Gedächtnisleistungen wurden mit denselben Testversuchen wie in der Studie von De Quervain et al. geprüft (Erinnern von Wörtern und Figuren mit sofortigem und verzögertem Abruf) (De Quervain et al., 2003).

Bei dem um 5 Minuten verzögerten verbalen Abruf in der Altersgruppe von 18 bis 45 Jahren zeigten die His452Tyr- Heterozygoten schlechtere Ergebnisse als die His452His- Homozygoten. Darüber hinaus beeinflusste das Alter der Probanden signifikant die Effekte des His452Tyr- Genotyps auf das episodische verbale Gedächtnis: Während der His452Tyr- Genotyp einen signifikanten Effekt auf den um 5 Minuten verzögerten Abruf von Wörtern bei der jüngeren Altersgruppe (Probanden unter 20 Jahren) hatte ( $F= 8,2$ ;  $df= 1$ ;  $p= 0,004$ ), zeigte sich bei der älteren Altersgruppe (Probanden zwischen 25 bis 45 Jahren) keine signifikante Assoziation. Der altersabhängige Effekt des Genotyps führte weiterhin zu unterschiedlichen Korrelationen zwischen dem Alter und dem verzögerten verbalen Abruf. His452His- Homozygote zeigten eine signifikante negative Korrelation zwischen der Leistung im verzögerten Verbaltest und dem Alter ( $p=0.009$ ; Abbildung 10), wohingegen das bei den His452Tyr- Heterozygoten nicht der Fall war ( $p=0.8$ ). Dasselbe Schema der Korrelationen zwischen den Genotypen, dem Alter und der Gedächtnisleistung ergab

## Einleitung

sich bei dem um 5 Minuten verzögerten Figurentest ( $F= 2$ ;  $df= 1$ ;  $p= 0,1$ ; Abbildung 11).

In der Altersgruppe von 46 bis 90 Jahren übte der His452Tyr- Genotyp weder im verbalen verzögerten Test noch im figuralen verzögerten Test einen signifikanten Einfluss aus ( $p=0.6$ ). In dieser Gruppe war die altersbedingte Abnahme der Gedächtnisleistung bei beiden Genotypen gleich.

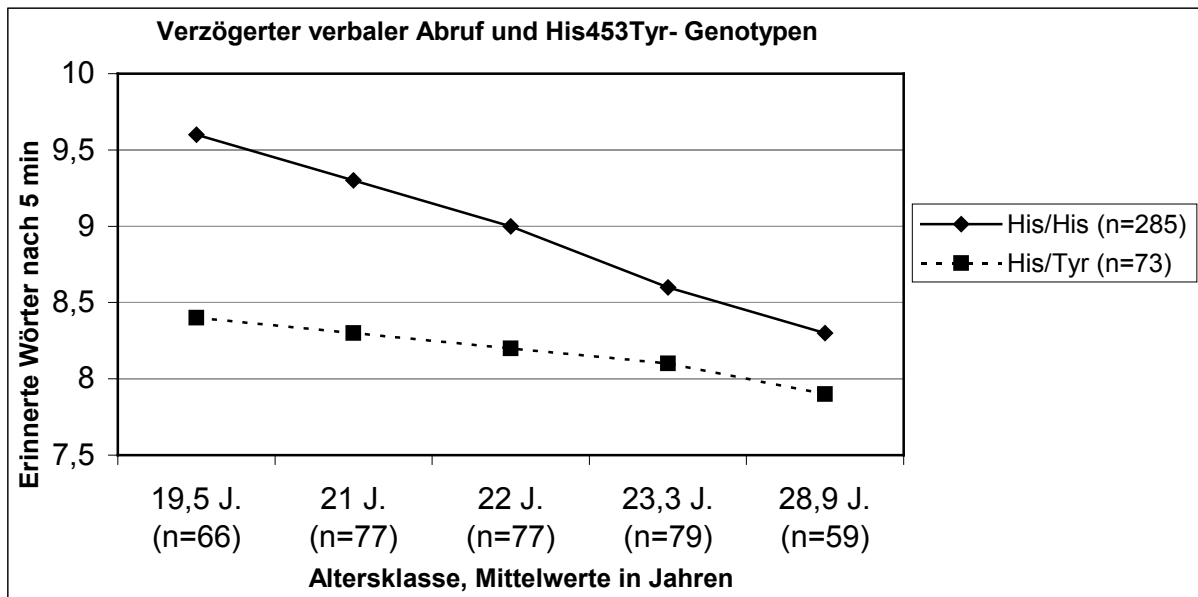


Abbildung 10: Korrelation zwischen den um 5 Minuten verzögerten verbalen Abruf und dem Alter der Probanden (18 - 45 Jahre) bezogen auf die His452Tyr- Genotypen (Papassotiropoulos et al., 2005).

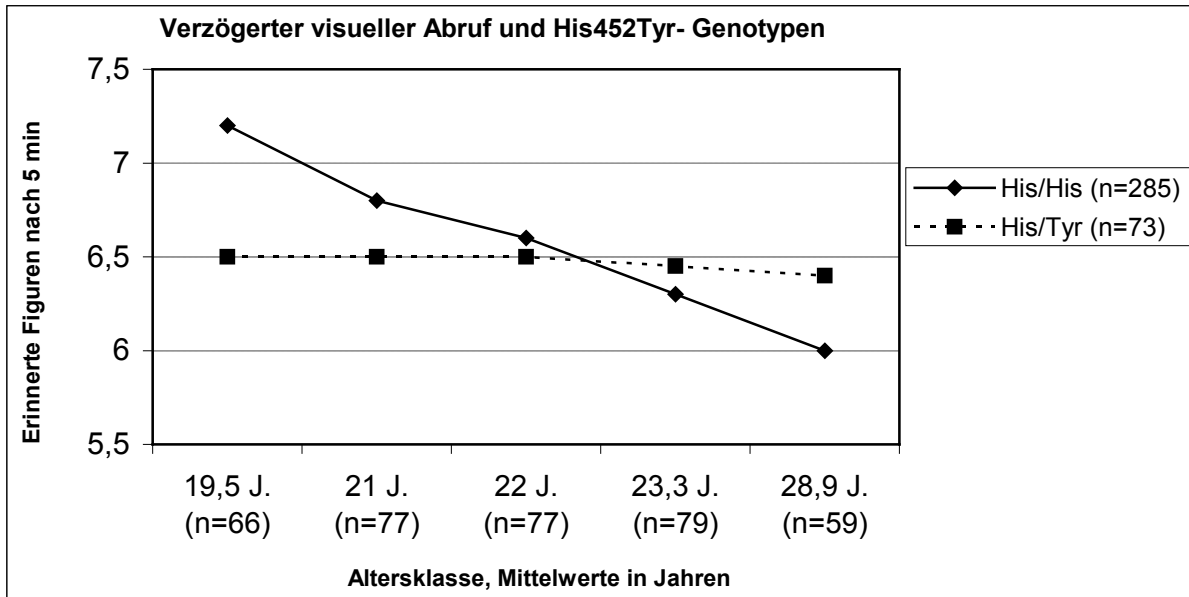


Abbildung 11: Korrelation zwischen den um 5 Minuten verzögerten visuellen Abruf und dem Alter der Probanden (18 - 45 Jahre) bezogen auf die His452Tyr- Genotypen (Papassotiropoulos et al., 2005).

Die Ergebnisse dieser Studie deuten darauf hin, dass der His452Tyr-Polymorphismus des 5-HT<sub>2A</sub>- Rezeptorgens das menschliche Gedächtnis altersabhängig beeinflusst (Papassotiropoulos et al., 2005). Während das um 5 Minuten verzögerte verbale und visuelle Gedächtnis bei jungen Erwachsenen von dem His452Tyr- Polymorphismus beeinflusst wurde, konnte eine Auswirkung des His452Tyr- Polymorphismus auf das Gedächtnis der älteren Probanden nicht nachgewiesen werden. Außerdem beeinflusste der His452Tyr- Genotyp signifikant die altersbedingte Verminderung der episodischen Gedächtnisleistung bei jungen Probanden und bei Probanden mittleren Alters: Junge His452His- Homozygote haben ein hohes Gedächtnislevel und verschlechtern sich allmählich. Nach dem 25. Lebensjahr unterscheidet sich die Gedächtnisleistung der His452His- Homozygoten nicht mehr von der Gedächtnisleistung der His452Tyr- Heterozygoten. Bei älteren Probanden ist die Gedächtniseinschränkung unabhängig vom His452Tyr- Genotyp. Da sich der Genotyp auf die Proteinsynthese auswirkt, sind diese Ergebnisse vereinbar mit Studien, die eine altersbedingte Reduktion der Dichte von 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren im menschlichen Gehirn zeigen, die im jungen Erwachsenenalter frappierend ist, dann aber abschwächt und etwa ab dem 50. Lebensjahr nur noch gering vorhanden ist (Sheline et al., 2002; Versijpt et al., 2003).



Die Entdeckung, dass der His452Tyr- Polymorphismus des 5-HT<sub>2A</sub>- Rezeptors den kurzfristig verzögerten Gedächtnisabruf bei gesunden jungen Menschen beeinflusst, macht die Wirkung der 5-HT<sub>2A</sub>- Rezeptoren auf das menschliche Gedächtnis deutlich. Aufgrund der Annahme, dass die Effekte des His452Tyr- Polymorphismus mit steigendem Alter verschwinden, könnte geschlossen werden, dass die altersbedingte Abnahme der Gedächtnisleistung bei jungen Menschen zum Teil mit dem altersabhängigen Verlust der 5-HT<sub>2A</sub>- Rezeptoren zusammenhängt. Des Weiteren besteht die Vermutung, dass der 5-HT<sub>2A</sub>- Rezeptor keinen Bezug zu der altersassoziierten Abnahme der Gedächtnisleistung bei älteren Menschen hat, weil die Dichte der 5-HT<sub>2A</sub>- Rezeptoren nach der 5. Lebensdekade stabil zu bleiben und der His452Tyr- Genotyp keinen Einfluss mehr auf das episodische Gedächtnis bei Erwachsenen, die über 45 Jahre alt sind, auszuüben scheint (Papassotiropoulos et al., 2005).

### **1.5.4.2 Der A-1438G- Polymorphismus (rs6311) des 5-HT<sub>2A</sub>- Rezeptorgens und Gedächtnis**

Reynolds et al. untersuchten, ob eine Assoziation zwischen dem A-1438G- Polymorphismus (rs6311) des 5-HT<sub>2A</sub>- Rezeptorgens und der Gedächtnisleistung vorliegt (Reynolds et al., 2006). Sie werteten Daten einer Schwedischen Adoptions- und Zwillingsstudie über Veränderungen der Gedächtnisleistung während des Alterns aus (Swedish Adoption Twin Study of Aging, SATSA; Pedersen et al., 1991) und setzten diese mit Probanden aus der Studie, die mindestens ein Alter von 50 Jahren erreicht hatten und keine Anzeichen einer dementiellen Erkrankung aufwiesen, fort. In einer Zeitspanne von 13 Jahren wurden vier Sitzungen, bei denen jeweils die gleichen Gedächtnistests durchgeführt wurden, abgehalten und die Probanden wurden hinsichtlich des A-1438G- Polymorphismus genotypisiert.

Die Gedächtnistests umfassten den Blockspannentest (vorwärts und rückwärts; Jonsson und Molander, 1964), den Namen- und Gesichtergedächtnistest (DeFries et al., 1981) und den Thurstone Bildergedächtnistest (Thurstone`s Picture Memory Test; Thurstone, 1948).

Die Resultate der mono- und dizygoten Zwillingspaare (498 ausgewertete Probanden) wurden auf signifikante Differenzen zwischen den A-1438G- Genotypen dizygoter Zwillingspaare und aller Zwillingspaare (mono- und dizygot) analysiert.

## Einleitung

Weder bei dem sofortigen noch bei dem verzögerten Abruf des Blockspannentests und des Namen- und Gesichtergedächtnistests wirkte sich der A-1438G- Genotyp signifikant auf die Ergebnisse aus. Der verzögerte Abruf des Thurstone Bildergedächtnistests wies allerdings eine signifikante Assoziation mit dem A-1438G- Genotypen auf. Die GG- Homozygoten schnitten besser ab als die AG- Heterozygoten und die AA- Homozygoten. Reynolds et al. berechneten aus den Daten Kurven über die longitudinale Entwicklung der Gedächtnisleistungen im Thurstone Bildergedächtnistest der A-1438G- Genotypen im Bezug auf das Alter (Abbildung 12) (Reynolds et al., 2006).

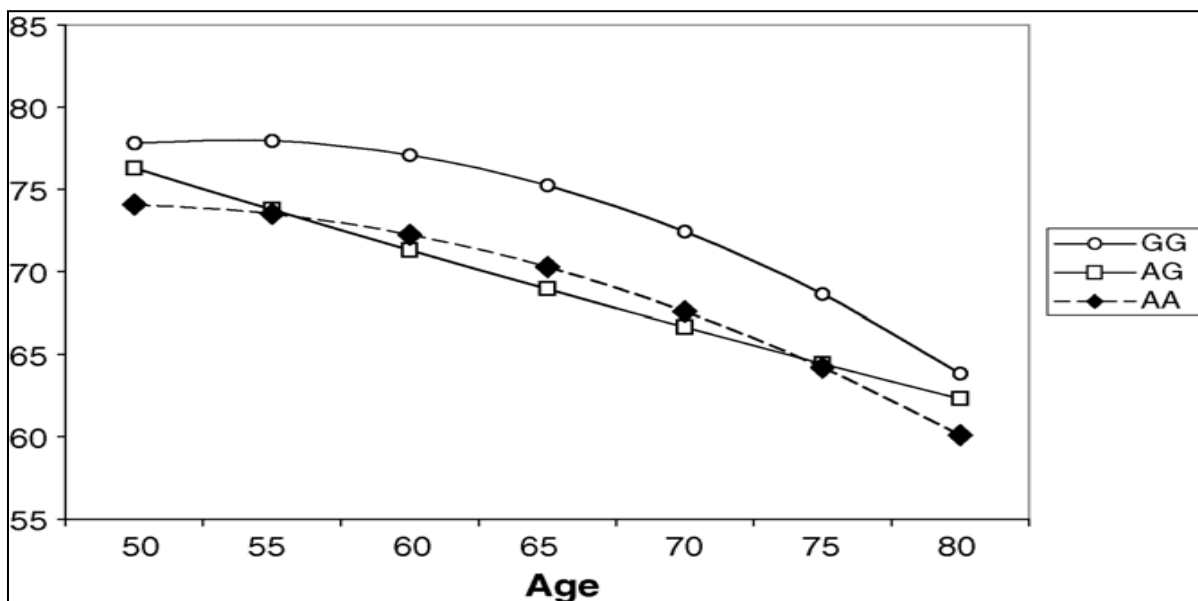


Abbildung 12: Berechnete longitudinale Veränderung der Ergebnisse im Thurstone's Picture Memory- Test der A-1438G- Genotypen des 5-HT<sub>2A</sub>- Rezeptors nach Alter (Reynolds et al., 2006).

Die besten Ergebnisse im Thurstone Bildergedächtnistest werden in allen Alterstufen von GG- Homozygoten erwartet, mit einem Vorteil von 2- 6% vor den AG- Heterozygoten und von 4- 5% vor den AA- Homozygoten. Eine gravierende Veränderung der Gedächtnisleistung im Alter tritt bei den AG- Heterozygoten auf, deren Leistungen bei steigendem Alter steiler abnehmen im Vergleich zu den AA- und GG-Homozygoten. Deren Kurven verhalten sich im Bezug auf die Veränderung bei steigendem Alter sehr ähnlich, wobei die AA- Homozygoten in jedem Altersabschnitt schlechter abschneiden. Diese Studie demonstriert, dass der

5-HT<sub>2A</sub>- Rezeptor Einfluss auf die Entwicklung der episodischen visuellen Gedächtnisleistung sowie deren Veränderung im Alter hat.

In den Studien von Reynolds et al. und De Quervain et al. finden sich folgende Übereinstimmungen (De Quervain et al., 2003; Reynolds et al., 2006): De Quervain et al. stellten eine Assoziation des His452Tyr- Polymorphismus des 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptors mit den um 5 Minuten verzögerten verbalen und visuellen Gedächtnisabrufen bei jungen Erwachsenen fest (De Quervain et al., 2003). Reynolds et al. entdeckten eine Assoziation des A-1438G- Polymorphismus mit dem verzögerten Wiedererkennen von Figuren bei älteren Erwachsenen und eine longitudinale Abnahme dieser Leistung mit steigendem Alter (Reynolds et al., 2006). In keiner der beiden Studien war der sofortige Abruf der jeweils durchgeführten Tests betroffen. Die Ausprägung und longitudinale Entwicklung der Assoziation zwischen den untersuchten Polymorphismen des 5-HT<sub>2A</sub>- Rezeptorgens und dem verzögerten Gedächtnisabruf könnte mit dem Verlust von 5-HT<sub>2A</sub>- Rezeptoren in Gehirnregionen wie dem Hippocampus und dem Präfrontalkortex, die in episodische Gedächtnisprozesse involviert sind, zusammenhängen (Tulving, 2002). Somit ist es vorstellbar, dass ein Verlust von 5-HT<sub>2A</sub>- Rezeptoren zu einer Reduktion von synaptischen Modifikationen, die durch Serotonin induziert werden, führt und so in neuronale Abläufe eingreift, die für die Speicherung episodischer Erinnerungen essentiell sind (Kandel, 2001).

## 1.6 Fragestellung

Zahlreiche Studien konnten zeigen, dass Gedächtnisleistungen vererbbar sind (Ando et al., 2001; Deary, 1998; Duncan et al., 2000; Fan et al., 2001; Goleman, 1995; Greenwood und Parasuraman, 2003; Johansson et al., 1999; Lykken et al., 1992; Maguire et al., 2000; Matthews et al., 2003; McClearn et al., 1997; Plomin und Craig, 1997; Plomin et al., 2001; Rosenzweig und Bennett, 1972; Swan et Carmelli, 2002; Thompson et al., 2001; Vernon et al., 2000). Durch diverse Studien wurde gezeigt, dass Schizophrenie häufig mit Gedächtnisstörungen einhergeht (Allen et al., 1993; Aleman et al., 1999; Bilder et al., 2000; Caley et al., 1999; Clare et al., 1993; Elvevag et al., 2002; Goldberg et al., 1993; Gruzelier et al., 1988; Heinrichs und Zakzanis, 1998; Kenny und Meltzer, 1991; Kuperberg und Heckers, 2000; Randolph et al.,

## Einleitung

1993; Saykin et al., 1991; Schwartz et al., 1992). Viele Studien konnten einen Zusammenhang zwischen dem 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptor und Schizophrenie (Abdolmaleky et al., 2004; Erdmann et al., 1996; Golimbet et al., 2007; Inamaya et al., 1994, 1996; Parsons et al., 2004; Polesskaya und Sokolov, 2002; Spurlock et al., 1998; Vaquero-Lorenzo et al., 2006) nachweisen. Wenige Studien untersuchten bisher Assoziationen von Einzelnukleotidpolymorphismen des 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptors und Gedächtnis. Es wurden Assoziationen des His452Tyr (C1354)-Polymorphismus (rs6314) und Gedächtnis (De Quervain et al., 2003; Papassotiropoulos et al., 2005) und des A-1438G-Polymorphismus (rs6311) und Gedächtnis gefunden.

In unserer Studie wurde die Assoziation zwischen zwei weiteren Einzelnukleotidpolymorphismen des 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptorgens, rs2770296 und rs2296972, und Gedächtnis untersucht. Dazu wurden die Gedächtnisleistungen einer Gruppe von Probanden, bestehend aus schizophrenen Patienten und gesunden Probanden, mittels verschiedener Gedächtnistests geprüft und die jeweiligen Ergebnisse unter den Genotypen und Allelen miteinander verglichen.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Studienteilnehmer**

#### **2.1.1 Gesunde Kontrollprobanden**

Die männlichen und weiblichen gesunden Kontrollprobanden wurden aus der Stadt München zufällig ausgewählt. Um die genetische Variabilität so gering wie möglich zu halten, wurden nur Probanden deutscher Herkunft eingeschlossen. Um neurologische, psychiatrische und relevante somatische Erkrankungen der Probanden und deren Erstgradangehörigen auszuschließen, mussten sie vor Einschluss in die Studie mehrere Untersuchungsverfahren durchlaufen. Dazu erfolgte zuerst ein Telefonscreening (Kapitel 2.3.1). Im Anschluss daran wurden weitere medizinische und psychiatrische Daten der Probanden und deren Erstgradangehörigen mit Hilfe eines Anamnesebogens (Kapitel 2.3.2) erhoben. Schließlich kamen die Probanden zu einer neurologischen Untersuchung (Kapitel 2.3.3) und einem umfassenden Interview in die Klinik. Bei Probanden, die über 60 Jahre alt waren, wurde der Mini- Mental- Status- Test (MMST; Kapitel 2.3.4) eingesetzt, um kognitive Beeinträchtigungen auszuschließen. Mit der deutschsprachigen Version des Strukturierten Klinischen Interviews für DSM- IV (SKID I und II; Kapitel 2.3.5) wurden Achse I und II Erkrankungen ausgeschlossen. Psychiatrische Erkrankungen unter Verwandten der Probanden wurden mit Hilfe des Family History Assessment Module (FHAM; Kapitel 2.3.6) ausgeschlossen. Auf diese Weise ermittelte Studienteilnehmer erhielten studienrelevante Fragebögen zur Eigenbearbeitung, um sie zu Hause auszufüllen und anschließend per Post zurückzusenden.

#### **2.1.2 Schizophrene Patienten**

Untersucht wurde eine Gruppe schizophrener Patienten kaukasischer Herkunft, bestehend aus männlichen und weiblichen Patienten mit Schizophrenie unterschiedlicher Typen gemäß der DSM- IV- Kriterien (Diagnostic and Statistical

Manual; APA, 2000, Kapitel 2.4.3). Die schizophrenen Patienten wurden kontinuierlich in der Psychiatrischen Klinik (Nussbaumstraße) der Ludwig-Maximilian-Universität (LMU) in München rekrutiert. Zunächst erfolgte eine einführende standardisierte Anamneseerhebung (Kapitel 2.4.1), anschließend wurden ausgewählte psychische Störungen durch das SKID I (Kapitel 2.4.2) und ein formalisiertes psychiatrisches Interview mittels der „Positive and Negative Syndrome Scale“ (PANSS; Kapitel 2.4.4) erfasst. Zur Vervollständigung der Familienanamnese wurde das Family History Assessment Module (FHAM; Kapitel 2.4.5) verwendet.

## **2.2 Auswahlverfahren der gesunden Kontrollprobanden**

### **2.2.1 Telefonscreening**

Alle angeschriebenen Personen, die Interesse an einer Studienteilnahme bekundet hatten, wurden telefonisch kontaktiert und über Ablauf und Inhalt der Studie informiert. Während des Telefonats wurden erste Ausschlusskriterien der möglichen Studienteilnehmer überprüft. Dabei ging es vor allem um den Ausschluss neuropsychiatrischer Erkrankungen der Probanden und deren Angehörigen.

### **2.2.2. Anamnesebogen**

Für diese Studie wurde ein umfangreicher anamnestischer Fragebogen entworfen, der den Studienteilnehmern im Anschluss an das Telefonscreening zugeschickt wurde. Darin wurden die Probanden systematisch zu psychiatrischen und neurologischen Erkrankungen, psychiatrischen und neurologischen Arztbesuchen bzw. Krankenhausaufenthalten und psychotherapeutischen Behandlungen befragt. Auf psychiatrische Erkrankungen von Familienangehörigen wurde ausführlich eingegangen. Probanden, bei denen sich weder in der Eigen- noch in der Familienanamnese einen Hinweis für das Vorliegen einer psychiatrischen Erkrankung ergab, wurden zur Durchführung weiterer Untersuchungen in die Klinik eingeladen.

### **2.2.3 Neurologische Untersuchung**

Die einbestellten Probanden wurden einer standardisierten klinisch- neurologischen Untersuchung unterzogen. Vor der Untersuchung wurde eine ausführliche neurologische Anamnese erhoben. Dabei wurde gezielt nach charakteristischen Beschwerden wie Bewegungs- und Empfindungsstörungen, Seh- und Hörstörungen, Krampfanfällen, Kopfschmerzen, Schwindel und Miktionsbeschwerden gefragt. Im Rahmen der körperlich- neurologischen Untersuchung wurde der Reflexstatus erhoben, die Funktion der Hirnnerven getestet sowie die sensorischen, motorischen und koordinativen Fähigkeiten der Probanden überprüft.

### **2.2.4 Mini- Mental- Status- Test (MMST)**

Der MMST nach Folstein (Folstein et al., 1990) ist ein sehr verbreitetes Screening-Verfahren für Gedächtnisstörungen. Dieser Test besteht aus einem Fragebogen, der zur Beurteilung des Vorliegens von dementiellen Erkrankungen eingesetzt wird. Er beinhaltet die Aufgabenfelder Orientierung, Aufnahmefähigkeit, Aufmerksamkeit, Rechnen, Gedächtnis, Sprache, Ausführung einer Anweisung, Lesen, Schreiben und konstruktive Praxis. Die Auswertung wird anhand einer von 0 bis 30 Punkten reichenden Skala vorgenommen. Ein Score von 0 deutet auf eine schwere kognitive Störung hin, bei einer Punktzahl von unter 26 Punkten liegt möglicherweise ein pathologisches kognitives Defizit vor. Probanden, die im MMST einen Wert von weniger als 27 Punkten erreichten, wurden von der Studie ausgeschlossen.

### **2.2.5 Strukturiertes Klinisches Interview für DSM- IV (SKID- I und SKID- II)**

Das SKID- I (Wittchen et al., 1997) dient der Erfassung und Diagnostik ausgewählter psychischer Syndrome und Störungen, die im DSM- IV auf Achse I definiert werden. Folgende DSM- IV Diagnosen können im SKID- I auf Achse I beurteilt werden: Affektive und psychotische Störungen, Störungen durch psychotrope Substanzen, Angststörungen, somatoforme Störungen, Ess- und Anpassungsstörungen. Ferner werden Kodierungsmöglichkeiten für die Beurteilung von Achse III, die somatische

Störungen miteinbezieht, Achse IV, die psychosoziale Beeinträchtigungen berücksichtigt und Achse V, die das globale Funktionsniveau erfasst, angeboten. Alle Diagnosen werden im Längs- und Querschnitt sowie mit Zusatzinformationen über Beginn und Verlauf der Störungen erhoben.

Das SKID- II (Wittchen et al., 1997) ist ein Verfahren zur Diagnostik der zehn auf Achse II sowie der zwei im Anhang des DSM- IV aufgeführten Persönlichkeitsstörungen (selbstunsichere, dependente, zwanghafte, negativistische, depressive, paranoide, schizotypische, schizoide, histrionische, narzisstische, antisoziale und Borderline Persönlichkeitsstörungen).

Das SKID- I und SKID- II ermöglichen dem Interviewer eine schnelle und valide Diagnosestellung nach dem DSM- IV. Durch die Angabe von Sprungregeln hält sich der Interviewer nicht bei Fragen nach Symptomen auf, die diagnostisch irrelevant sind. Ein Studienausschluss der Probanden erfolgte bei somatischen Erkrankungen oder bei Störungen der Achse I/ II.

### **2.2.6 Family History Assessment Module (FHAM)**

Mittels des FHAM (Rice et al., 1995) wurde unter erstgradigen Verwandten der Probanden psychiatrische Vorgeschichten wie Alkohol-, Drogen- und Medikamentenabusus, Depression, Manie, Schizophrenie, antisoziale Tendenzen, neurotische Störung, Aufsuchen psychiatrischer Hilfe und psychiatrisch stationäre Aufenthalte ermittelt. Bei positiver psychiatrischer Familienanamnese erfolgte ein Studienausschluss der Probanden.



## **2.3 Auswahlverfahren der schizophrenen Patienten**

### **2.3.1 Standardisierte Anamneseerhebung**

Die einführende standardisierte Anamneseerhebung umfasste die Lebensgeschichte seit der Kindheit wie Erkrankungen, Medikamenteneinnahme, Alkohol- und Drogenkonsum, ambulante und stationäre psychiatrische Therapie, Suizidversuche, schulischer und beruflicher Werdegang, familiäre Beziehungen und Wohnsituation. Die Anamnese sollte einen ersten groben Überblick über die Krankheitsgeschichte der Patienten geben und Hinweise auf eine eventuell vorhandene Suchterkrankung liefern. Schizophrene Patienten, deren Erkrankung die Folge eines Substanzmissbrauches war, wurden von der Studie ausgeschlossen.

### **2.3.2 Strukturiertes Klinisches Interview für DSM- IV (SKID- I)**

Nach den Beurteilungsanleitungen des SKID- I (Kapitel 2.3.5) wurden die Patienten nach paranoider, katatoner, desorganisierter, undifferenzierter und residualer Schizophrenie unterteilt. Hinsichtlich des aktuellen und des im Verlauf der Krankheit jemals erreichten schlechtesten Gesundheitszustandes wurde der Schweregrad der Erkrankung beurteilt. Diese Erhebungen dienten der genaueren Einteilung der Schizophrenie, waren aber kein Ein- oder Ausschlusskriterium. Komorbiditäten wurden mit den diagnostischen Sektionen des SKID- I für Alkohol- und Drogenabusus, posttraumatische Belastungsreaktionen, somatoforme Störungen, Panik-, Zwangs-, Angst-, Ess- und Anpassungsstörungen abgefragt.

### **2.3.3 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM- IV)**

Die Diagnose Schizophrenie wurde bei den Patienten durch das DSM- IV (APA, 2000) verifiziert. Der Kriterienkatalog des DSM- IV sieht für die Diagnose Schizophrenie folgende charakteristischen Symptome vor: Wahn, Halluzinationen, desorganisierte Sprechweise, grob desorganisiertes oder katatonies Verhalten, negative Symptome wie Affektverflachung, Alogie oder Abulie. Diese Symptome sind mit deutlicher sozialer und beruflicher Dysfunktion verbunden. Für die Diagnose Schizophrenie müssen mindestens zwei von fünf charakteristischen Symptomen während eines Monats (nur im Fall einer erfolgreichen Behandlung für kürzere Zeit) bestehen. Wenn Wahnphänomene bizarr sind oder Halluzinationen kommentierende oder dialogisierende Stimmen einschließen, reicht ein Symptombereich aus. Einige Störungen (z.B. Prodromalsymptome oder absonderliche Überzeugungen) müssen mindestens sechs Monate vorhanden sein. Weiterhin soll die Störung nicht suffizienter durch eine schizoaffektive oder affektive Störung mit psychotischen Merkmalen zu erklären sein. Die Symptomatik darf auch nicht auf direkte körperliche Wirkungen einer Substanz oder auf eine körperliche Erkrankung zurückzuführen sein. Diese Bedingungen sind dadurch zu erklären, dass durch zahlreiche psychotrope Substanzen und organische Krankheiten nahezu das komplette Spektrum der charakteristischen Symptomatik der Schizophrenie induziert werden kann. Das DSM- IV teilt die Schizophrenie in verschiedene Subtypen ein, wie z.B. desorganisierter, katatoner, paranoider, residualer und undifferenzierter Typ. Patienten, welche die DSM- IV Kriterien für die Diagnose Schizophrenie nicht erfüllten sowie Patienten mit florider Hepatitis B und C, HIV-Positivität oder anamnestischem Anhalt für intravenösen Heroinkonsum wurden von der Studienteilnahme ausgeschlossen.

### **2.3.4 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)**

Die PANSS (Kay et al., 1987) besteht aus einem 30- 40minütigen, formalisierten psychiatrischen Interview, in dem 30 Symptome anhand einer siebenstufigen Skala von 1 (nicht vorhanden) bis 7 (extrem ausgeprägt) bewertet werden. Die Symptome

sind drei Skalen zugeordnet: Der Positivskala, zu der Delusion, formale Denkstörung, Halluzinationen, Erregung, Größenwahn, Feindseligkeit, Misstrauen und Verfolgungswahn gehören; der Negativskala, die Affektverarmung, emotionale Isolation, mangelnde Beziehungsfähigkeit, passiv- apathisch soziale Isolation, erschwertes abstraktes Denkvermögen, mangelnde Spontaneität und Gesprächsfähigkeit sowie stereotypes Denken umfasst; der psychopathologischen Globalskala, welche Angst, Schuldgefühle, Gespanntheit, Maniertheit und Posieren, Depression, verlangsamte Motorik, Unkooperativität, ungewöhnliche Denkinhalte, Desorientiertheit, Aufmerksamkeitsschwäche, mangelnde Urteils- und Einsichtsfähigkeit, Störung der Willensbildung, mangelnde Impulskontrolle, Selbstbezogenheit, aktive soziale Meidung und leibliche Befindlichkeitsstörung enthält (Mass et al., 2000). Berichte über das alltägliche Verhalten sind eine wertvolle Hilfe bei der Erfassung von emotionalem Rückzug, passiv- apathisch sozialer Isolation, Affektlabilität, aktiver sozialer Meidung, Feindseligkeit, mangelnder Kooperationsbereitschaft, Erregung und verlangsamter Motorik. In die Beurteilung fließen auch direkte Beobachtungen der affektiven, kognitiven und psychomotorischen Funktionen sowie der Aufnahme- und Interaktionsfähigkeiten der Patienten ein.

### **2.3.5 Family History Assessment Module (FHAM)**

Um die Familienanamnese zu vervollständigen, wurde auch bei den schizophrenen Patienten das FHAM (Kapitel 2.3.6) angewandt, was aber keinen Einfluss auf den Ein- oder Ausschluss der Patienten hatte.

## **2.4 Wechsler Memory Scale Revised (WMS- R)**

Die kognitiven Leistungen der Probanden wurden mittels des Gedächtnistests Wechsler Memory Scale geprüft. Gedächtnistests sind Zusammenstellungen von standardisierten Fragen und Aufgaben, mit denen die mnestischen Fähigkeiten eines Individuums erfasst werden können. Das Vorgehen und die Bewertung erfolgten nach dem Manual des WMS- R (Härting et al., 2000).

## Material und Methoden

Die Auswertung der WMS- R führt über mnestiche Aufgaben, die in ihrer Komplexität und Abrufmodalität (freier und geleiteter Abruf sowie Rekognition) variieren, zur Bewertung von fünf Leistungsaspekten (Tabelle 3): Das Verbale Gedächtnis und das Visuelle Gedächtnis, die zusammen das Allgemeine Gedächtnis ausmachen, die Verzögerte Gedächtnisleistung sowie die Aufmerksamkeits- und Konzentrationsleistung, die sich im Wesentlichen aus Kurzzeitgedächtnisaufgaben zusammensetzt. So erlaubt die WMS- R eine Beurteilung mnesticher Teilbereiche, die in der Gedächtnisforschung als fest etabliert gelten. Die WMS- R setzt sich aus 13 Subtests zusammen und wird als Einzeluntersuchung durchgeführt, wobei die Durchführung des kompletten Tests etwa 45 Minuten dauert. Die 13 Subtests werden bei der Auswertung unterschiedlich gewichtet und dann zu den fünf Leistungsaspekten zusammengefasst (Tabelle 3): Das Verbale Gedächtnis, das sich aus den Subtests Logisches Gedächtnis I (zweifach gewichtet) und Verbale Paarerkenung (einfach gewichtet) zusammensetzt. Das Visuelle Gedächtnis, das die Subtests Figurales Gedächtnis, Visuelle Paarerkenung I und Visuelle Wiedergabe I (jeweils einfach gewichtet) in sich vereint. Das Allgemeine Gedächtnis, das aus den Leistungsaspekten Visuelles Gedächtnis und Verbales Gedächtnis gebildet wird. Das Verzögerte Gedächtnis, das die Subtests Logisches Gedächtnis II (einfach gewichtet), Visuelle Paarerkenung II (zweifach gewichtet), Verbale Paarerkenung II (zweifach gewichtet) und Visuelle Wiedergabe II (einfach gewichtet) beinhaltet und der Leistungsaspekt Aufmerksamkeit und Konzentration, der die Subtests Mentale Kontrolle (einfach gewichtet), Zahlenspanne und Blockspanne (beide zweifach gewichtet) umfasst.

Tabelle 3: Subtests und Leistungsaspekte der WMS- R

<b>Subtests (Gewichtung)</b>	<b>Leistungsaspekte</b>	
Information und Orientierung (Ein-/ Ausschlusskriterium)	Screening für Gedächtnisbeeinträchtigungen	
Logisches Gedächtnis I (doppelt gewichtet)	<b>Verbales Gedächtnis</b>	<b>Allgemeines Gedächtnis</b>
Verbale Paarerkenung I (einfach gewichtet)		
Figurales Gedächtnis (einfach gewichtet)	<b>Visuelles Gedächtnis</b>	
Visuelle Paarerkenung I (einfach gewichtet)		
Visuelle Wiedergabe I (einfach gewichtet)		
Logisches Gedächtnis II (einfach gewichtet)	<b>Verzögertes Gedächtnis</b>	
Visuelle Paarerkenung II (doppelt gewichtet)		
Verbale Paarerkenung II (doppelt gewichtet)		
Visuelle Wiedergabe II (einfach gewichtet)		
Mentale Kontrolle (einfach gewichtet)	<b>Aufmerksamkeit und Konzentration</b>	
Zahlenspanne (doppelt gewichtet)		
Blockspanne (doppelt gewichtet)		

## **2.4.1 Untertests der WMS- R**

### **2.4.1.1 Information und Orientierung**

Der Proband wird gebeten, Fragen zur persönlichen, zeitlichen und örtlichen Orientierung und nach dem Allgemeinwissen zu beantworten. Die Auswertung dieses Subtests dient nicht der Beurteilung von Gedächtnisleistungen des Probanden, sondern der Einschätzung der Durchführbarkeit des Tests sowie der Interpretierbarkeit der einzelnen Ergebnisse. Die Fragen 6, 8 und 12 lauten beispielhaft: „Wie heißt der oder die derzeitige Bundeskanzler/ in?“, „Welches Jahr haben wir jetzt?“, „In welcher Stadt sind wir?“. Die letzten Fragen dieses Abschnittes beziehen sich auf die Seh- und Hörfähigkeit des Probanden, um sicher zu stellen, dass der Proband diesbezüglich im Hinblick auf die folgenden Testaufgaben nicht eingeschränkt ist. Frage 16 lautet: „Haben Sie Schwierigkeiten beim Hören?“, „Sind Sie Brillenträger?“ (Gegebenenfalls sollte der Proband gebeten werden, die Lesebrille zu benutzen), „Sind Sie farbenblind?“. Diese Fragen ergeben keine Punkte. Maximal können 14 Punkte erreicht werden. In diesem Subtest muss der Proband die volle Punktzahl erreichen, ansonsten muss der Testdurchlauf abgebrochen und der Proband von der Studie ausgeschlossen werden.

### **2.4.1.2 Mentale Kontrolle**

In diesem Subtest wird der Proband gebeten, Reihen von Zahlen bzw. Buchstaben innerhalb eines vorgegebenen Zeitfensters aufzusagen.

Aufgabe 1: Rückwärtszählen von 20 bis 1 innerhalb von 30 Sekunden.

Aufgabe 2: Aufsagen des Alphabets innerhalb von 30 Sekunden.

Aufgabe 3: Zählen in 3er- Schritten ab 1 (bis 40) innerhalb von 45 Sekunden.

Pro Aufgabe werden 2 Punkte vergeben, wenn der Proband innerhalb der Zeitgrenzen keine Fehler macht. Tritt ein Fehler innerhalb der Zeitgrenze auf, wird ein Punkt, bei mehr als einem Fehler wird kein Punkt vergeben. Maximal können bei dieser Aufgabe 6 Punkte erreicht werden.

### **2.4.1.3 Figurales Gedächtnis**

Bei dieser Aufgabe soll der Proband ihm zuvor dargebotene Muster, die aus unterschiedlich schattierten Rechtecken bestehen, aus mehreren Mustern wieder erkennen.

Bei Aufgabe 1 wird dem Probanden ein Muster für 5 Sekunden gezeigt, direkt im Anschluss werden ihm 3 unterschiedliche Muster dargeboten, aus denen er das vorherig gezeigte erkennen soll.

Bei Aufgabe 2 werden dem Probanden 3 unterschiedliche Muster für 15 Sekunden gezeigt, die er anschließend innerhalb von 30 Sekunden aus 9 Mustern wieder erkennen soll. Die Aufgaben 3 und 4 verfahren nach dem gleichen Schema.

Jedes richtig erkannte Muster wird mit einem Punkt gewertet, wobei die Reihenfolge der Antworten keine Rolle spielt. Maximal können bei dieser Aufgabe 10 Punkte erreicht werden.

### **2.4.1.4 Logisches Gedächtnis I (Textreproduktion I)**

Bei diesem Subtest wird dem Probanden zweimal je eine Geschichte vorgelesen. Direkt im Anschluss an das Vorlesen der ersten Geschichte soll der Proband diese möglichst wortwörtlich und detailgenau nacherzählen. Bei der zweiten Geschichte wird genauso verfahren. Am Ende dieser Aufgabe wird der Proband darauf aufmerksam gemacht, dass er nach einer halben Stunde nochmals zu den Geschichten befragt werde und diese nicht vergessen solle. 30 Minuten später erfolgt dann die verzögerte Abfrage der Geschichten (Kapitel 2.5.1.10). Die Antworten werden jeweils wortwörtlich protokolliert und anhand genauer Auswertungsrichtlinien im Anhang des Testmanuals ausgewertet, indem jede richtige Auswertungseinheit einen Punkt erhält. Maximal können bei dieser Aufgabe 50 Punkte erreicht werden.

### **2.4.1.5 Visuelle Paarerkennung I**

Dem Probanden werden sechs Strichfiguren, jeweils gepaart mit einer bestimmten Farbe, gezeigt. Anschließend werden ihm nur die Strichfiguren vorgelegt und er soll auf einer Farbtafel, die nur die vorher schon verwendeten Farben enthält, die jeweils

zu der Figur gehörige Farbe bestimmen. Damit der Proband die Aufgabe versteht und um Schwierigkeiten bei der Differenzierung der Farben auszuschließen, wird zuerst eine Beispielaufgabe durchgeführt. Danach werden dem Probanden 6 Figuren- Farben- Paare für jeweils 3 Sekunden gezeigt, anschließend werden ihm nur die Figuren gezeigt und er soll auf der bereitgelegten Farbtafel mit dem Finger auf die jeweils zugehörige Farbe tippen. Für jede Antwort hat der Proband 5 Sekunden Zeit. Antwortet er nicht oder falsch innerhalb dieser Zeit oder gibt er zu erkennen, dass er sich nicht an die Farbe erinnern kann, zeigt ihm der Prüfer die richtige Farbe und fährt mit der nächsten Figur fort. Direkt nach Beendigung des ersten Durchgangs folgt ein zweiter, wobei dem Probanden nochmals dieselben Figuren- Farb- Paare in einer veränderten Reihenfolge gezeigt werden. Danach wird der Proband nach den korrekten Farben der Strichfiguren befragt. Insgesamt gibt es 6 solcher Durchgänge, wobei die ersten drei auf jeden Fall durchgeführt werden müssen und mit jeweils einem Punkt pro richtig erkanntem Figuren- Farben- Paar bewertet werden. Beantwortet der Proband im dritten Durchgang alle Aufgaben richtig, wird der Subtest beendet. Macht der Proband im dritten Durchgang Fehler, wird auch der vierte und falls nötig der fünfte und sechste Durchgang ausgeführt. Nach wie vor werden hierbei die Antworten des Probanden gegebenenfalls korrigiert. Nach Beendigung des Subtests wird der Proband darauf aufmerksam gemacht, dass er noch einmal zu einem späteren Zeitpunkt (30 Minuten später; Kapitel 2.5.1.11) diese Figuren- Farben- Paare abgefragt wird und deshalb versuchen sollte, sie in Erinnerung zu behalten. Maximal können bei dieser Aufgabe 18 Punkte erreicht werden.

### **2.4.1.6 Verbale Paarererkennung I**

Dieser Subtest ist das verbale Pendant zum Subtest der „Visuellen Paarererkennung“ (Kapitel 2.5.1.5). Dem Probanden werden 8 Wortpaare vorgelesen, von denen er bei der anschließenden Nennung des jeweils ersten Wortes das zugehörige zweite Wort erinnern soll, z.B. Baby- Geschrei, Frucht- Apfel, Salat- Stift. Bei dem ersten Durchgang werden die Wortpaare vorgelesen, nach einer kleinen Pause wird dem Probanden das jeweils erste Wort des Wortpaares vorgelesen und er hat 5 Sekunden Zeit, das zugehörige zweite Wort zu nennen. Antwortet er richtig, wird ihm das vom Prüfer mitgeteilt, antwortet er falsch oder gar nicht, nennt ihm der Prüfer das



richtige Wort. Bei dem zweiten und dritten Durchgang werden dem Probanden nochmals dieselben Wortpaare in einer anderen Reihenfolge vorgelesen und er hat wiederum das jeweils zweite Wort bei der Abfrage zu nennen. Analog dem Subtest „Visuelle Paarererkennung“ gibt es auch hier sechs Durchgänge, wobei die ersten drei auf jeden Fall durchgeführt und nur diese bewertet werden. Macht der Proband im dritten Durchgang keine Fehler, wird der Subtest beendet. Macht er im dritten Durchgang Fehler, wird auch der vierte und falls nötig der fünfte und sechste Durchgang ausgeführt. Nach wie vor werden hierbei die Antworten des Probanden gegebenenfalls korrigiert. Anschließend wird der Proband gebeten, die Wortpaare bis zu einem späteren Zeitpunkt (30 Minuten später; Kapitel 2.5.1.12) möglichst in Erinnerung zu behalten. Für jedes richtige Wort wird ein Punkt, für ein falsches oder nicht erinnertes Wort wird kein Punkt vergeben. Maximal können bei dieser Aufgabe 24 Punkte erreicht werden.

### **2.4.1.7. Visuelle Wiedergabe I**

Dieser Subtest besteht aus vier Karten, auf denen unterschiedliche komplexe Zeichnungen ansteigenden Schwierigkeitsgrades abgebildet sind. Dem Probanden werden diese vier Karten für je zehn Sekunden dargeboten. Er wird gebeten, die jeweilige Figur direkt im Anschluss daran möglichst detailgetreu und sorgfältig nachzuzeichnen, wobei Radieren und Anbringen von Korrekturen erlaubt ist. Beim Nachzeichnen gibt es keine zeitliche Begrenzung. Die Zeichnungen sammelt der Prüfer sofort ein, wobei die Karten dem Probanden kein zweites Mal gezeigt werden, auch wenn seine Zeichnung unkorrekt ist oder er gar nichts gezeichnet hat. Nach Zeichnung der letzten Figur wird der Proband darauf aufmerksam gemacht, dass er diese Figuren in 30 Minuten nochmals zeichnen soll (Kapitel 2.5.1.13) und diese möglichst nicht vergessen solle. Für die Auswertung der gezeichneten Figuren befinden sich detaillierte Kriterien mit Beispielen im Anhang des Testmanuals, wobei bei jedem Fehler ein Punkt abgezogen wird. Maximal können bei dieser Aufgabe 41 Punkte erreicht werden.

### **2.4.1.8. Zahlenspanne (Verbale Merkspanne)**

Dieser Subtest besteht aus zwei Aufgabentypen, der Zahlenspanne vorwärts und der Zahlenspanne rückwärts. Bei der Zahlenspanne vorwärts werden dem Probanden Zahlenfolgen wachsender Länge vorgelesen, die er unmittelbar danach wiederholen soll. Die vorgesagten Zahlenspannen werden bei jedem Durchgang um eine Zahl länger bis zu acht Zahlen hintereinander. Jeder Durchgang beinhaltet zwei Folgen (zweimal eine 3er Zahlenspanne, zweimal eine 4er Zahlenspanne, usw.). Bei der Zahlenspanne rückwärts werden dem Probanden ebenfalls Zahlenfolgen wachsender Länge vorgelesen, die er diesmal in genau umgekehrter Reihenfolge repetieren soll. Die Zahlenspannen werden bei jedem Durchgang um eine Zahl länger bis zu sieben Zahlen hintereinander. Auch hier beinhaltet jeder Durchgang zwei Folgen. Wiederholt der Proband keine der zwei Folgen eines Durchgangs der Zahlenspanne vorwärts richtig, wird diese Zahlenfolge beendet und mit der Zahlenspanne rückwärts fortgefahren. Wiederholt der Proband auch hier keine der zwei Folgen eines Durchgangs richtig, wird der Subtest beendet. Für jede richtig repetierte Folge gibt es einen Punkt. Maximal können bei dieser Aufgabe 24 Punkte erreicht werden.

### **2.4.1.9 Blockspanne (Visuelle Merkspanne)**

Dieser Subtest besteht ebenfalls aus zwei Aufgabentypen, der Blockspanne vorwärts und der Blockspanne rückwärts. Bei der Blockspanne vorwärts werden dem Probanden auf einem Blockspannenbrett (rechteckiges Brett mit darauf befestigten kleinen Würfeln variabler Anordnung) Folgen wachsender Länge gezeigt, indem der Prüfer mit dem Finger auf eine Folge von Würfeln tippt, die der Proband im unmittelbaren Anschluss nachtippen soll. Bei der Blockspanne rückwärts werden dem Probanden ebenfalls Folgen wachsender Länge gezeigt, die er diesmal in genau umgekehrter Reihenfolge nachahmen soll. Bei beiden Blockspannen gibt es pro Blockspanne zwei Durchgänge, zweimal eine 2er Folge, zweimal eine 3er Folge usw. bis zu zweimal einer 8er Folge bei der Blockspanne vorwärts und bis zu zweimal einer 7er Folge bei der Blockspanne rückwärts. Wiederholt der Proband keine der zwei Folgen eines Durchgangs der Blockspanne vorwärts richtig, wird dieser Untertest beendet und mit der Blockspanne rückwärts fortgefahren.

Wiederholt der Proband auch hier keine der zwei Folgen eines Durchgangs richtig, wird der Subtest beendet. Für jede richtig wiederholte Folge wird ein Punkt vergeben. Maximal können bei dieser Aufgabe 24 Punkte erreicht werden.

### **2.4.1.10 Logisches Gedächtnis II (Textreproduktion II)**

Zwischen der Durchführung des Logischen Gedächtnis I (Kapitel 2.5.1.4) und des Logischen Gedächtnis II sollen auf jeden Fall 30 Minuten liegen. Eventuell muss eine Pause zwischen der Blockspanne und diesem Test eingelegt werden. Der Proband wird aufgefordert, die Geschichten, die ihm im Logischen Gedächtnis I vorgelesen wurden, nochmals möglichst detailliert zu wiederholen. Kann sich der Proband an eine oder beide Geschichten nicht erinnern, können genau vorgegebene Hilfestellungen gegeben werden. Weitere Hilfestellungen sind nicht erlaubt. Die Auswertung erfolgt wie im Logischen Gedächtnis I. Maximal können bei dieser Aufgabe 50 Punkte erreicht werden.

### **2.4.1.11 Visuelle Paarererkennung II**

Hier werden dem Probanden nochmals die aus der Visuellen Paarererkennung I (Kapitel 2.5.1.5) bekannten Figuren gezeigt, die er wieder der richtigen Farbe auf einer ihm vorgelegten Farbtafel zuordnen soll, wofür er pro Farbe zehn Sekunden Zeit hat. Für jede richtige Antwort gibt es einen Punkt. Maximal können bei dieser Aufgabe 6 Punkte erreicht werden.

### **2.4.1.12 Verbale Paarererkennung II**

Hier soll sich der Proband an die Wortpaare aus der Verbalen Paarererkennung I (Kapitel 2.5.1.6) erinnern. Es wird wieder das jeweils erste Wort eines Wortpaares genannt und der Proband soll das zweite Wort nennen, wobei er für eine Antwort zehn Sekunden Zeit hat. Für jede richtige Antwort gibt es einen Punkt. Maximal können bei dieser Aufgabe 8 Punkte erreicht werden.

### **2.4.1.13 Visuelle Wiedergabe II**

Hier wird geprüft, ob sich der Proband an die vier Figuren, die er bei der Visuellen Wiedergabe I (Kapitel 2.5.1.7) nachzeichnen sollte, erinnern kann. Es wird ihm ein leeres Zeichenblatt vorgelegt und er soll versuchen, die Figuren nochmals in beliebiger Reihenfolge möglichst detailgetreu aufzuzeichnen. Falls er sich nicht an die Zeichnungen erinnern kann, darf er zwar ermutigt werden, der Prüfer darf allerdings keinerlei Hilfestellungen geben. Die Zeichnungen werden wiederum nach dem Testmanual analog der Visuellen Wiedergabe I bewertet. Maximal können bei dieser Aufgabe 41 Punkte erreicht werden.

### **2.4.2 Auswertung der WMS- R**

Im Testmanual der WMS- R (Härting et al., 2000) sind Mittelwerte und Standardabweichungen für die einzelnen Subtests angegeben. Diese wurden für den Altersbereich von 15 bis 74 Jahren geeicht. Hierfür wurden insgesamt sieben Altersgruppen aus 210 Probanden gebildet. Pro Altersgruppe wurden 30 Probanden untersucht, die entsprechend vorher festgelegter Geschlechts- und Bildungskriterien zufällig ausgewählt wurden. Es handelt sich somit um eine quotierte Stichprobe (Friedrichs, 1985). Um eine möglichst bevölkerungsrepräsentative Datenerhebung zu gewährleisten, wurde die Schichtung der Stichprobe entsprechend den demographischen Daten des Statistischen Jahrbuchs der Bundesrepublik Deutschland von 1995 vorgenommen. Aus dieser Stichprobe lassen sich Mittelwerte für die Subtests und Leistungsaspekte der WMS- R entnehmen (Tabellen 4 und 5).

Für die WMS- R Unterskalen wurden mittels der SPSS 15.0 Software (Statistical Package for Social Sciences, SPSS Inc., Chicago) Multivarianzanalysen (MANOVA) durchgeführt, indem die Subskalen und die Faktoren Genotyp bzw. Allel, Geschlecht und Gruppenzugehörigkeit integriert sowie für die Covariaten Alter und Schulbildung kontrolliert wurden.

*Tabelle 4: Maximale Punktzahlen der WMS- R- Subtests und Mittelwerte der Punkte bei einer Stichprobenerhebung*

<b>13 Subtests der WMS- R</b>	<b>Maximale Punktzahlen der Subtests (Punkte)</b>	<b>Mittelwerte der Punktzahlen in der Stichprobe (Punkte)</b>
1. Information und Orientierung	14	13,56
2. Mentale Kontrolle	6	5,43
3. Figurales Gedächtnis	10	7,78
4. Logisches Gedächtnis I	50	30,15
5. Visuelle Paarererkennung I	18	14,71
6. Verbale Paarererkennung I	24	21,43
7. Visuelle Wiedergabe I	41	35,15
8. Zahlenspanne	24	14,93
9. Blockspanne	24	17,05
10. Logisches Gedächtnis II	50	26,93
11. Visuelle Paarererkennung II	6	5,48
12. Verbale Paarererkennung II	8	7,53
13. Visuelle Wiedergabe II	41	33,25

*Tabelle 5: Maximale Punktzahlen der WMS- Leistungsaspekte und Mittelwerte der Punkte bei einer Stichprobenerhebung*

<b>5 Leistungsaspekte der WMS- R</b>	<b>Maximale Punktzahlen der Leistungsaspekte (Punkte)</b>	<b>Mittelwerte der Punktzahlen in der Stichprobe (Punkte)</b>
Verbales Gedächtnis	124	81,73
Visuelles Gedächtnis	69	57,64
Allgemeines Gedächtnis	193	139,37
Aufmerksamkeit/ Konzentration	102	69,39
Verzögertes Gedächtnis	119	86, 20

## 2.4.3 Einfluss demographischer Variablen auf die WMS- R Werte

Mit univariante Varianzanalysen (ANOVA) wurden die fünf Summenrohwerte auf Geschlechts-, Alters und Bildungsunterschiede hin geprüft (Tabelle 6; Härting et al., 2000).

*Tabelle 6: F- Werte der ANOVA für die einzelnen Summenrohwerte (Abbildung aus Härting et al., 2000)*

\*\* $p < 0,001$ ; \* $p < 0,01$

Skalenwerte	Altersgruppe	Schulabschluss	Geschlecht
Verbales Gedächtnis	5,74**	23,60**	1,93
Visuelles Gedächtnis	10,52**	42,00**	2,10
Allgemeines Gedächtnis	8,87**	39,99**	2,56
Aufmerksamkeit/ Konzentration	3,68*	46,93**	1,81
Verzögertes Gedächtnis	11,93**	47,66**	2,07

### 2.4.3.1 Einfluss des Geschlechts

Männer und Frauen unterschieden sich nicht signifikant in ihren Ergebnissen in der WMS- R. Es konnte auch kein signifikanter Geschlechtseffekt für einzelne Untertests der Testbatterie festgestellt werden. Aus diesem Grund ist eine Anpassung der Ergebnisse an das Geschlecht des Probanden nicht vonnöten.

### 2.4.3.2 Einfluss des Alters

Für jede einzelne Subskala konnte mit den univariante F- Tests ein signifikanter Alterseffekt belegt werden. Damit ist die Unterteilung in Altersgruppen bei der Normierung eindeutig gerechtfertigt. Sie bedeutet gleichzeitig, dass ein 74jähriger Proband, der einen Index- Wert von 100 in der Allgemeinen Gedächtnisleistung erreicht, verglichen mit einem 25jährigen Probanden, der ebenfalls einen Index- Wert von 100 erzielt, einen niedrigeren Rohwert aufweist.

### **2.4.3.3 Einfluss der Bildung**

In der Standardisierungsstichprobe zeigte auch die Schulbildung einen signifikanten Einfluss auf die Gedächtnisleistung in allen Subskalen. Da die Normierung, abgesehen von einer zusätzlichen Normentabelle für Abiturienten, keine Gruppeneinteilung nach dem Bildungsgrad vorsieht, sollten die Anwender bei der Interpretation der Testergebnisse dies berücksichtigen.

Die IQ- Werte in den jüngeren Altersgruppen weichen deutlich von einem erwarteten Quotient von 100 ab. Da die Normierung des hier zur Intelligenzschätzung angewandten Untertests des L-P-S (Horn, 1983) einige Zeit zurückliegt, entspricht dieses Ergebnis dem bekannten Effekt eines IQ- Zuwachses in jeder Generation (Flynn, 1987). Aus diesem Grund sollte insbesondere bei jüngeren Probanden auf aktualisierte Normierungen beim Vergleich von IQ und MQ zurückgegriffen werden.

### **2.4.4 Statistische Eigenschaften der WMS- R**

#### **2.4.4.1 Reliabilität**

Als Maß für die Reliabilität wurden für alle Untertests die Stabilitätskoeffizienten bestimmt. Hierfür wurde eine Retest- Untersuchung mit 40 Probanden aller Altersgruppen durchgeführt (Härting et al., 2000). Für die Subtests und für die Leistungsaspekte ergaben sich Reliabilitätskoeffizienten von 0.42 und 0.88 mit einem Mittelwert von 0.78. Die Auswertungen der Subtests sind eindeutig, außer die Bewertungen der Subtests Logisches Gedächtnis und Visuelle Wiedergabe, die komplex sind, da die interindividuelle Varianz der Antworten groß ist. Um die Auswertungsobjektivität dennoch zu gewährleisten, sind im Anhang der WMS- R genaue Auswertungsregeln für beide Untertest einschließlich einer Vielzahl häufig auftretender Antworten enthalten. Die Interrater- Reliabilität beträgt 0.99 für das Logische Gedächtnis und 0.97 für die Visuelle Wiedergabe. Die Auswertungsobjektivität ist somit als gut zu bewerten.

### **2.4.4.2 Validität**

Um die Validität der WMS- R zu ermitteln, wurden Untersuchungen an Patienten mit beginnender Demenz und an Patienten mit Depressionen durchgeführt (Härting et al., 1999). Hierbei lag der Gesamtwert der Patienten, die unter einer beginnenden Demenz leiden, bei drei Standardabweichungen, der Gesamtwert der Patienten mit einer depressiven Erkrankung bei einer Standardabweichung unter dem Mittelwert der Normalverteilung. Somit ist mittels der WMS- R eine Abgrenzung zwischen einer beginnenden Demenz und kognitiven Beeinträchtigungen im Rahmen einer Depression gelungen.

## **2.5 DNA- Extraktion**

Von allen Probanden wurde venöses Blut abgenommen. Die Monovetten enthielten EDTA, um die Gerinnung des Blutes zu verhindern. Die Proben wurden kodiert, um Anonymität zu gewährleisten und bei - 80 °C gelagert. Die DNA- Extraktion aus dem Probandenblut erfolgte mit Hilfe des QiaAmp DNA Blood Maxi Kit der Firma Qiagen, Hilden, Germany (Abbildung 13).



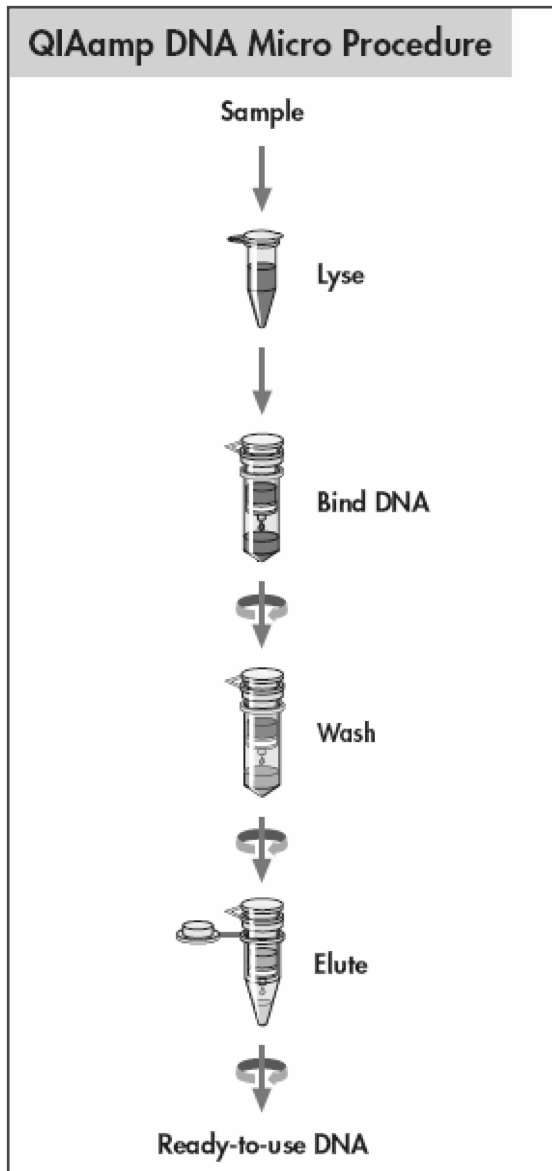


Abbildung 13: DNA- Extraktion nach der Anleitung des QiaAmp DNA Blood Maxi Kit.

Jeweils 10 ml der Probandenblutproben wurden mit 500 µl Proteinase K und 12 ml Guanidin- HCl- haltigem AL- Puffer aus dem Kit versetzt und gevortext. Es folgte eine 30minütige Inkubation bei 70°C im Wasserbad. 10 ml Ethanol (96-100%) wurden hinzugefügt und die Proben erneut für 2 Minuten gevortext. Anschließend wurde die Mischung auf eine Silikagel- Membran überführt und bei 3000 U/min in einer Zentrifuge der Firma Eppendorf für 3 Minuten zentrifugiert, um die DNA an die Silikamembran zu binden und Zellreste davon zu trennen. Danach erfolgten zwei Waschschrirte zuerst mit 5 ml Guanidin- HCl- haltigem Puffer und dann mit ethanolhaltigem Puffer, um RNA- und Proteinverunreinigungen zu entfernen. Um die Patienten- DNA von der Silikamembran zu eluieren, wurde der Filter mit AE- Puffer

(Tris- Puffer, pH> 9,0) benetzt und nach 5minütiger Inkubation bei Raumtemperatur für 5 Minuten mit 5000 U/min zentrifugiert. Die eluierte DNA stand für weitere molekularbiologische Untersuchungen zur Verfügung. Die Lagerung erfolgte bei einer Temperatur von -80°C.

## 2.6 Quantifizierung der DNA

Für die Polymerase- Kettenreaktion (Kapitel 2.8) muss der genaue DNA- Gehalt der Probe bestimmt werden. Die Quantifizierung erfolgte mit Hilfe des DNA- Fluoreszenzfarbstoffs PicoGreen (PicoGreen dsDNA quantitation reagent, PicoGreen Molecular Probes) und einem Fluoreszenzreader (Tecan GENios Workstation 150, Applied Biosystems). Die Berechnung des DNA- Gehalts erfolgte anhand einer Eichgerade, die mittels bekannter DNA- Konzentrationen erstellt wurde.

Je 5 µl der DNA- Probe wurden in 95 µl TE- Puffer (Tris- EDTA- Puffer, pH= 7,4) aufgenommen. Zur Quantifizierung wurde zu jeder Probe 100 µl PicoGreen- Lösung (PicoGreen 1:50 in TE- Puffer angesetzt) hinzupipettiert. Mittels einer Standardkurve, bestehend aus einem Blindwert und sieben Standardwerten (Blindwert: 100 µl TE- Puffer + 100 µl PicoGreen- Lösung; Standardwert: 99 µl TE- Puffer + 1 µl gDNA (humane genomische DNA, Clontech; 100 µl + 100 µl Pico Green- Reagenz) wurde der DNA- Gehalt in der Probe bestimmt (Tabellen 7 und 8). Hierfür wurden die Proben in einem Spektrofluorophotometer (Tecan GENios) bei einer Extinktion von 460 nm und einer Emission von 540 nm gemessen. Das Gerät lieferte Intensitäten, die über die Standardkurve in Konzentrationen umgerechnet werden. Dabei war darauf zu achten, dass der Standard im Ergebnis nicht von 100 ng/µl abwich.

*Tabelle 7: Pipettierung der DNA- Standards*

DNA- Konzentration	TE- Puffer	DNA-Stammlösungen	PicoGreen 1: 50 TE
100 ng/ µl	95 µl	5 µl	100 µl
50 ng/ µl	95 µl	5 µl	100 µl
25 ng/ µl	95 µl	5 µl	100 µl
12,5 ng/ µl	95 µl	5 µl	100 µl
6,25 ng/ µl	95 µl	5 µl	100 µl
3,125 ng/ µl	95 µl	5 µl	100 µl
1,5625 ng/ µl	95 µl	5 µl	100 µl
0 ng/ µl	100 µl	0 µl	100 µl

*Tabelle 8: Pipettierung der DNA- Probe*

DNA- Konzentration	TE- Puffer	DNA- Probe	PicoGreen 1: 50 TE
x ng/ µl	95 µl	5 µl	100 µl

## 2.7 Polymerase Chain Reaction (PCR)

### 2.7.1 Prinzip der PCR

Die Polymerase Chain Reaction (PCR; Polymerase- Kettenreaktion) wurde im Jahr 1985 von Kary Mullis entwickelt (Mullis und Faloona, 1987), wodurch es möglich wurde, bestimmte DNA- Sequenzen gezielt zu vervielfältigen. Die PCR wird eingesetzt, um einen kurzen und genau definierten Teil eines DNA- Stranges zu vervielfältigen. Dabei kann es sich um ein Gen oder nur um den Teil eines Gens handeln. Im Gegensatz zur PCR in lebenden Organismen kann der künstlich erzeugte PCR- Prozess nur relativ kurze DNA- Abschnitte kopieren. Bei einer Standard- PCR können dies bis zu etwa 3000 Basenpaaren (3kbp) lange DNA- Fragmente sein. Mithilfe bestimmter Polymerase- Mischungen und bestimmten Additiven in der PCR- Reaktion sowie optimalen Bedingungen können sogar Fragmente mit einer Länge von über 20- 40 kbp vervielfältigt werden, was immer

## Material und Methoden

noch sehr viel kürzer ist als die chromosomale DNA einer eukaryotischen Zelle. Eine menschliche Zelle enthält beispielsweise etwa drei Milliarden Basenpaare.

Für eine PCR werden mehrere grundlegende Komponenten benötigt: Die Original-DNA, die den zu vervielfältigenden Abschnitt enthält; zwei Primer, um auf den beiden Einzelsträngen der DNA jeweils den Startpunkt der DNA- Synthese festzulegen, wodurch der zu vervielfältigende Bereich von beiden Seiten begrenzt wird; DNA-Polymerase, die bei hohen Temperaturen nicht zerstört wird, um den festgelegten Abschnitt zu replizieren (z. B. Taq- Polymerase); Desoxynukleotidtriphosphate (dNTPs), die als Bausteine für den von der DNA- Polymerase synthetisierten DNA-Strang dienen; Magnesium- Ionen und Pufferlösungen, die für die Funktion der Polymerase essentiell sind, indem sie eine geeignete chemische Umgebung herstellen.

Die PCR findet in einem so genannten Thermocycler statt. Dieses Gerät erhitzt und kühlt die in ihr befindlichen Reaktionsgefäße präzise auf die Temperatur, die für den jeweiligen Schritt benötigt wird. Um Verdunstungen zu verhindern, wird ein beheizbarer Deckel auf den Reaktionsgefäßen oder eine Ölschicht auf dem Reaktionsgemisch benutzt.

Eine aus Bakterien (z.B. *Thermophilus aquaticus*) gewonnene, thermostabile DNA-Polymerase benutzt kurze Oligonukleotidprimer als Ausgangspunkt für die DNA-Synthese. In Gegenwart von Desoxynukleotidtriphosphaten (dNTPs) und unter den richtigen Temperaturbedingungen (gewöhnlich 72°C) verlängert sie den DNA- Strang entlang der Ausgangsmatrize (template) in 3'- Richtung. Die PCR ist ein zyklisches Verfahren: Ab dem dritten PCR- Zyklus entstehen Produkte, die der Länge der Zielsequenz zwischen den beiden Primern entsprechen und mit jedem weiteren Zyklus steigt die Menge der Ziel- Kopien exponentiell. Unter idealen Bedingungen wird die Zielsequenz nach 20 Zyklen  $2^{20}$ -fach vermehrt.

Die PCR beginnt mit der Auftrennung der DNA- Stränge durch Erhitzen, damit sich spezifische Primer anlagern können. Danach synthetisiert die Polymerase mittels den in der PCR- Reaktionslösung enthaltenen dNTPs einen neuen DNA- Strang in 3'- Richtung. Anschließend wird die DNA wieder denaturiert und dadurch eine

erneute Primeranlagerung und Strangverlängerung ermöglicht. Ab dem dritten Zyklus entstehen Sequenzen, die der Länge der Zielsequenz entsprechen. Insgesamt besteht eine PCR- Reaktion aus etwa 25- 42 Zyklen. In jedem Zyklus wird die Zahl der DNA- Kopien verdoppelt, bis die Substrate der PCR- Reaktionslösung aufgebraucht sind.

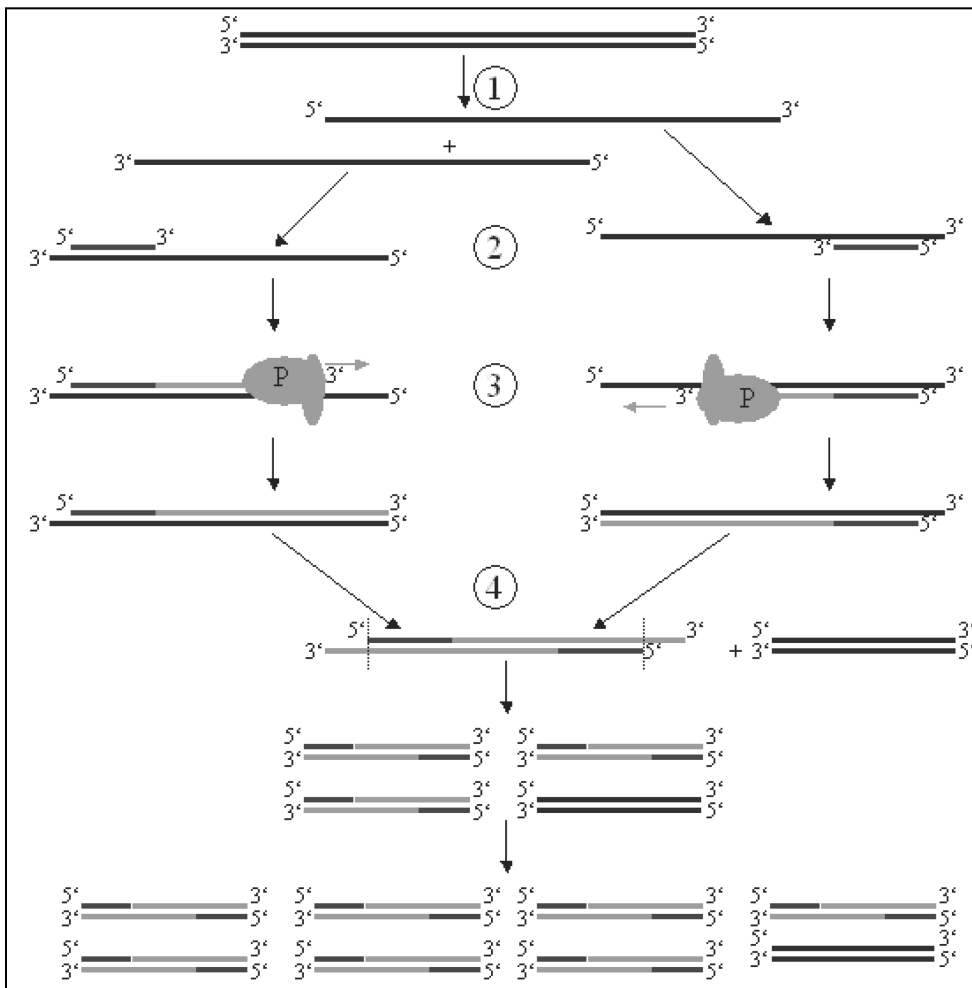


Abbildung 14: Polymerase Chain Reaction: 1.) Schmelzen (Denaturieren) bei ca. 96 °C 2.) Anlagerung (Primerhybridisierung) bei ca. 68 °C 3.) Verlängerung (Elongation) bei ca. 72 °C (P= Polymerase) 4.) Der erste Zyklus ist beendet (Abbildung aus Newton und Graham, 1994)

## 2.7.2 PCR- Protokoll

Um PCR- Primer zu entwickeln, welche die von unserer Studie untersuchten Einzelnukleotidpolymorphismen des 5-HT2A- Rezeptorgens (rs2770296 und

## Material und Methoden

rs2296972) flankieren und Produkte von 80- 120 Basenpaaren (bp) Länge erzeugen, wurde die Spectrodesigner Software der Firma Sequenom ([www.sequenom.com](http://www.sequenom.com)) verwendet. Die PCR- Primer wurden so geplant, dass sie mindestens 10 bp von den Polymorphismen entfernt ansetzten und bestimmte Kompositionskriterien erfüllten: G+C 40-70%, Mischung aus allen 4 Basen, Verteilung der Basen im Primer (maximal vier Wiederholungen derselben Base hintereinander erlaubt). Die Extensionsprimer wurden so gewählt, dass sie genau neben den Polymorphismen zum Liegen kamen und die Extension über den Polymorphismen vernünftige Abbruchprodukte lieferte. Es wurde sichergestellt, dass jeder Primer nur einmal im Genom bindet und nicht mit anderen Primern interagiert.

Die PCR wurde als Multiplex- PCR nach standardisierten Bedingungen gemäß dem iPLEX- Protokoll der Firma Sequenom (Oeth et al., 2005) durchgeführt. Für die Multiplex- PCR wurden 384- well Platten mit je einem Gesamtvolumen von 5 µl, die jeweils 5 ng genomischer DNA enthielten, verwendet. Im Gesamtvolumen waren 0,5 u HotStar Taq- Polymerase (Qiagen), 100 nmol genspezifische PCR- Primer, 1.25mal HotStar Taq- Puffer (Qiagen), 1.625 mmol Magnesiumchlorid und 500 µmol dNTPs enthalten. Zuerst wurde bei 94°C für 15 Minuten denaturiert, anschließend wurden 45 PCR- Zyklen bei 94°C für 20 Sekunden, bei 56°C für 30 Sekunden und bei 72°C für eine Minute mit einem abschließenden PCR- Zyklus bei 71°C für 3 Minuten durchgeführt. Die dabei entstandenen PCR- Produkte wurden mit Shrimp Alkaline Phosphatase (SAP, Firma Amersham) bei 37°C für 20 Minuten behandelt, um überschüssige dNTPs zu entfernen. Danach wurde die SAP durch Inkubation bei 85°C über 10 Minuten inaktiviert.

## **2.8 Detektion der SNPs (Single Nucleotide Polymorphisms)**

### **2.8.1 Prinzip der Single Nucleotide Primer Extension (SNUPE)**

Die Single Nucleotide Primer Extension (SNUPE) ist ein Verfahren zur Detektion von Einzelnukleotidpolymorphismen (Kuppuswamy et al., 1991). Dabei erfolgt zuerst eine Primer- Extension- Reaktion, bei der ein chemisch synthetisiertes Oligonucleotid (Extendprimer) von 16- 20 Basen dem SNP direkt benachbart angelagert wird. Dieses Oligonucleotid wird anschließend bei einer enzymatischen Polymerasereaktion in Gegenwart einer definierten Mischung aus Desoxyribonucleotiden und Didesoxyribonucleotiden (dNTPs und ddNTPs) mit Hilfe einer hitzestabilen DNA- Polymerase spezifisch und komplementär zur Zielsequenz verlängert. Bei Einbau eines Didesoxyribonucleotids wird die Kettenverlängerung gestoppt. In Abhängigkeit von der vorliegenden Variante des SNPs werden Extensionsprodukte verschiedener Länge und Molekülmasse erzeugt. Die Extensionsprodukte werden mit einem Ionenaustauscher- Harz entsalzt, auf einen mit Matrix beladenen Chip dispensiert und in einem Massenspektrometer analysiert (Kapitel 2.10). Aus den Massen der Extensionsprodukte kann man den vorliegenden Genotypen bzw. die Allele der untersuchten Probe ableiten. Ein homozygoter Genotyp erzeugt dabei ein spezifisches Massensignal, während ein heterozygoter Genotyp zwei spezifische Massensignale aufweist (Abbildung 15; Böcker, 2003; Haff und Smirnov, 1997a; Stanssens et al., 2004).

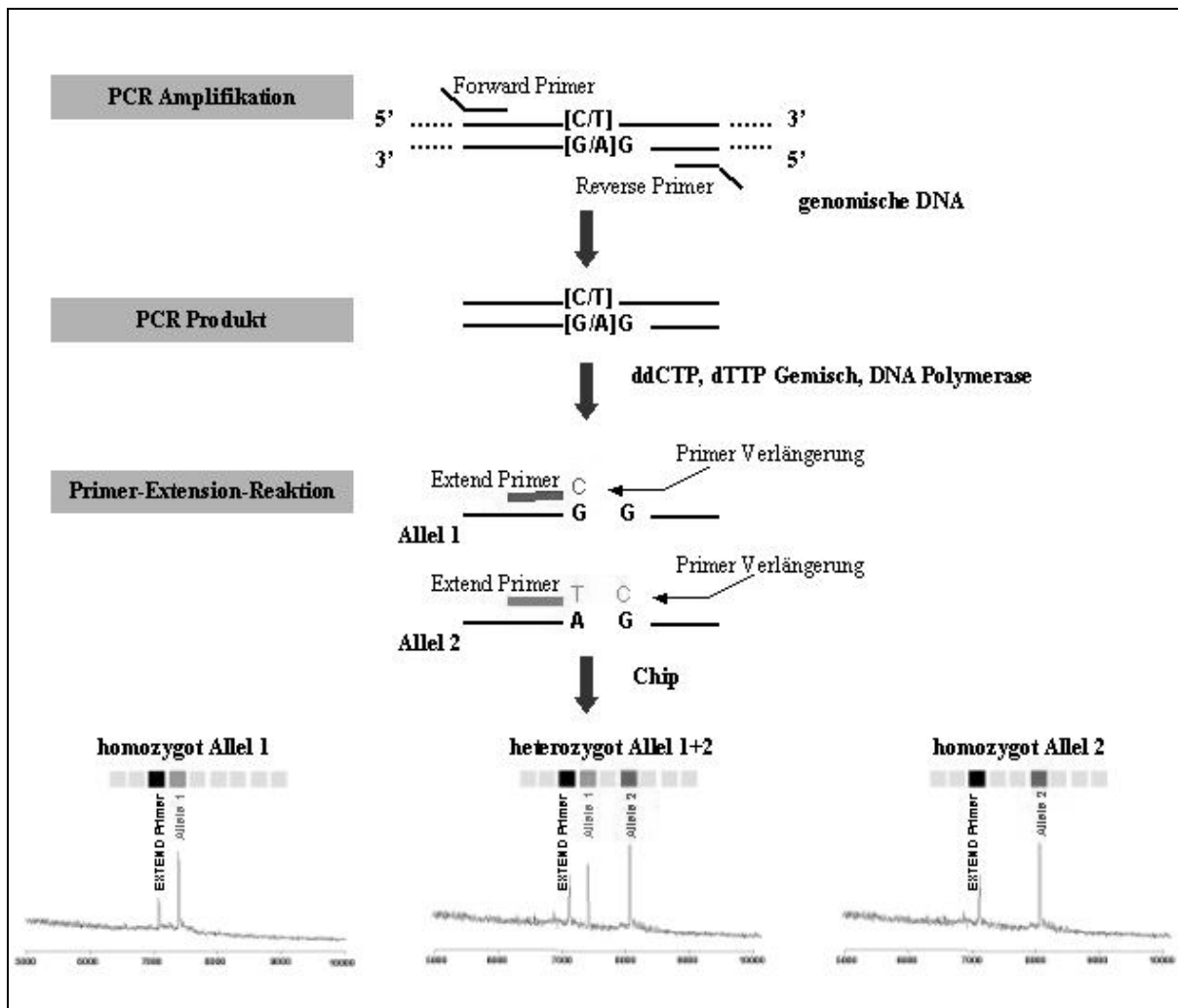


Abbildung 15: Selektive Vervielfältigung der Region um den gesuchten SNP durch PCR- Amplifikation, Primer- Extensions- Reaktion und MALDI- TOF- Spektren von homozygoten und heterozygoten Genotypen (Abbildung aus MassEXTEND™ Assay, Sequenom Inc (<http://www.sequenom.com>))

## 2.8.2 Protokoll der Single Nucleotide Primer Extension (SNUPE)

Die Single Nucleotide Primer Extension wurde nach einem Assay der Firma iPLEX (Oeth et al., 2005) mittels einer Mischung aus Extensionsprimern und Terminationsnucleotiden, die spezifisch auf die in unserer Studie untersuchten SNPs des 5-HT<sub>2A</sub>- Rezeptorgens (rs2770296 und rs2296972) zugeschnitten waren, durchgeführt (Tabelle 9, 10 und 11). Dieser Terminationsmix ermöglicht einen Abbruch des Stranges an den gesuchten SNPs und verlängert den Primer um jeweils



## Material und Methoden

ein Massen- modifiziertes Terminationsnukleotid, das dem vorliegenden Nukleotids des SNPs entgegengesetzt ist (Adenin versus Thymin, Guanin versus Cytosin). Durch die Massen- modifizierten Terminationsnukleotide wird gewährleistet, dass sich zwei verschiedene Allele um mindestens 15 Dalton unterscheiden, was die Ausmessung im MALDI- TOF Massenspektrometer präzisiert und erleichtert.

*Tabelle 9: Marker*

SNP- ID	Contig Position	Chromosom 13 Position	Allel	Position im Gen
rs2770296	28420561	46338561	C/T	Intron 2
rs2296972	28408472	46326472	G/T	Intron 2

*Tabelle 10: Primer 1 und 2*

SNP- ID	Primer 1	Primer 2
rs2770296	5`-ACGTTGGATGTCTGC AGAGCTATCCTGTAC-3`	5`-ACGTTGGATGCACCA TTTACATTCCTCAGC-3`
rs2296972	5`-ACGTTGGATGCTGAG GAACACCTAAGCTTG-3`	5`-ACGTTGGATGCTGGA GTTGACAGGAGGATC-3`

*Tabelle 11: Extend Primer und Fragmentlänge*

SNP- ID	Extend Primer	Fragmentlänge
rs2770296	5`-AGCTGCTCTCTCCCCT-3`	106 bp
rs2296972	5`-GGTGACAGGAGGATCAGCGATGT-3`	95 bp

Die Reaktionsvolumina betragen 9 µl und enthielten *Single base extension* (SBE)-Primer in Konzentrationen von 0.625 µmol für Primer mit geringen Massen (*low mass- weighted primers*) und von 1.25 µmol für Primer mit hohen Massen (*high mass- weighted primers*) sowie Enzyme und Puffer der Firma iPLEX. Die Extensionsreaktion wurde unter folgenden Bedingungen durchgeführt: Eine initiale Denaturierung wurde bei 94°C für 30 Sekunden ausgeführt, gefolgt von 40 Extensionszyklen bei 94°C für 5 Sekunden, bei 52°C für 5 Sekunden und 80°C für 5 Sekunden, innerhalb derer weitere 5 Zyklen bei 52°C für 5 Sekunden und bei 80°C für 5 Sekunden ausgeführt wurden. Insgesamt wurden also 200 (5x40)

Extensionszyklen durchgeführt. Ein letzter Zyklus erfolgte bei 72°C für 3 Minuten, danach wurden die Proben auf 4°C gekühlt. Die Extensionsprodukte wurden mit Ammoniumhydroxid solubilisiert. 15 nl einer jeden Probe wurden daraufhin mit einer piezoelektrischen Pipettiervorrichtung auf einen SpectroCHIP (384- Element SpectroCHIP Bioarray) aufgetragen.

## **2.9 Matrix- assisted Laser Desorption/ Ionization Time- of- flight (MALDI- TOF)**

### **2.9.1 Prinzip der MALDI- TOF**

Bei der Matrix- unterstützten Laser Desorption/ Ionisation (MALDI; Karas und Hillenkamp, 1988; Schurenberg et al., 1999) wird die Probe mit einem Überschuss an Matrix (meist kleine aromatische Säuren) kokristallisiert und anschließend einem kurzen Laserpuls ausgesetzt. Die Energie des Laserstrahls wird von der Matrix absorbiert und auf die in der Matrix eingebetteten, isoliert vorliegenden Probenmoleküle übertragen. Auf diese Weise entstehen hauptsächlich einfach geladene Molekülionen, deren Molekulargewichte mittels eines Flugzeitanalysators (Time- Of- Flight, TOF; Go et al., 2003) bestimmt werden. Der MALDI- TOF- Massenspektrometer besteht im Wesentlichen aus drei Komponenten (Abbildung 16): Der Ionenquelle, dem Analysator und dem Detektorsystem. In der Ionenquelle wird die Probe mittels eines Lasers ionisiert und die entstehenden Ionen werden in einem elektrischen Feld beschleunigt. In dem Analysator werden sie nach ihrer Flugzeit aufgetrennt und anschließend von einem Detektorsystem registriert.

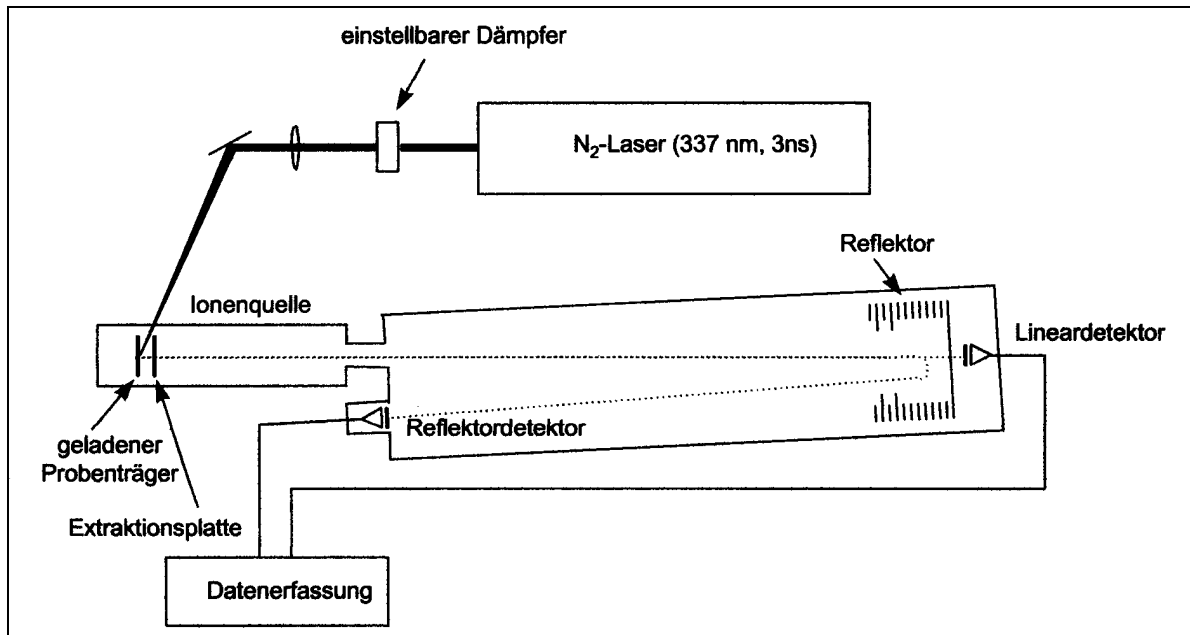


Abbildung 16: Schematischer Aufbau des MALDI-TOF-Massenspektrometers (Abbildung modifiziert nach Schurenberg et al., 1999)

Nach dem Laserimpuls wird die Beschleunigungsspannung angeschaltet, wodurch die Ionen in Richtung des Detektors beschleunigt werden. Die kinetischen Energien aller Ionen gleicher Ladung sind nach der Beschleunigung gleich, da alle Ionen die gleiche Potentialdifferenz durchlaufen (Lehmann, 1996). Nach der Beschleunigung im elektrischen Feld haben die Ionen in Abhängigkeit von ihrem Massen- Ladungs-Verhältnis ( $m/z$ -Wert) unterschiedliche Geschwindigkeiten. Mit zunehmender Masse benötigen sie längere Zeitspannen zum Erreichen des Detektors am Ende des Flugrohrs. Die Flugzeit der einzelnen Ionen kann durch Messung der Differenz zwischen dem Startsignal des Laserimpulses und dem Auftreffen am Detektor ermittelt werden. Die Wurzel aus der Flugzeit ist dabei proportional zum  $m/z$ -Wert (Lehmann, 1996). Eine Kalibrierung kann über Substanzen bekannter Masse erfolgen.

Der optional einsetzbare Reflektor (Abbildung 16) erzeugt ein mehrstufiges elektrisches Feld, wodurch die Ionen in ihrer Flugbahn reflektiert und auf einem zweiten Reflektor detektiert werden. Diese Technik erlaubt es, kleine Unterschiede der kinetischen Energie gleich schwerer Ionen auszugleichen. Die schnelleren Teilchen tauchen tiefer in den Reflektor ein und verweilen dort länger als die

langsameren Teilchen (Scherer et al., 2006). Durch diesen Trampolineffekt können Massenauflösungen um ein Vielfaches gesteigert werden.

Innerhalb einer SNUPE- Reaktion können durch die geeignete Auswahl von Primern mehrere Einzelnukleotidpolymorphismen gleichzeitig in einer MALDI- TOF- Messung detektiert werden (Haff und Smirnov, 1997b). Daneben können auch massenmodifizierte ddNTPs für eine einfachere Detektion eingesetzt werden (Fei et al., 1998). Massenmodifizierte Nukleotide unterscheiden sich untereinander deutlicher in ihren molaren Massen als unmodifizierte Nukleotide, was die Differenzierung zwischen ihnen mit einem vertretbaren apparativen Aufwand ermöglicht.

### **2.9.2 MALDI- TOF- Protokoll**

Die Analysen der DNA- Proben wurden mit dem „MassARRAY MALDI- TOF System“ durchgeführt. Nachdem die DNA- Proben mit der Matrix (3- Hydroxy- Picolinic- Säure) auf dem 384-well- SpectroChip homogene Kristalle geformt hatten, wurde der Chip im MALDI- TOF- Massenspektrometer vermessen. Hierzu wurden die Kristalle mit einem Laserimpuls (337 nm) beschossen. Dabei wurden die Extensionsprodukte aus der Matrix gelöst, ionisiert und durch ein elektrisches Feld im Massenspektrometer beschleunigt. Die Geschwindigkeit verhält sich dabei umgekehrt proportional zum Massen- Ladungs- Quotienten, deshalb gilt: Je größer die Masse ist, desto länger ist die Flugzeit. Diese Massenspektren wurden digitalisiert und mit der Software MassARRAY Workstation Package Version 3.3, die auf Algorithmen zur Baselinekorrektur, Peakidentifikation und Peakflächenkalkulation basiert, analysiert.

## **2.10 Statistische Auswertung**

Die statistische Auswertung der Allel- und Genotypenverteilungen der SNPs erfolgte mittels der Software Statistical Package for Social Sciences (SPSS 14.0, Inc. Chicago; [www.csub.edu/ssric-trd/SPSS/SPSfirst.htm](http://www.csub.edu/ssric-trd/SPSS/SPSfirst.htm)). Die Verteilung der Genotypen wurde mittels des Hardy- Weinberg- Gleichgewichts getestet. Für alle statistischen

## Material und Methoden

Berechnungen wurde ein Signifikanzniveau von  $p < 0.05$  festgelegt, während  $p < 0.1$  als Trend gewertet wurde.

## 3 Ergebnisse

Im Rahmen unserer Studie zur Identifizierung von Assoziationen zwischen zwei Polymorphismen im Intron des 5-HT<sub>2A</sub>- Rezeptorgens und dem Gedächtnis wurden die revidierte Wechsler Memory Scale (WMS-R; Härting et al., 2000) sowie Genotypisierungen der Polymorphismen rs2770296 und rs2296972 durchgeführt. Die Ergebnisse der 13 Subtests und fünf Leistungsaspekte der WMS-R wurden in Verbindung mit den Genotypen und Allelen von beiden Polymorphismen betrachtet. Ein Wert von  $p \leq 0,05$  wurde als signifikant, ein Wert von  $p \leq 0,1$  als Trend gewertet.

In die Auswertungen wurden als Kovariablen das Geschlecht, die Ausbildung, das Alter und der Gesundheitszustand (gesund/ schizophren) miteinbezogen.

### 3.1 Analyse des 5-HTR2A- Polymorphismus rs2770296

In die Analyse des SNP rs2770296 im zweiten Intron des 5-HT<sub>2A</sub>- Rezeptorgens wurden 363 Probanden eingeschlossen. Die Gruppe der 363 Probanden war aus 254 gesunden Personen und 109 schizophrenen Patienten zusammengesetzt. Damit war der Anteil an gesunden Individuen mit 70% höher als der Anteil an schizophrenen Patienten mit 30% (Tabelle 12). Das Geschlechterverhältnis war nahezu ausgewogen mit 186 (51,2%) Männern und 177 (48,8%) Frauen (Tabelle 13).

Betrachtet wurden die Ergebnisse der WMS-R in Assoziation mit den Genotypen (C/C, C/T, T/T; Kapitel 3.1.1 und 3.1.2) und den Allelen (C, T; Kapitel 3.1.3 und 3.1.4) des SNP rs2770296 des 5-HT<sub>2A</sub>- Rezeptorgens. Die Genotypenverteilung befand sich im Hardy-Weinberg-Equilibrium ( $\chi^2 = 0,003$ ,  $df = 2$ ,  $p = 0,999$ ).

Die Mehrheit der Probanden war mit 54,8% (199) T/T- Homozygote, über ein Drittel der Probanden waren mit 37,2% (135) C/T- Heterozygote und die kleinste Gruppe bildeten mit 8% (29) die C/C- Homozygoten (Abbildung 17). Das T- Allel war mit 73,4% (533) stärker vertreten als das C- Allel mit 26,6% (193) (Tabelle 14).

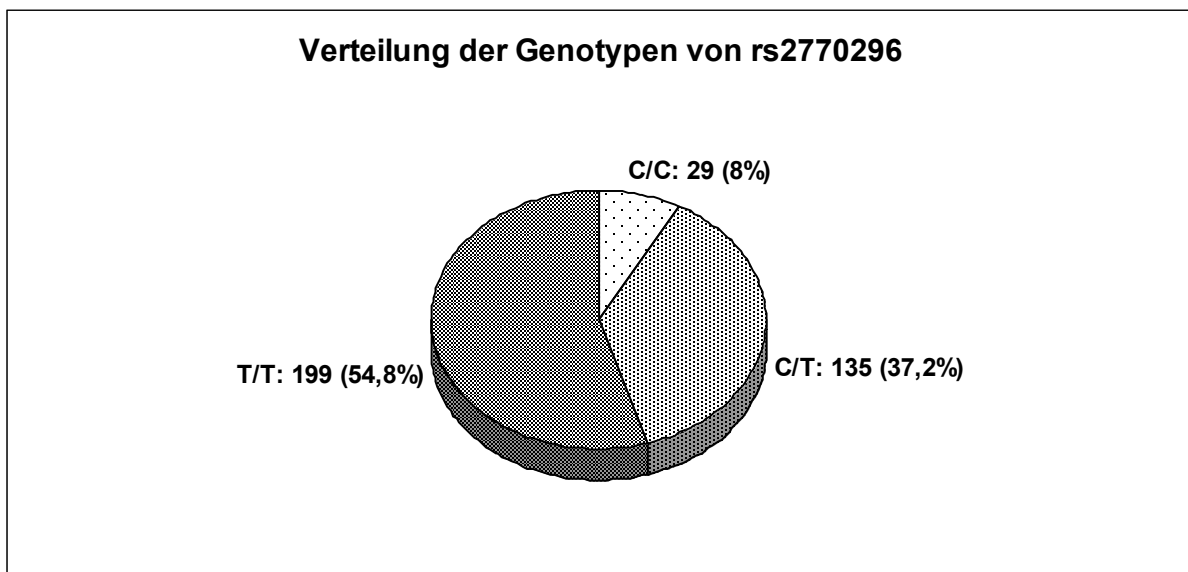
## Ergebnisse

*Tabelle 12: Darstellung der Verteilung von gesunden Probanden und schizophrenen Patienten*

Gesundheitszustand		Gesamt n (%)
Gesunde Probanden n (%)	Schizophrene Patienten n (%)	
254 (70)	109 (30)	363 (100)

*Tabelle 13: Darstellung der Geschlechterverteilung (männlich/ weiblich) der Probanden*

Geschlecht		Gesamt n (%)
Männlich n (%)	Weiblich n (%)	
186 (51,2)	177 (48,8)	363 (100)



*Abbildung 17: Graphische Darstellung der Verteilung der Genotypen von rs2770296*

## Ergebnisse

Tabelle 14: Darstellung der Allelverteilung von rs2770296

Allel		Gesamt n (%)
C n (%)	T n (%)	
193 (26,6)	533 (73,4)	726 (100)

### 3.1.1 Ergebnisse der Genotypen von rs2770296 in den WMS- R- Subtests

Um Hinweise auf eine mögliche Assoziation zwischen den Genotypen des SNPs rs2770296 mit der Gedächtnisleistung zu erhalten, wurden die Ergebnisse der Genotypen (C/C, C/T, T/T) in den WMS- R- Subtests miteinander verglichen (Tabelle 15).

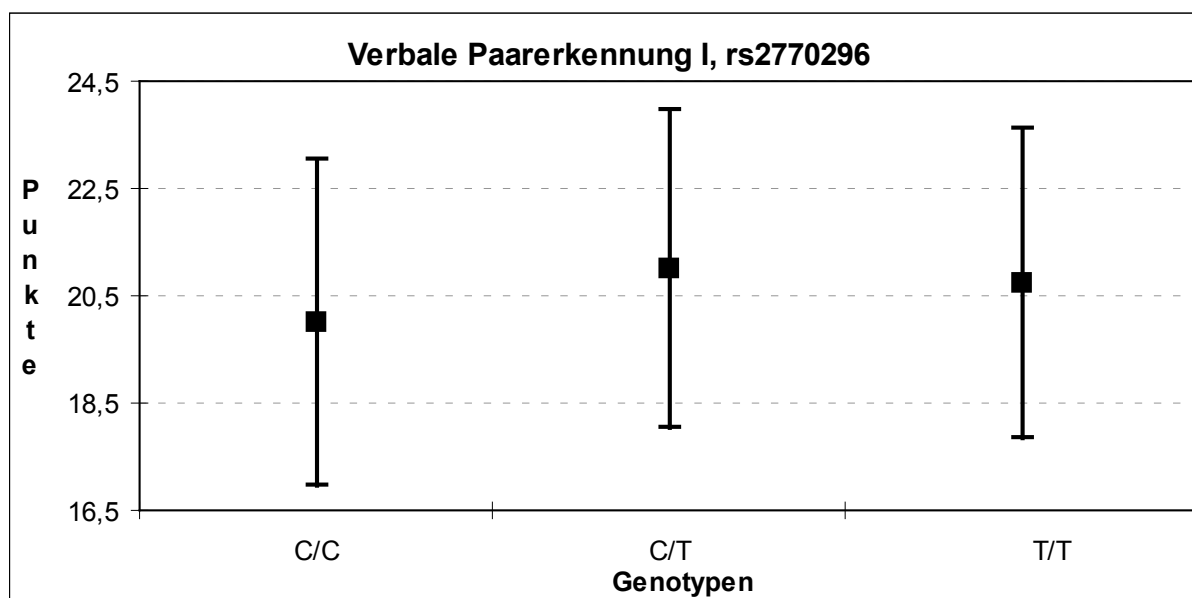


Abbildung 18: WMS- R Punktzahlen (Mittelwert +/- Standardabweichung) im Subtest Verbale Paarererkennung I assoziiert mit den Genotypen des 5-HTR2A-Polymorphismus rs2770296. Der C/C- Genotyp ist assoziiert mit den niedrigsten Punktwerten und zeigt somit in diesem Subtest eine schlechtere Leistung als die T/T- und C/T- Genotypen.



## Ergebnisse

*Tabelle 15: Resultate in den Subtests der WMS- R assoziiert mit den Genotypen des 5-HTR2A- Polymorphismus rs2770296*

WMS- R Untertest	Genotyp			F	P
	C/C (n= 29)	C/T (n= 135)	T/T (n= 199)		
	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)		
1. Information und Orientierung	13,62 (0,775)	13,75 (0,500)	13,74 (0,502)	0,641	0,528
2. Mentale Kontrolle	5,31 (0,930)	5,11 (1,077)	5,29 (0,935)	1,192	0,305
3. Figurales Gedächtnis	7,45 (1,824)	7,48 (1,540)	7,13 (1,704)	2,191	0,113
4. Logisches Gedächtnis I	30,14 (7,661)	29,39 (8,462)	29,20 (7,202)	0,289	0,749
5. Visuelle Paarerkenung I	13,17 (4,018)	13,48 (4,352)	13,15 (4,366)	0,395	0,674
6. Verbale Paarerkenung I	20,00 (3,036)	21,00 (2,980)	20,74 (2,877)	3,794	<b>0,023</b>
7. Visuelle Wiedergabe I	34,48 (4,128)	34,50 (5,276)	34,15 (4,796)	0,106	0,900
8. Zahlenspanne	14,48 (3,460)	14,43 (3,389)	15,33 (3,701)	3,410	<b>0,034</b>
9. Blockspanne	17,07 (3,798)	16,34 (3,146)	16,64 (3,522)	0,050	0,951
10. Logisches Gedächtnis II	33,34 (8,809)	31,99 (9,246)	32,31 (8,157)	0,092	0,912
11. Visuelle Paarerkenung II	5,17 (1,513)	5,47 (1,164)	5,37 (1,203)	1,687	0,187
12. Verbale Paarerkenung II	7,41 (0,825)	7,55 (0,699)	7,56 (0,735)	0,559	0,572
13. Visuelle Wiedergabe II	32,00 (6,830)	31,07 (7,421)	31,16 (6,830)	0,183	0,833

## Ergebnisse

Von den 13 Subtests der WMS- R zeigten 11 Subtests keine signifikanten Assoziationen zu den Genotypen von rs2770296. Bei den Subtests Verbale Paarererkennung I ( $F= 3,794$ ,  $df= 2/349$ ,  $p= 0,023$ ) und Zahlenspanne ( $F= 3,410$ ,  $df= 2/349$ ,  $p= 0,034$ ) wurden jedoch signifikante Effekte des Genotyps auf die Resultate festgestellt (Abbildungen 18 und 19).

Im Subtest Verbale Paarererkennung I erzielten die C/T- Heterozygoten und die T/T- Homozygoten deutlich bessere Ergebnisse als die C/C- Homozygoten und erbrachten demnach die besseren Leistungen in diesem Subtest, der den sofortigen verbalen Abruf prüft. Die C/C- Homozygoten erreichten signifikant schlechtere Punktwerte als die beiden anderen Genotypen (Abbildung 18).

Wie im Subtest Verbale Paarererkennung I erlangten auch im Subtest Zahlenspanne, der ebenso den sofortigen verbalen Abruf prüft, die C/C- Homozygoten signifikant schlechtere Resultate als die T/T- Homozygoten (Abbildung 19).

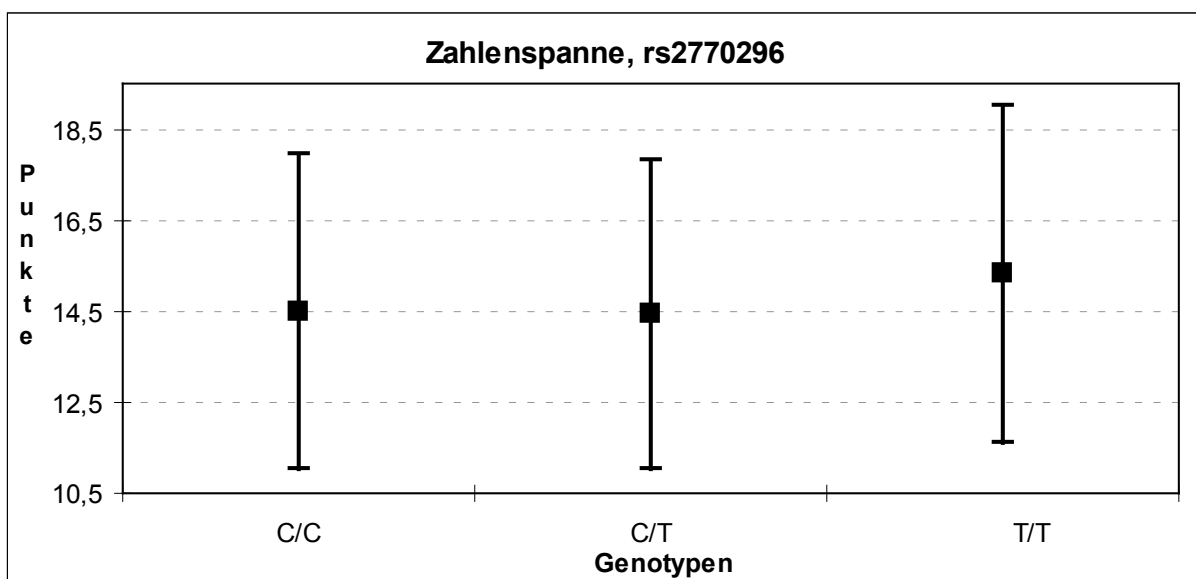


Abbildung 19: WMS- R Punktzahlen (Mittelwert +/- Standardabweichung) im Subtest Zahlenspanne assoziiert mit den Genotypen des 5-HTR2A- Polymorphismus rs2770296. Die C/C- und C/T- Genotypen sind assoziiert mit den niedrigsten Punktwerten und zeigen somit schlechtere Leistungen als die T/T- Genotypen.

### 3.1.2 Ergebnisse der Genotypen von rs2770296 in den WMS- R- Leistungsaspekten

Die 13 Subtests der WMS- R werden zu fünf Leistungsaspekten zusammengefasst, von denen jeder einen mnestischen Teilbereich widerspiegelt (Kapitel 2.5.2). Um Hinweise auf eine Assoziation zwischen den verschiedenen Gedächtnismodalitäten (visuelles/ verbales/ allgemeines/ verzögertes Gedächtnis, Aufmerksamkeit und Konzentration) und den Genotypen des SNP rs2770296 zu erhalten, wurden die Ergebnisse der Genotypen (C/C, C/T, T/T) in den WMS-R- Leistungsaspekten miteinander verglichen (Tabelle 16).

*Tabelle 16: Resultate der Leistungsaspekte der WMS- R assoziiert mit den Genotypen des 5-HTR2A- Polymorphismus rs2770296*

WMS- R Leistungsaspekt	Genotyp			F	P
	C/C (n= 29)	C/T (n= 135)	T/T (n= 199)		
	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)		
Verbales Gedächtnis	80,28 (17,744)	79,79 (18,519)	79,25 (15,796)	0,445	0,641
Visuelles Gedächtnis	55,10 (8,117)	55,47 (9,154)	54,36 (8,720)	0,524	0,593
Allgemeines Gedächtnis	135,38 (23,752)	134,24 (26,666)	133,62 (21,769)	0,245	0,783
Aufmerksamkeit/ Konzentration	68,41 (13,645)	66,65 (10,991)	69,20 (12,492)	1,808	0,166
Verzögertes Gedächtnis	90,52 (16,057)	89,09 (16,816)	89,34 (14,058)	0,041	0,960

Die Assoziation der Genotypen von rs2770296 mit den Leistungsaspekten zeigte weder einen signifikanten Wert noch einen Trend.

### 3.1.3 Ergebnisse der Allele von rs2770296 in den WMS- R- Subtests

Um Hinweise auf eine mögliche Assoziation zwischen den Allelen des SNPs rs2770296 und der Gedächtnisleistung zu erhalten, wurden die Ergebnisse der Allele (C, T) in den WMS-R- Subtests miteinander verglichen (Tabelle 17).

Von den 13 Subtests der WMS-R zeigten 11 Subtests keine signifikanten Assoziationen zu den Allelen von rs2770296. Bei dem Subtest Figurales Gedächtnis ( $F= 2,730$ ,  $df= 1/716$ ,  $p= 0,099$ ) konnte jedoch ein Trend und bei dem Subtest Zahlenspanne ( $F= 7,444$ ,  $df= 1/716$ ,  $p= 0,007$ ) eine Signifikanz nachgewiesen werden (Abbildungen 20 und 21).

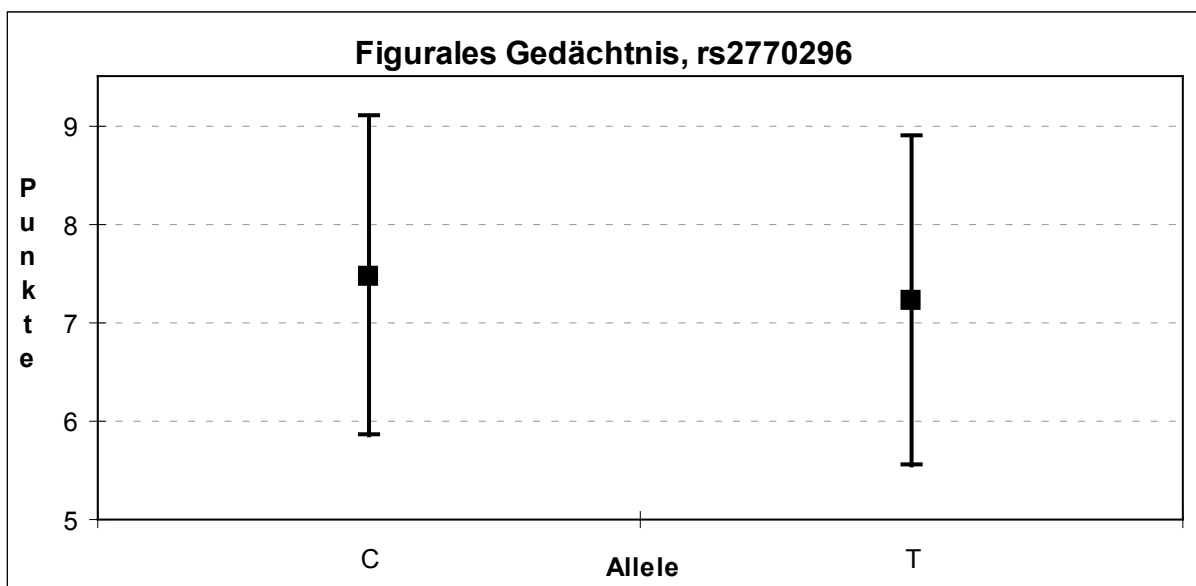


Abbildung 20: WMS- R Punktzahlen (Mittelwert +/- Standardabweichung) im Subtest Figurales Gedächtnis assoziiert mit den Allelen des 5-HTR2A- Polymorphismus rs2770296. Das T- Allel ist mit schlechteren Punktzahlen als das C- Allel assoziiert.

Im Subtest Figurales Gedächtnis war das C- Allel mit besseren Leistungen als das T- Allel assoziiert.

## Ergebnisse

*Tabelle 17: Resultate der Subtests der WMS-R assoziiert mit den Allelen des 5-HTR2A- Polymorphismus rs2770296*

WMS- R Untertest	Allel		F	P
	C (n= 193)	T (n= 533)		
	MW (SD)	MW (SD)		
1. Information und Orientierung	13,71 (0,594)	13,74 (0,501)	0,550	0,459
2. Mentale Kontrolle	5,17 (1,034)	5,25 (0,974)	0,680	0,410
3. Figurales Gedächtnis	7,47 (1,620)	7,22 (1,668)	2,730	<b>0,099</b>
4. Logisches Gedächtnis I	29,62 (8,199)	29,25 (7,527)	0,352	0,553
5. Visuelle Paarerkenung I	13,39 (4,236)	13,23 (4,357)	0,000	0,999
6. Verbale Paarerkenung I	20,70 (3,016)	20,80 (2,900)	0,494	0,482
7. Visuelle Wiedergabe I	34,50 (4,939)	34,24 (4,915)	0,132	0,717
8. Zahlenspanne	14,45 (3,392)	15,10 (3,639)	7,444	<b>0,007</b>
9. Blockspanne	16,56 (3,351)	16,56 (3,427)	0,117	0,733
10. Logisches Gedächtnis II	32,39 (9,093)	32,23 (8,431)	0,103	0,749
11. Visuelle Paarerkenung II	5,38 (1,278)	5,40 (1,192)	1,216	0,271
12. Verbale Paarerkenung II	7,51 (0,737)	7,56 (0,725)	0,260	0,610
13. Visuelle Wiedergabe II	31,35 (7,226)	31,14 (6,971)	0,274	0,601

## Ergebnisse

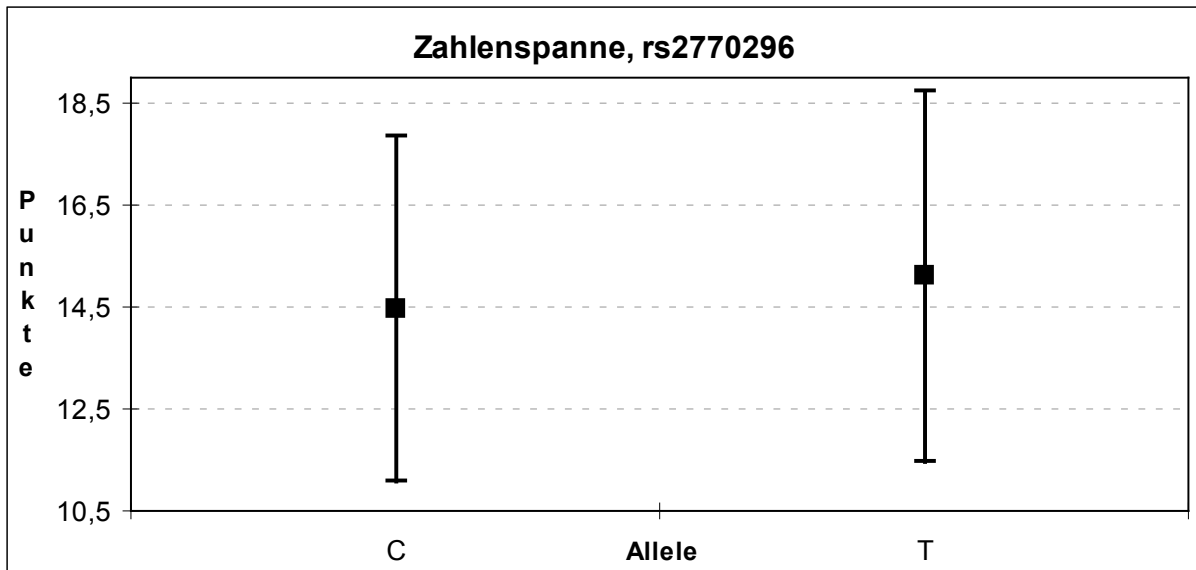


Abbildung 21: WMS- R Punktzahlen (Mittelwert +/- Standardabweichung) im Subtest Zahlenspanne assoziiert mit den Allelen des 5-HTR2A- Polymorphismus rs2770296. Das C- Allel ist mit schlechteren Punktzahlen als das T- Allel assoziiert.

Im Gegensatz zu dem Subtest Figurales Gedächtnis, in dem das C- Allel mit besseren Leistungen als das T- Allel assoziiert ist, ist im Subtest Zahlenspanne das T- Allel mit besseren Leistungen als das C- Allel assoziiert.

### 3.1.4 Ergebnisse der Allele von rs2770296 in den WMS- R- Leistungsaspekten

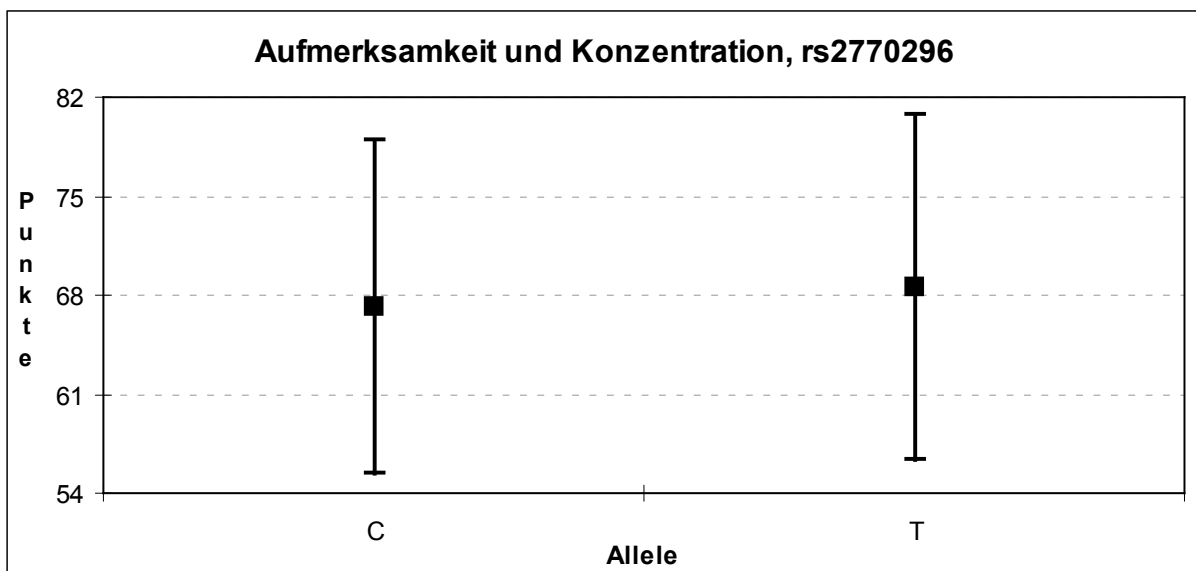
Auch bei den Allelen von rs2770296 wurde überprüft, ob eine Assoziation zu den fünf Leistungsaspekten, die jeweils eine Gedächtnismodalität messen, indem Subtests nach mnestischen Teilbereichen zusammengefasst werden und mit unterschiedlicher Gewichtung in Leistungsaspekte gegliedert werden, vorliegt (Tabelle 18).

Die Assoziation der Allelverteilung mit dem Leistungsaspekt Aufmerksamkeit und Konzentration zeigte einen signifikanten Wert ( $F= 3,974$ ,  $df= 1/716$ ,  $p= 0,047$ ). Wie im Subtest Zahlenspanne, der doppelt gewichtet zusammen mit der ebenso doppelt gewichteten Blockspanne und der einfach gewichteten Mentalen Kontrolle den Leistungsaspekt Aufmerksamkeit und Konzentration repräsentiert, ist auch in diesem das T- Allel mit besseren Leistungen als das C- Allel assoziiert (Abbildung 22).

## Ergebnisse

*Tabelle 18: Resultate der Leistungsaspekte der WMS-R assoziiert mit den Allelen des 5-HTR2A- Polymorphismus rs2770296*

WMS- R Leistungsaspekt	Allel		F	P
	C (n= 193)	T (n= 533)		
	MW (SD)	MW (SD)		
Verbales Gedächtnis	79,93 (18,200)	79,38 (16,497)	0,106	0,744
Visuelles Gedächtnis	55,36 (8,816)	54,64 (8,828)	0,462	0,497
Allgemeines Gedächtnis	134,59 (25,712)	133,78 (23,063)	0,078	0,780
Aufmerksamkeit/ Konzentration	67,18 (11,801)	68,55 (12,158)	3,974	<b>0,047</b>
Verzögertes Gedächtnis	89,52 (16,522)	89,27 (14,777)	0,030	0,862



*Abbildung 22: WMS- R Punktzahlen (Mittelwert +/- Standardabweichung) im Leistungsaspekt Aufmerksamkeit und Konzentration assoziiert mit den Allelen des 5-HTR2A- Polymorphismus rs2770296. Das C- Allel ist mit schlechteren Punktzahlen als das T- Allel assoziiert.*

## 3.2 Analyse des 5-HT<sub>2A</sub>- Polymorphismus rs2296972

In die Analyse des SNP rs2296972 im zweiten Intron des 5-HT<sub>2A</sub>- Rezeptorgens wurden 373 Probanden eingeschlossen, die nach Gesundheitszustand (gesunder Proband/ schizophrener Patient) und Geschlecht (männlich/ weiblich) statistisch erfasst wurden. Die 373 Probanden waren aus 260 gesunden Personen und 113 schizophrenen Patienten zusammengesetzt. Damit war der Anteil an gesunden Individuen mit 69,7% höher als der Anteil an schizophrenen Patienten mit 30,3% (Tabelle 19). Das Geschlechterverhältnis war nahezu ausgewogen mit 190 (50,9%) Männern und 183 (49,1%) Frauen (Tabelle 20).

Betrachtet wurden die Ergebnisse der WMS-R in Assoziation mit den Genotypen (G/G, G/T, T/T; Kapitel 3.2.1 und 3.2.2) und den Allelen (G, T; Kapitel 3.2.3 und 3.2.4) des SNP rs2296972 des 5-HT<sub>2A</sub>- Rezeptorgens. Die Genotypenverteilung befand sich im Hardy- Weinberg- Equilibrium ( $\chi^2 = 0,0372$ ,  $df = 2$ ,  $p = 0,982$ ).

Durch die statistische Auswertung mittels der Varianzanalyse wurde die Verteilung der Genotypen aller 373 Probanden ermittelt. Die Gruppe der G/T- Heterozygoten war mit 43,7% (163) fast ebenso groß wie die Gruppe der G/G- Homozygoten mit 47,2% (176). Die kleinste Gruppe bildeten mit 9,1% (34) die T/T- Homozygoten (Abbildung 23). Das G- Allel war mit 69% (515) stärker vertreten als das T- Allel mit 31% (231) (Tabelle 21).

*Tabelle 19: Darstellung der Verteilung von gesunden Probanden und schizophrenen Patienten*

Gesundheitszustand		Gesamt n (%)
Gesunde Probanden n (%)	Schizophrene Patienten n (%)	
260 (69,7)	113 (30,3)	373 (100)



## Ergebnisse

Tabelle 20: Darstellung der Geschlechterverteilung (männlich/ weiblich) der Probanden

Geschlecht		Gesamt n (%)
Männlich n (%)	Weiblich n (%)	
190 (50,9)	183 (49,1)	373 (100)

Tabelle 21: Darstellung der Allelverteilung von rs2296972

Allel		Gesamt n (%)
G n (%)	T n (%)	
515 (69)	231 (31)	746 (100)

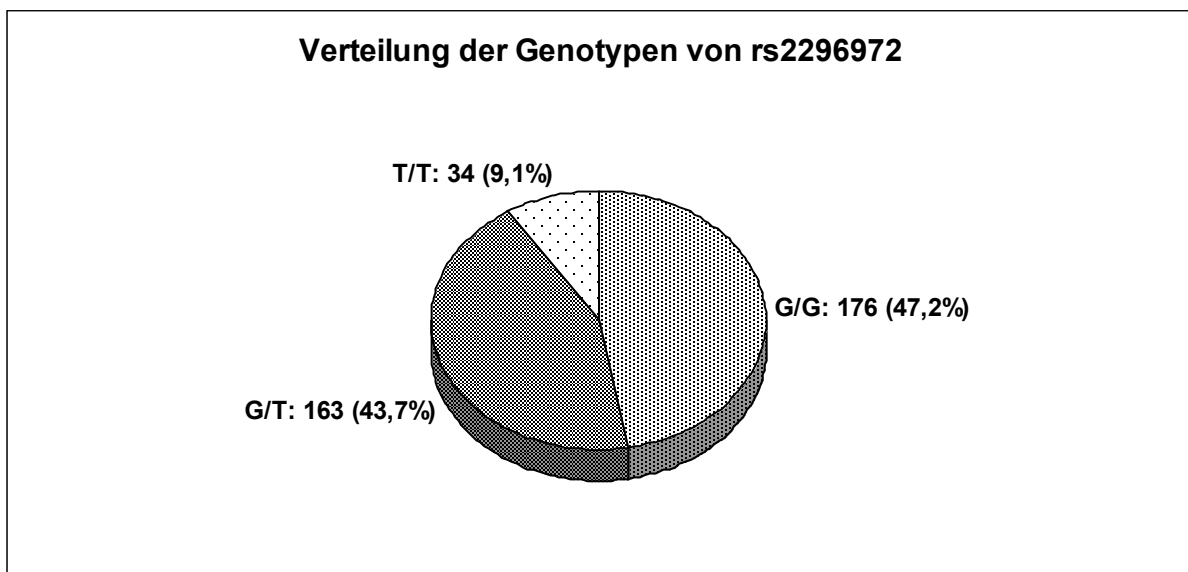


Abbildung 23: Graphische Darstellung der Verteilung der Genotypen von rs2296972

### **3.2.1 Ergebnisse der Genotypen von rs2296972 in den WMS- R- Subtests**

Um Hinweise auf eine mögliche Assoziation zwischen den Genotypen des SNPs rs2296972 mit der Gedächtnisleistung zu erhalten, wurden die Ergebnisse der Genotypen (G/G, G/T, T/T) in den WMS- R- Subtests miteinander verglichen (Tabelle 22).

Von den 13 Subtests der WMS- R zeigten 11 Subtests keine signifikanten Assoziationen zu den Genotypen von rs2296972. Bei den Subtests Logisches Gedächtnis I ( $F= 4,06$ ,  $df= 2/359$ ,  $p= 0,018$ ) und Verbale Paarererkennung II ( $F= 4,844$ ,  $df= 2/359$ ,  $p= 0,008$ ) wurden jedoch signifikante Effekte des Genotyps auf die Resultate festgestellt (Abbildungen 24 und 25).

## Ergebnisse

*Tabelle 22: Resultate in den Subtests der WMS-R assoziiert mit den Genotypen des 5-HTR2A- Polymorphismus rs2296972*

WMS-R Untertest	Genotyp			F	P
	G/G (n= 176)	G/T (n= 163)	T/ T (n= 34)		
	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)		
1. Information und Orientierung	13,70 (0,538)	13,72 (0,611)	13,76 (0,496)	0,085	0,919
2. Mentale Kontrolle	5,20 (0,920)	5,29 (1,018)	5,26 (0,864)	0,123	0,884
3. Figurales Gedächtnis	7,41 (1,633)	7,25 (1,718)	7,03 (1,714)	1,082	0,340
4. Logisches Gedächtnis I	29,11 (8,245)	30,09 (6,815)	25,85 (8,504)	4,060	<b>0,018</b>
5. Visuelle Paarerkenung I	13,60 (4,153)	13,21 (4,402)	11,91 (4,763)	2,237	0,108
6. Verbale Paarerkenung I	20,88 (2,973)	20,72 (2,816)	20,74 (3,213)	0,793	0,453
7. Visuelle Wiedergabe I	34,26 (4,999)	34,55 (4,717)	33,71 (5,225)	0,634	0,531
8. Zahlenspanne	14,68 (3,586)	15,19 (3,570)	14,85 (3,775)	0,860	0,424
9. Blockspanne	16,68 (3,514)	16,50 (3,389)	16,53 (2,788)	0,347	0,707
10. Logisches Gedächtnis II	32,14 (9,192)	32,74 (7,826)	29,59 (9,442)	2,262	0,106
11. Visuelle Paarerkenung II	5,45 (1,204)	5,43 (1,165)	4,97 (1,446)	2,156	0,117
12. Verbale Paarerkenung II	7,61 (0,658)	7,44 (0,817)	7,65 (0,691)	4,844	<b>0,008</b>
13. Visuelle Wiedergabe II	31,04 (7,104)	31,15 (7,180)	32,18 (5,622)	1,189	0,306

## Ergebnisse

Im Subtest Logisches Gedächtnis I erzielten die G/T- Heterozygoten und die G/G- Homozygoten deutlich bessere Ergebnisse als die T/T- Homozygoten und erbrachten demnach die besseren Leistungen in diesem Subtest, der den sofortigen verbalen Abruf prüft. Der Unterschied zwischen den Genotypen war signifikant (Abbildung 24).

Der Subtest Logisches Gedächtnis I prüft den sofortigen verbalen Abruf, der Subtest Verbale Paarerkenkung II misst dagegen den verzögerten verbalen Abruf. Im Gegensatz zu dem Subtest Logisches Gedächtnis I, in dem die T/T- Homozygoten die schlechtesten Resultate erzielten, erlangten diese im Subtest Verbale Paarerkenkung II bessere Ergebnisse als die G/T- Heterozygoten und die G/G- Homozygoten (Abbildung 25). Demnach erbrachten die T/T- Homozygoten im sofortigen verbalen Abruf die schlechtesten Leistungen, im verzögerten verbalen Abruf hingegen die besten Leistungen.

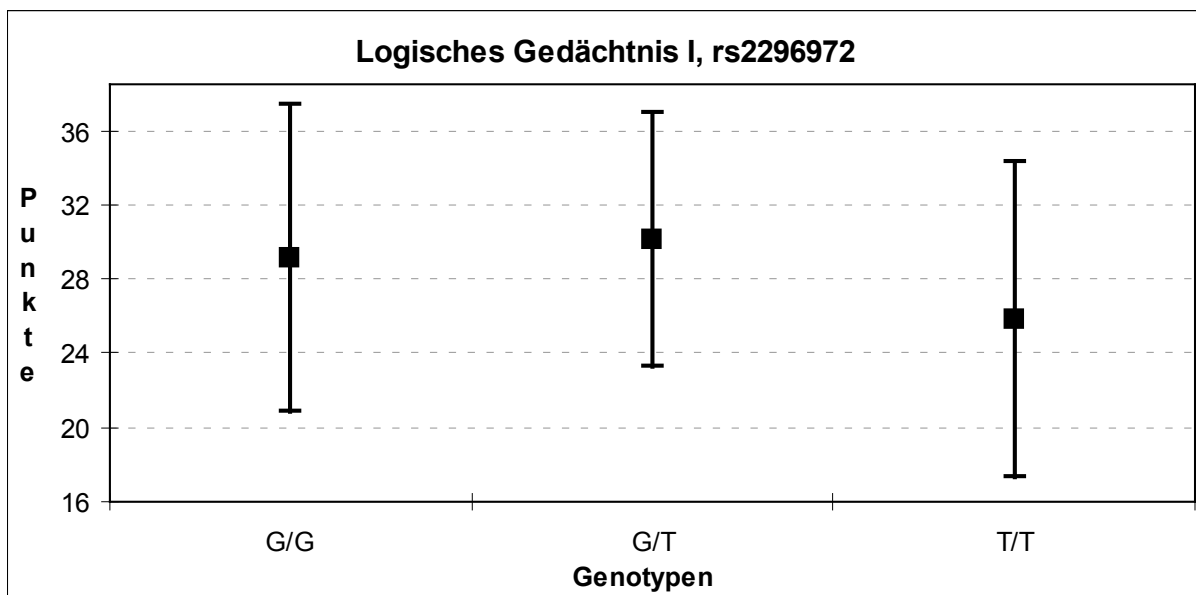


Abbildung 24: WMS- R Punktzahlen (Mittelwert +/- Standardabweichung) im Subtest Logisches Gedächtnis I assoziiert mit den Genotypen des 5-HTR2A- Polymorphismus rs2296972. Der T/T- Genotyp ist assoziiert mit den niedrigsten Punktwerten und zeigt somit in diesem Subtest eine schlechtere Leistung als die G/G- und G/T- Genotypen.

## Ergebnisse

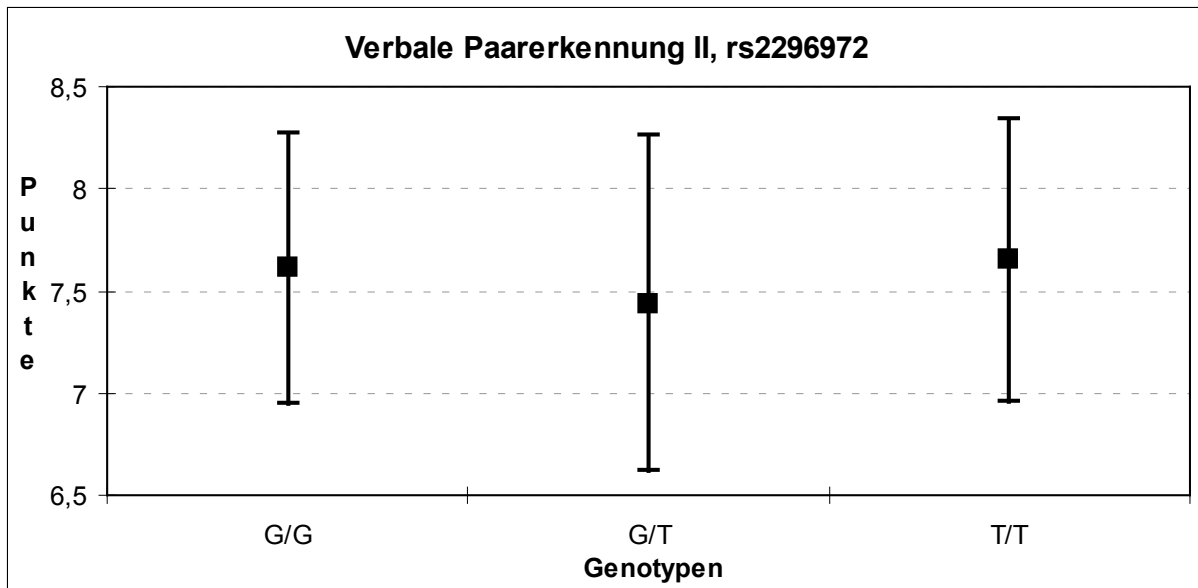


Abbildung 25: WMS- R Punktzahlen (Mittelwert +/- Standardabweichung) im Subtest Verbale Paarererkennung II assoziiert mit den Genotypen des 5-HTR2A-Polymorphismus rs2296972. Der T/T- Genotyp ist assoziiert mit den höchsten Punktwerten und zeigt somit in diesem Subtest eine bessere Leistung als die G/G- und G/T- Genotypen.

### 3.2.2 Ergebnisse der Genotypen von rs2296972 in den WMS- R- Leistungsaspekten

Die 13 Subtests der WMS- R werden zu fünf Leistungsaspekten zusammengefasst, von denen jeder einen mnestischen Teilbereich widerspiegelt (Kapitel 2.5.2). Um Hinweise auf eine Assoziation zwischen den verschiedenen Gedächtnismodalitäten (visuelles/ verbales/ allgemeines/ verzögertes Gedächtnis, Aufmerksamkeit und Konzentration) und den Genotypen des SNP rs2296972 zu erhalten, wurden die Ergebnisse der Genotypen (G/G, G/T, T/T) in den WMS- R- Leistungsaspekten miteinander verglichen (Tabelle 23).

## Ergebnisse

*Tabelle 23: Resultate der Leistungsaspekte der WMS- R assoziiert mit den Genotypen des 5-HTR2A- Polymorphismus rs2296972*

WMS- R Leistungsaspekt	Genotyp			F	P
	G/G (n= 176)	G/T (n= 163)	T/T (n= 34)		
	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)		
Verbales Gedächtnis	79,10 (18,193)	80,90 (14,929)	73,12 (19,056)	2,575	<b>0,078</b>
Visuelles Gedächtnis	55,21 (8,720)	55,00 (8,885)	52,65 (9,345)	0,929	0,396
Allgemeines Gedächtnis	134,31 (24,335)	135,09 (23,031)	125,76 (24,401)	1,231	0,293
Aufmerksamkeit/ Konzentration	67,91 (12,233)	68,63 (12,210)	68,06 (10,846)	0,823	0,440
Verzögertes Gedächtnis	89,31 (16,215)	89,64 (14,619)	86,94 (14,174)	0,720	0,487

Die Assoziation der Genotypen mit den Leistungsaspekten zeigte für den Aspekt Verbales Gedächtnis einen Trend ( $F = 2,575$ ,  $df = 2/359$ ,  $p = 0,078$ ). Wie im Subtest Logisches Gedächtnis I, der doppelt gewichtet zusammen mit der einfach gewichteten Verbalen Paarerkenntnis I den Leistungsaspekt Verbales Gedächtnis repräsentiert, schneiden auch in diesem die T/T- Homozygoten schlechter ab als die G/G- Homozygoten und die G/T- Heterozygoten (Abbildung 26). Dieses Ergebnis weist darauf hin, dass die T/T- Genotypen schlechtere sofortige verbale Gedächtnisleistungen erbringen als die G/G- und G/T- Genotypen.

## Ergebnisse

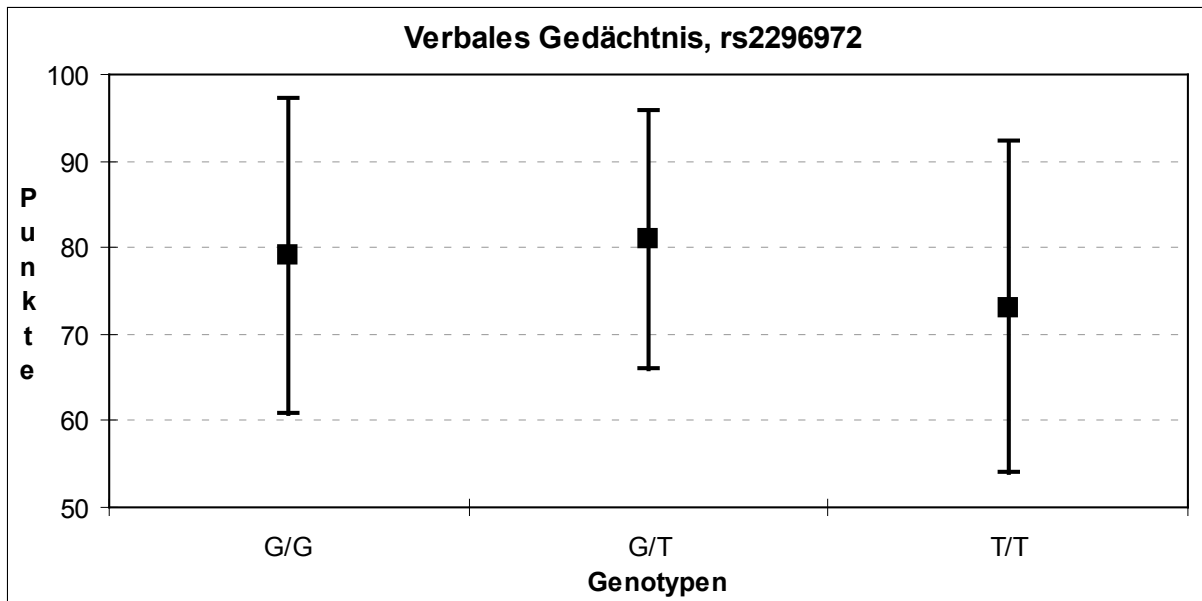


Abbildung 26: WMS- R Punktzahlen (Mittelwert +/- Standardabweichung) im Leistungsaspekt Verbales Gedächtnis assoziiert mit den Genotypen des 5-HTR2A-Polymorphismus rs2296972. Der T/T- Genotyp ist assoziiert mit den niedrigsten Punktwerten und zeigt somit in diesem Subtest eine schlechtere Leistung als die G/G- und G/T- Genotypen.

### 3.2.3 Ergebnisse der Allele von rs2296972 in den WMS- R- Subtests

Um Hinweise auf eine mögliche Assoziation zwischen den Allelen des SNPs rs2296972 und der Gedächtnisleistung zu erhalten, wurden die Ergebnisse der Allele (G, T) in den WMS- R- Subtests miteinander verglichen (Tabelle 24).

Von den 13 Subtests der WMS-R zeigten 12 Subtests keine signifikanten Assoziationen zu den Allelen von rs2296972. Bei dem Subtest Visuelle Paarererkennung I ( $F= 4,452$ ,  $df= 1/736$ ,  $p= 0,0359$ ) konnte jedoch eine Signifikanz nachgewiesen werden. Hier war das G- Allel mit besseren Leistungen als das T- Allel assoziiert (Abbildung 27).

## Ergebnisse

*Tabelle 24: Resultate der Subtests der WMS- R assoziiert mit den Allelen des 5-HTR2A- Polymorphismus rs2296972*

WMS- R Untertest	Allel		F	P
	G (n= 515)	T (n= 231)		
	MW (SD)	MW (SD)		
1. Information und Orientierung	13,71 (0,561)	13,74 (0,578)	0,143	0,705
2. Mentale Kontrolle	5,23 (0,951)	5,29 (0,972)	0,025	0,874
3. Figurales Gedächtnis	7,36 (1,659)	7,18 (1,712)	2,298	0,130
4. Logisches Gedächtnis I	29,42 (7,819)	28,84 (7,564)	0,058	0,809
5. Visuelle Paarererkennung	13,48 (4,229)	12,83 (4,529)	4,452	<b>0,035</b>
6. Verbale Paarererkennung I	20,83 (2,920)	20,72 (2,924)	0,012	0,914
7. Visuelle Wiedergabe I	34,35 (4,904)	34,30 (4,864)	0,000	0,985
8. Zahlenspanne	14,84 (3,582)	15,09 (3,618)	0,791	0,374
9. Blockspanne	16,62 (3,469)	16,51 (3,213)	0,700	0,403
10. Logisches Gedächtnis II	32,33 (8,770)	31,81 (8,414)	0,296	0,587
11. Visuelle Paarererkennung II	5,44 (1,189)	5,29 (1,265)	2,469	0,117
12. Verbale Paarererkennung II	7,56 (0,715)	7,50 (0,785)	0,375	0,540
13. Visuelle Wiedergabe II	31,08 (7,114)	31,45 (6,753)	2,178	0,140



## Ergebnisse

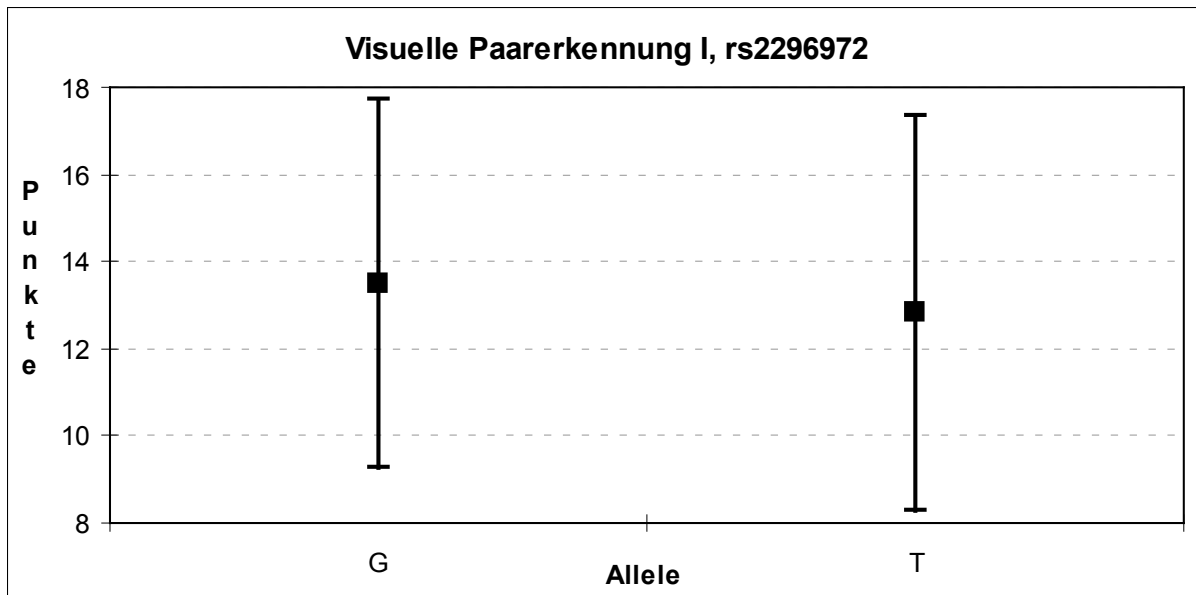


Abbildung 27: WMS- R Punktzahlen (Mittelwert +/- Standardabweichung) im Subtest Visuelle Paarererkennung I assoziiert mit den Allelen des 5-HTR2A- Polymorphismus rs2296972. Das T- Allel ist mit schlechteren Punktzahlen als das G- Allel assoziiert.

### 3.2.4 Ergebnisse der Allele von rs2296972 in den WMS- R- Leistungsaspekten

Auch bei den Allelen von rs2296972 wurde überprüft, ob eine Assoziation zu den fünf Leistungsaspekten, die jeweils eine Gedächtnismodalität messen, indem Subtests nach mnestischen Teilbereichen zusammengefasst werden und mit unterschiedlicher Gewichtung in Leistungsaspekte gegliedert werden, vorliegt (Tabelle 25).

## Ergebnisse

*Tabelle 25: Resultate der Leistungsaspekte der WMS- R assoziiert mit den Allelen des 5-HTR2A- Polymorphismus rs2296972*

WMS- R Leistungsaspekt	Allel		F	P
	G (n= 515)	T (n= 231)		
	MW (SD)	MW (SD)		
Verbales Gedächtnis	79,67 (17,214)	78,61 (16,548)	0,187	0,666
Visuelles Gedächtnis	55,14 (8,756)	54,31 (9,046)	1,488	0,223
Allgemeines Gedächtnis	134,56 (23,886)	132,34 (23,719)	0,143	0,706
Aufmerksamkeit/ Konzentration	68,14 (12,206)	68,46 (11,783)	1,118	0,291
Verzögertes Gedächtnis	89,41 (15,697)	88,84 (14,481)	0,463	0,496

Die Assoziation der Allele von rs2296972 mit den Leistungsaspekten zeigte weder einen signifikanten Wert noch einen Trend.

## 4 Diskussion

Die Untersuchung der Assoziationen von genetischen Polymorphismen des 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptorgens und dem Gedächtnis überprüft die kausale Verkettung zwischen diesen beiden Merkmalen. Das bedeutet, dass bei einer statistischen Assoziation der Gedächtnisleistungen mit den verschiedenen Genotypen bzw. Allelen der untersuchten Polymorphismen ein Zusammenhang vermutet werden kann.

In unserer Studie wurde nach einer Assoziation zwischen den zwei Einzelnukleotidpolymorphismen (Single Nucleotide Polymorphismen, SNPs) rs2770296 und rs2296972 des 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptorgens und dem Gedächtnis gesucht. Die erzielten Resultate in den WMS- R- Subtests und den WMS- R- Leistungsaspekten der Genotypen und Allele der beiden Polymorphismen wurden miteinander verglichen und es wurden signifikante Unterschiede in einigen Testergebnissen gefunden. Somit kann eine Assoziation dieser SNPs mit der Gedächtnisleistung angenommen werden.

Die Assoziation zwischen einem Phänotyp (in diesem Falle die individuelle Gedächtnisleistung) und einem bestimmten Allel kann verschiedene Gründe haben: Erstens kann das Allel einen direkten Einfluß auf den Phänotyp haben. Zweitens kann es sein, dass, wenn zwei Polymorphismen eng beieinander liegen, sie sich im Kopplungsungleichgewicht befinden. Dabei ist nur einer der beiden Polymorphismen von funktioneller Relevanz und der andere ist zufällig an den ersten gekoppelt und hat selber keinerlei Einfluss auf die Ausprägung des Phänotyps. Kopplungsungleichgewicht bedeutet, dass einzelne Allele von Genen abhängig voneinander auftreten können, wenn die betreffenden Gene in enger räumlicher Nähe auf einem Chromosom beieinander liegen. Die Existenz eines Kopplungsungleichgewichtes bedeutet, dass man aus dem Wissen über das Vorliegen der ersten Variante mit einer erheblichen Wahrscheinlichkeit auf das Vorliegen der zweiten Variante schließen kann. Dieser Zusammenhang kann zur Suche nach Suszeptibilitätsgenen ausgenutzt werden. Die experimentelle Untersuchung der bei einem bestimmten Individuum vorliegenden Varianten wird auf einige ausgewählte Varianten beschränkt, die übrigen werden aus den Ergebnissen abgeleitet. Deshalb ist es von großem Nutzen, Polymorphismen zu finden, die mit

anderen Polymorphismen, welche den Phänotypen direkt beeinflussen, im Kopplungsungleichgewicht stehen. Die dritte Möglichkeit ist die falsch-positive Assoziation. Das bedeutet, dass Menschen mit einem bestimmten Phänotyp und Menschen ohne diesen bestimmten Phänotyp möglicherweise aus genetisch unterschiedlichen Untergruppen der Bevölkerung, die sich gleichzeitig auch in der Häufigkeit für das bestimmte Allel unterscheiden, stammen (Stratifikation). Eine falsch-positive Assoziation wegen unterschiedlicher Ethnizitäten ist in unserer Studie nicht zu erwarten, da alle Probanden und deren Eltern aus Deutschland stammen.

Bisher gibt es in der Literatur drei weitere Studien, die sich mit der Frage nach einer Assoziation des 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptors mit dem Gedächtnis auseinandersetzen (De Quervain et al., 2003; Papassotiropoulos et al., 2005; Reynolds et al., 2006). Obwohl sich diese Studien in Aspekten wie Stichprobengröße, Ethnizität der Probanden, Gedächtnistests und gesundheitlichem Zustand der Probanden unterscheiden, lassen sich doch Gemeinsamkeiten finden, die einen Vergleich dieser Studien mit unserer Studie mit Einschränkungen zulassen. Die größte Stichprobe umfasst dabei die Studie von Papassotiropoulos et al. mit 622 Probanden (Papassotiropoulos et al., 2005), die zweitgrößte Stichprobe umfasst die Studie von Reynolds et al. mit 498 Probanden (Reynolds et al., 2006). Unsere Stichprobengröße beträgt 373 Probanden und lässt sich somit vor der Stichprobengröße von De Quervain et al. mit 349 Probanden einordnen (De Quervain et al., 2003).

### **4.1 Diskussion der Ergebnisse**

In unserer Studie wurde untersucht, ob zwei Einzelnukleotidpolymorphismen (Single Nucleotide Polymorphisms, SNPs) des 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptorgens mit Gedächtnisleistungen bei schizophrenen Patienten und gesunden Probanden assoziiert sind. Diese beiden SNPs, rs2770296 und rs2296972, liegen im zweiten Intron des Gens. Bei den Resultaten einiger Subtests und Leistungsaspekte der WMS-R zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Genotypen und Allelen. In der Einleitung vorgestellte Studien (De Quervain et al., 2003; Papassotiropoulos et al., 2005; Reynolds et al., 2006), die eine Assoziation zwischen anderen Polymorphismen des 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptors (T102C, His452Tyr, A-1438G) und

## Diskussion

dem Gedächtnis untersuchten, entdeckten bei den Gedächtnisleistungen ebenso signifikante Unterschiede zwischen den Genotypen.

Die Studien von De Quervain et al. und Papassotiropoulos et al. untersuchten die Auswirkungen des C1354T (His452Tyr)- SNPs (rs6314) auf das allgemeine verbale und visuelle Gedächtnis (De Quervain et al., 2003; Papassotiropoulos et al., 2005). Dieser SNP liegt im dritten Exon am 3'- Ende des 5-HT<sub>2A</sub>- Rezeptorgens und führt zu einem Aminosäureaustausch von Histidin zu Tyrosin auf Position 452 des Proteins (His452Tyr), die sich am C- Ende einer intrazellulären Domäne befindet. Dazu untersuchten De Quervain et al. 349 gesunde Probanden schweizer Abstammung (243 weibliche und 106 männliche Probanden) im jungen Erwachsenenalter und Papassotiropoulos et al. 622 gesunde Probanden schweizer Abstammung im Alter zwischen 18 bis 90 Jahren, deren verbale und visuelle kognitiven Fähigkeiten an zwei aufeinander folgenden Tagen mittels Gedächtnistests des verbalen Gedächtnisses (Memorieren von vorgelesenen Substantiven mittels sofortigem Abruf sowie 5 Minuten und 24 Stunden verzögertem Abruf) und des visuellen Gedächtnisses (Rey 15 Figures Test (Rey, 1958)) geprüft wurden (De Quervain et al., 2003; Papassotiropoulos et al., 2005). In unserer Studie wurden 373 Probanden deutscher Abstammung (183 weibliche und 190 männliche Probanden) untersucht, von denen 70% (260) gesund und 30% (113) an Schizophrenie erkrankt waren. Die Studien unterscheiden sich im Bezug auf Stichprobengröße und Ethnizität, wobei die Stichprobengrößen unserer Studie (373 Probanden) und der Studie von De Quervain et al. (349 Probanden) nur um 24 Probanden differieren, die Studie von Papassotiropoulos et al. jedoch fast 70% mehr Probanden (622 Probanden) einschließt. Die Probanden unserer Studie sind deutscher Abstammung, die Probanden der Studien von De Quervain et al. und Papassotiropoulos et al. sind schweizer Abstammung. Damit haben die Probanden beider Studien eine ähnliche und somit vergleichbare Ethnizität. Eine vergleichbare Ethnizität ist von Bedeutung, da sich bei einem Vergleich von Populationen unterschiedlicher ethnischer Herkunft und unterschiedlichen Erkrankungsraten Verzerrungen ergeben können (Cardon und Palmer, 2003; Colhoun et al., 2003). So kann beispielsweise die Population mit der höheren Prävalenz oder Erkrankungsrate bezogen auf die Gesamtbevölkerung überrepräsentiert sein. Dadurch werden im Studienvergleich Unterschiede aufgedeckt, die auf der unterschiedlichen Ethnizität beruhen und nicht für die

## Diskussion

Erkrankung verantwortlich sind (Cardon und Bell, 2001). Unterschiedliche Stichprobengrößen führen ebenso zu Verzerrungen, die umso gravierender sind, je geringer die Distanz der Populationen ist (Nei, 1987).

Durch den Anteil an schizophrenen Patienten wurde unsere Studie um den Aspekt Kognition bei Schizophrenie erweitert.

Um das allgemeine verbale Gedächtnis der Probanden in den Studien von De Quervain et al. und Papassotiropoulos et al. zu prüfen, sollten die Probanden sechs Gruppen semantisch unverwandter Substantive (mit je fünf Substantiven pro Gruppe), die Ihnen vorgelesen wurden, zuerst sofort wiederholen, dann nach 5 Minuten und noch mal nach 24 Stunden memorieren (De Quervain et al., 2003; Papassotiropoulos et al., 2005). Der sofortige Abruf sowie der Abruf nach 5 Minuten überprüften den phonologischen Speicher des Kurzzeitgedächtnisses sowie die verbal- auditive Modalität des Arbeitsgedächtnisses, der Abruf nach 24 Stunden untersuchte den deklarativen episodischen Teil des Langzeitgedächtnisses (Squire und Alvarez, 1995). Die Ergebnisse der Studien zeigten, dass der His452Tyr-Genotyp einen signifikanten Effekt auf den um 5 Minuten verzögerten Abruf der Wörter ausübt, wobei die His/His- Homozygoten bessere Ergebnisse als die His/Tyr-Heterozygoten erzielten.

Unsere Studie untersuchte den sofortigen und den um 30 Minuten verzögerten Abruf des allgemeinen verbalen Gedächtnisses mit den WMS- R- Subtests Zahlenspanne vorwärts und rückwärts, Logisches Gedächtnis I+II und Verbale Paarerkenntung I+II. Diese Subtests prüften die Kapazität des phonologischen Anteils des Kurzzeitgedächtnisses (Zahlenspanne, Logisches Gedächtnis I, Verbale Paarerkenntung I) und das deklarative episodische Langzeitgedächtnis (Logisches Gedächtnis II, Verbale Paarerkenntung II; Calabrese, 1997). Ferner untersuchten diese Subtests die verbal- auditive Modalität des Arbeitsgedächtnisses, da die Information nicht nur wiedergegeben, sondern auch beispielsweise durch die Umkehrung der Zahlenreihenfolge bei der Zahlenspanne rückwärts weiterverarbeitet werden musste (Calabrese, 1997). Eine nicht oder nur gering eingeschränkte Leistung bei der Zahlenspanne vorwärts kombiniert mit einer deutlich reduzierten Leistung derselben Zahlensequenz bei der Zahlenspanne rückwärts weist auf

## Diskussion

Störungen des Arbeitsgedächtnisses hin (Ließ et al., 1994). Ferner gibt die Zahlenspanne Hinweise auf das allgemeine Aufmerksamkeits- und Konzentrationsniveau.

Die von unserer Studie untersuchten Einzelnukleotidpolymorphismen zeigten signifikante Effekte auf die erzielten Resultate mancher dieser Subtests. Der rs2770296- Genotyp sowie das rs2770296- Allel zeigten signifikante Effekte auf die Leistungen im Subtest Zahlenspanne. Hier schnitten die T/T- Homozygoten am besten ab, um einiges schlechter waren die Ergebnisse der C/C- Homozygoten und C/T- Heterozygoten, die fast gleiche Resultate erreichten (Kapitel 3.1.1). Die T- Allelträger zeigten bessere Ergebnisse als die C- Allelträger (Kapitel 3.1.3).

Der Leistungsaspekt Aufmerksamkeit und Konzentration, der sich aus den drei Subtests Mentale Kontrolle, Zahlenspanne und Blockspanne zusammensetzt und die verbalen und visuellen Modalitäten des Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnisses prüft, war mit den Allelen des rs2770296- SNPs signifikant assoziiert. Hier zeigten die T- Allelträger bessere Leistungen als die C- Allelträger (Kapitel 3.1.4).

Eine weitere signifikante Assoziation zeigte der rs2770296- Genotyp mit den Ergebnissen des Subtests Verbale Paarererkennung I. Hier erreichten die C/T- Heterozygoten und die T/T- Homozygoten die besten Ergebnisse. Die schlechtesten Resultate erzielten die C/C- Homozygoten (Kapitel 3.1.1).

Die Tatsache, dass die rs2770296- Genotypen zwar mit den Leistungen im verbalen Kurzzeitgedächtnis (Verbale Paarererkennung I), nicht aber im verbalen Langzeitgedächtnis assoziiert sind, steht im Einklang mit der Hypothese, dass sowohl das Kurzzeit- als auch das Arbeitsgedächtnis vom Langzeitgedächtnis unabhängige Modalitäten sind (Cave und Squire, 1992; Shallice und Warrington, 1970; Squire, 1992; Squire und Zola, 1996; Weiskrantz, 1990).

Die Genotypen des rs2296972- Polymorphismus zeigten zu den Subtests Logisches Gedächtnis I und Verbale Paarererkennung II signifikante Assoziationen (Kapitel 3.2.1). Beim Logischen Gedächtnis I erzielten die G/T- Heterozygoten die besten Ergebnisse, dicht gefolgt von den G/G- Homozygoten, wobei die T/T- Homozygoten die schlechtesten Ergebnisse zeigten. Umgekehrt verhielt es sich bei dem das verbale Langzeitgedächtnis messenden Subtest Verbale Paarererkennung II, bei dem die T/T- Homozygoten am besten, die G/T- Heterozygoten am schlechtesten

## Diskussion

abschnitten, was wiederum auf die Unabhängigkeit des Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnisses vom Langzeitgedächtnis hinweist.

Somit zeigen die Ergebnisse unserer Studie Ähnlichkeiten mit den Ergebnissen der Studien von De Quervain et al. und Papassotiropoulos et al. im Hinblick auf den Einfluss des 5-HT<sub>2A</sub>- Rezeptors auf das allgemeine verbale Gedächtnis (De Quervain et al., 2003; Papassotiropoulos et al., 2005). Der His452Tyr- SNP zeigte Effekte auf den um 5 Minuten verzögerten Abruf des verbalen Gedächtnisses. Die SNPs rs2770296 und rs2296972 zeigten Effekte auf den sofortigen Abruf. Der SNP rs2296972 hatte auch einen Effekt auf den um 30 Minuten verzögerten Abruf des verbalen Gedächtnisses. Der Verbaltest der Studien von De Quervain et al. und Papassotiropoulos et al. (De Quervain et al., 2003; Papassotiropoulos et al., 2005) sowie die verbalen Subtests der WMS- R unserer Studie eignen sich zur Prüfung des verbalen Kurz- und Langzeitgedächtnisses wie auch der phonologisch- auditiven Modalität des Arbeitsgedächtnisses (Calabrese, 1997; Ließ et al., 1994; Squire und Alvarez, 1995). Fasst man die Ergebnisse der Studien über den His452Tyr- Polymorphismus (De Quervain et al., 2003; Papassotiropoulos et al., 2005) und die Ergebnisse unserer Studie zusammen, kann angenommen werden, dass der 5-HT<sub>2A</sub>- Rezeptor eine wichtige Rolle bei der Leistung sowohl des verbalen Kurz- und Langzeitgedächtnisses als auch der phonologisch- auditiven Modalität des Arbeitsgedächtnisses spielt.

Das allgemeine visuelle Gedächtnis der Probanden wurde in den Studien von De Quervain et al. (2003) und Papassotiropoulos et al. (2005) mithilfe des modifizierten Rey 15 Figures Tests (Rey, 1958) geprüft. Dazu wurden den Probanden 15 Figuren gezeigt, die sie sofort sowie mit 5 Minuten und 24 Stunden Verzögerung reproduzieren sollten. Der sofortige Abruf sowie der Abruf nach 5 Minuten überprüften den visuell- räumlichen Speicher des Kurzzeitgedächtnisses sowie den viso- spatialen Anteil des Arbeitsgedächtnisses und erforderten ein hohes Maß an Aufmerksamkeit und Motivation. Der Abruf nach 24 Stunden untersuchte das Langzeitgedächtnis (Squire und Alvarez, 1995). Die Ergebnisse der Studien zeigten, dass bei männlichen Probanden der His452Tyr- Genotyp signifikante Effekte auf die verzögerten Abrufe nach 5 Minuten und 24 Stunden ausübt, wobei wiederum die His/His- Homozygoten bessere Ergebnisse als die His/Tyr- Heterozygoten erzielten.



## Diskussion

Unsere Studie untersuchte den sofortigen und den um 30 Minuten verzögerten Abruf des allgemeinen visuellen Gedächtnisses mit den WMS- R- Subtests Figurales Gedächtnis, Blockspanne vorwärts und rückwärts, Visuelle Paarerkenung I+II und Visuelle Wiedergabe I+II. Diese Subtests prüften die Kapazität des visuell-räumlichen Anteils des Kurzzeitgedächtnisses (Figurales Gedächtnis, Blockspanne, Visuelle Paarerkenung I, Visuelle Wiedergabe I) und das Langzeitgedächtnis (Visuelle Paarerkenung II, Visuelle Wiedergabe II). Ferner untersuchten diese Subtests die viso- spatiale Modalität des Arbeitsgedächtnisses, da die Information nicht nur wiedergegeben, sondern beispielsweise durch die sequentielle Wiedergabe der vorgegebenen Sequenz in umgekehrter Reihenfolge bei der Blockspanne rückwärts weiterverarbeitet werden musste (Calabrese, 1997). Durch eine Studie konnte belegt werden, dass die Blockspanne mehr Informationen über die Gedächtnisleistung ermittelt als die Zahlenspanne. Die Studie zeigte, dass bei 42% der untersuchten Probanden bei der Blockspanne Gedächtniseinbußen nachgewiesen werden konnten, obwohl sie bei der Zahlenspanne als unauffällig eingestuft wurden. Reduzierte Spannenmaße (unter fünf Blöcke) sind Zeichen für eine allgemeine Herabsetzung der kurzfristigen Behaltenskapazität und eine Einschränkung der Speicherfähigkeit auf der Enkodierungsstufe (Schellig und Hättig, 1993).

Die von unserer Studie untersuchten Einzelnukleotidpolymorphismen zeigten signifikante Effekte auf die erzielten Resultate mancher dieser Subtests. Das rs2296972- Allel zeigte eine signifikante Assoziation zu den Ergebnissen bei dem Subtest Visuelle Paarerkenung I, wobei die G- Allelträger bessere Ergebnisse als die T- Allelträger zeigten (Kapitel 3.2.3).

Wie schon erwähnt zeigte das rs2770296- Allel einen signifikanten Zusammenhang mit den Ergebnissen des Leistungsaspekts Aufmerksamkeit und Konzentration, der neben der verbalen auch die visuelle Modalität des Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnisses prüft. Hier zeigten die T- Allelträger bessere Leistungen als die C- Allelträger (Kapitel 3.1.4).

Somit zeigen die Ergebnisse unserer Studie Ähnlichkeiten mit den Ergebnissen der Studien von De Quervain et al. und Papassotiropoulos et al. im Hinblick auf den Einfluss des 5-HT<sub>2A</sub>- Rezeptors auf das allgemeine visuelle Gedächtnis (De

## Diskussion

Quervain et al., 2003; Papassotiropoulos et al., 2005). Sowohl der His452Tyr- SNP als auch die SNPs rs2770296 und rs2296972 zeigten Effekte auf das visuelle Gedächtnis. Allerdings zeigte der His452Tyr- SNP Effekte auf den um 5 Minuten und um 24 Stunden verzögerten Abruf des visuellen Gedächtnisses, wohingegen die SNPs rs2770296 und rs2296972 Effekte auf den sofortigen Abruf des visuellen Gedächtnisses zeigten. Die Visualtests der Studien von De Quervain et al. und Papassotiropoulos et al. (De Quervain et al., 2003; Papassotiropoulos et al., 2005) sowie die visuellen Subtests der WMS- R unserer Studie eignen sich zur Prüfung des visuellen Kurz- und Langzeitgedächtnisses wie auch der visio- spatialen Modalität des Arbeitsgedächtnisses (Calabrese, 1997; Rey, 1958; Schellig und Hättig, 1993; Squire und Alvarez, 1995). Fasst man die Ergebnisse der Studien über den His452Tyr- Polymorphismus (De Quervain et al., 2003; Papassotiropoulos et al., 2005) und die Ergebnisse unserer Studie zusammen, kann angenommen werden, dass der 5-HT<sub>2A</sub>- Rezeptor eine wichtige Rolle bei der Leistung sowohl des visuellen Kurz- und Langzeitgedächtnisses als auch der visio- spatialen Modalität des Arbeitsgedächtnisses spielt.

Da der C1354T (His452Tyr)- Einzelnukleotidpolymorphismus zu einem Aminosäureaustausch von Histidin zu Tyrosin auf Position 452 des 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptorproteins führt, ist es wahrscheinlich, dass dieser Aminosäureaustausch die Proteinfunktion verändert und somit zu den genannten Assoziationen mit der Gedächtnisleistung führt. Die SNPs rs2770296 und rs2296973 liegen im zweiten Intron des 5-HT<sub>2A</sub>- Rezeptorgens und führen nicht zu einem Aminosäureaustausch. Deshalb kann angenommen werden, dass diese SNPs entweder das Spleißen manipulieren oder über andere mögliche Mechanismen auf die Gedächtnisleistung einwirken (Kapitel 4.3).

Die Studie von Reynolds et al. untersuchte die Assoziation des A-1438G- Polymorphismus (rs6311) zu den Leistungen des visuellen Kurzzeit-, Langzeit- und Arbeitsgedächtnisses (Reynolds et al., 2006). Dazu werteten sie Daten einer Schwedischen Adoptions- und Zwillingsstudie über Veränderungen der Gedächtnisleistung während des Alterns aus (Swedish Adoption Twin Study of Aging, SATSA; Pedersen et al., 1991) und setzten diese mit 498 Probanden Schwedischer Abstammung aus der Studie fort, indem sie innerhalb von 13 Jahren

vier Sitzungen mit den jeweils gleichen Gedächtnistests durchführten und die Probanden am A-1438G- Polymorphismus genotypisierten. In unserer Studie wurden 373 Probanden deutscher Abstammung (183 weibliche und 190 männliche Probanden) untersucht, von denen 70% (260) gesund waren und 30% (113) an Schizophrenie erkrankt waren. Somit ergeben sich Unterschiede der Studien in Bezug auf die Stichprobengröße, während die Studien im Hinblick auf die Ethnizitäten der Probanden vergleichbar sind. Die Studie von Reynolds et al. setzte sich aus 498 gesunden Probanden zusammen, während unsere Studie 260 gesunde Probanden untersuchte. Somit untersuchten Reynolds et al. fast doppelt so viele gesunde Probanden. Zählt man jedoch die schizophrenen Probanden unserer Studie dazu, ergibt sich eine Probandenzahl von 373. Demnach untersuchte die Studie von Reynolds et al. ca. 25 Prozent mehr Probanden als unsere Studie. Die Studie von Reynolds et al. betrachtete zusätzlich den Aspekt der Entwicklung der Gedächtnisleistung während des Alterns (Reynolds et al., 2006), wohingegen unsere Studie zudem den Aspekt der kognitiven Einschränkungen bei Schizophrenie untersuchte.

Die Gedächtnistests der Studie von Reynolds et al. setzten sich aus dem Blockspannentest des WMS-R (vorwärts und rückwärts; Jonsson und Molander, 1964), dem Namen- und Gesichtergedächtnistest (DeFries et al., 1981) und dem Thurstone Picture Memory Test (Thurstone, 1948) zusammen (Reynolds et al., 2006).

Der Blockspannentest, der auch in unserer Studie verwendet wurde, prüft die Kapazität des visuell- räumlichen Anteils des Kurzzeitgedächtnisses sowie die visospaziale Modalität des Arbeitsgedächtnisses (Calabrese, 1997).

Beim Namen- und Gesichtergedächtnistest wird den Probanden eine Seite mit 16 Gesichtsfotographien von acht männlichen und acht weiblichen Erwachsenen, die jeweils mit einem Vornamen versehen sind, für eine Minute gezeigt. Sofort anschließend wird den Probanden eine Seite, auf der dieselben Photographien in unterschiedlicher Reihenfolge abgebildet sind, vorgelegt. Nun sollen sich die Probanden an die Vornamen der Gesichter erinnern. Nach 24 Stunden wird diese Abfrage wiederholt. Dieser Test prüft damit sowohl das visuell- räumliche Kurzzeitgedächtnis als auch das Langzeitgedächtnis (DeFries et al., 1981).

## Diskussion

Beim Thurstone`s Picture Memory Test werden den Probanden hintereinander 28 Zeichnungen von geläufigen Gegenständen, wie z.B. von einem Tisch und einem Lastwagen, für jeweils fünf Minuten gezeigt. Nachdem den Probanden alle 28 Zeichnungen dargeboten wurden, sollen sie zunächst versuchen, die Zeichnungen selbst so genau wie möglich nachzuzeichnen. Anschließend wird ihnen jedes Motiv zusammen mit jeweils drei anderen Zeichnungen dargeboten und sie sollen versuchen, die ursprüngliche Zeichnung, die ihnen vorher gezeigt wurde, wieder zu erkennen. Nach 24 Stunden wird die Abfrage wiederholt. So prüft auch dieser Test sowohl das visuell- räumliche Kurzzeitgedächtnis als auch das Langzeitgedächtnis (Thurstone, 1948).

Die Gedächtnisleistungen der um 24 Stunden verzögerten Abfrage des Thurstone`s Picture Memory Test zeigten eine signifikante Assoziation mit dem A-1438G- Genotyp, wobei die GG- Homozygoten bessere Ergebnisse als die AG- Heterozygoten und die AA- Homozygoten erzielten.

Somit belegt auch diese Studie einen Zusammenhang des 5-HT<sub>2A</sub>- Rezeptors mit dem visuellen Langzeitgedächtnis und steht im Einklang mit den Studien von De Quervain et al. (2003) und Papassotiropoulos et al. (2005), die einen Effekt des His452Tyr- Polymorphismus auf den um 5 Minuten und um 24 Stunden verzögerten Abruf des visuellen Gedächtnisses nachweisen konnten, und mit unserer Studie, die eine Assoziation des rs2296972- SNPs mit dem sofortigen Abruf des visuellen Gedächtnisses feststellen konnte.

Der in der Studie von Reynolds et al. angewandte Blockspannentest (Reynolds et al., 2006), der das visuelle Kurzzeitgedächtnis, den visio- spatialen Teil des Arbeitsgedächtnisses und die Aufmerksamkeit prüft (Calabrese, 1997), wurde auch in unserer Studie verwendet. Wie bei der Studie von Reynolds et al., die keine Assoziation des A-1438G- Polymorphismus zu den Resultaten des Blockspannentests fanden (Reynolds et al., 2006), konnte auch unsere Studie keine Effekte der rs2770296- und rs2296972- Polymorphismen auf diesen Test feststellen. Es konnte aber eine Assoziation der rs2770296- Allele auf den Leistungsaspekt Aufmerksamkeit und Konzentration, der neben zwei weiteren Subtests die Blockspanne umfasst, nachgewiesen werden. Dieser Leistungsaspekt wurde von

Reynolds et al. nicht untersucht (Reynolds et al., 2006). Somit scheint ein Zusammenhang zwischen dem 5-HT<sub>2A</sub>- Rezeptor und dem allgemeinen Aufmerksamkeits- und Konzentrationsniveau, das wiederum die Gedächtnisleistung beeinflussen kann, zu bestehen.

## 4.2 Diskussion funktioneller Auswirkungen

Die Ergebnisse der Studien von De Quervain et al., Papassotiropoulos et al. und Reynolds et al. und unserer Studie zeigen einen Zusammenhang zwischen dem 5-HT<sub>2A</sub>- Rezeptor und dem Gedächtnis (De Quervain et al., 2003; Papassotiropoulos et al., 2005; Reynolds et al., 2006). Jeder der in den Studien untersuchten Einzelnukleotidpolymorphismen (rs6314, rs6311, rs2770296, rs2296972) zeigte einen Zusammenhang mit mindestens einer der verschiedenen Gedächtnismodalitäten (Kurzzeitgedächtnis, Langzeitgedächtnis, Arbeitsgedächtnis). Die Assoziationen dieser SNPs mit den verschiedenen Gedächtnismodalitäten weisen daraufhin, dass die Funktion des 5-HT<sub>2A</sub>- Rezeptors durch solche Einzelnukleotidpolymorphismen beeinflusst werden könnte. Eine Frage, die diese Ergebnisse somit aufwerfen, lautet, welche Funktionen des 5-HT<sub>2A</sub>- Rezeptors durch Einzelnukleotidpolymorphismen verändert werden können.

In einer Studie von Wang et al. wurde untersucht, ob sich die Wechselwirkungen zwischen 5-HT<sub>2A</sub>- Rezeptoren und ihren Rezeptorliganden durch ortsspezifische Mutationen verändern (Wang et al., 1993). Dazu wurden die Rezeptoraffinität und die Signaltransduktion von Zellen, die jeweils eine bestimmte Mutation enthielten, mit Zellen, die diese Mutation nicht enthielten, verglichen. Diese Mutationen betrafen drei Asparaginsäuren an den Positionen 120, 155 und 172 des Proteins (Asp-120, Asp-155, Asp-172), die durch ein Asparagin ersetzt wurden (Asn-120, Asn-155, Asn-172). An der mutierten Position verloren die 5-HT<sub>2A</sub>- Rezeptoren jeweils die negativ geladene Aminosäure Asparaginsäure (Asp), die durch die neutrale Aminosäure Asparagin (Asn) ersetzt wurde.

Im normalen (nicht- mutierten) Zustand weist der 5-HT<sub>2A</sub>- Rezeptor eine geringe Affinität für 5- Hydroxytryptamin (Serotonin), eine etwas höhere Affinität für den Rezeptoragonisten DOI (1-(2,5-Dimethoxy-4-Iodophenyl)-2-Aminopropan) und eine

## Diskussion

hohe Affinität für die Rezeptorantagonisten Ketanserin, Spiperone und Mianserin auf (Branchek et al., 1990). Wang et al. untersuchten an 5-HT<sub>2A</sub>- Rezeptoren, bei denen an den genannten Positionen jeweils eine Asparaginsäure durch ein Asparagin ersetzt wurde, die daraus resultierenden Veränderungen der Bindungsaffinität und der Second- Messenger- Aktivität nach Stimulation der Rezeptoren durch Rezeptorliganden (Wang et al., 1993).

Alle 5-HT- Rezeptoren besitzen eine Asparaginsäure (Asp-155) an einer bestimmten Position (Position 155) in der 3. Transmembrandomäne des Proteins (TMDIII), die sich in der Lipidschicht der Zellmembran befindet (Adham et al., 1992; Chen et al., 1992; Julius et al., 1988; Pritchett et al., 1988; Saltzman et al., 1991; Saudou et al., 1992; Yang et al., 1992). Wang et al. konnten nachweisen, dass Asp-155 für die Bindung von Rezeptorliganden, die eine Amingruppe enthalten, essentiell ist (Wang et al., 1993). Es zeigte sich, dass die Affinität der 5-HT<sub>2A</sub>- Rezeptoren bei Vorliegen der Asn-155- Mutation für Rezeptoragonisten (5-HT, DOI) und -antagonisten (Ketanserin, Spiperone, Mianserin) um einiges mehr abnimmt als bei Vorliegen der Asn-120- und Asn-172- Mutationen (Wang et al., 1993). Dies spricht dafür, dass die Asparaginsäure auf Position 155 (Asp-155) eine wichtige Rolle bei der Ligandenbindung an den 5-HT<sub>2A</sub>- Rezeptor spielt. Es ist anzunehmen, dass die Asn-155- Mutation die Ligandenbindung auf direktem Wege und nicht durch eine Konformationsänderung des Rezeptors beeinflusst, da die Fähigkeit des Rezeptors, GTP zu binden und die Phospholipase zu aktivieren, durch die Mutation nicht verändert wird. Die Bindung der Liganden an den Rezeptor wird beeinträchtigt, da die zu einer festen Bindung benötigte positiv geladene Amingruppe der Liganden kein passendes Gegenion mehr findet, weil bei den mutierten 5-HT<sub>2A</sub>- Rezeptoren eine negativ geladene Asparaginsäure durch ein neutrales Asparagin ersetzt wurde. Deshalb kann der Rezeptorligand nicht mehr an den Rezeptor andocken und eine feste Bindung zwischen Rezeptoragonist oder -antagonist und dem Rezeptor bleibt aus.

Die Asparaginsäure auf Position 120 (Asp-120), die sich in der zweiten Transmembranregion (TMDII) des 5-HT<sub>2A</sub>- Rezeptors befindet (Albert et al., 1990; Hamblin et al., 1991; Julius et al., 1990; Kobilka et al., 1987), scheint eine wichtige Rolle bei der Funktion von metabotropen Rezeptoren zu spielen. In  $\beta$ - adrenergen

## Diskussion

(Chung et al., 1988),  $\alpha_2A$ -adrenergen (Wang et al., 1991) und muskarinischen (Fraser et al., 1989) Rezeptoren führt ein Austausch von Asp-120 zu Asn-120 zu einem Verlust der Fähigkeit, Second Messenger zu aktivieren. Wang et al. untersuchten, ob eine Mutation von Asp-120 zu Asn-120 in 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren ebenso zu einem Verlust der Fähigkeit, Second Messenger zu aktivieren, führt (Wang et al., 1993). Sie fanden heraus, dass der mutierte 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptor seine Bindungsfähigkeiten zu Agonisten zwar behält, seine Fähigkeit, die Phospholipase zu stimulieren, aber verliert (Wang et al., 1993). Dieser Verlust der Fähigkeit des Rezeptors, den Second Messenger zu aktivieren, könnte einerseits darauf zurückzuführen sein, dass der Rezeptor und das G-Protein durch eine allosterische Konformationsänderung funktionell getrennt wurden oder andererseits, dass der Rezeptor unempfindlich für eine Aktivierung durch Rezeptoragonisten wurde.

Die Asparaginsäure an Position 172 des Proteins (Asp-172), die in nahezu allen metabotropen Rezeptoren vorkommt, befindet sich an der Grenze zwischen der dritten Transmembrandomäne (TMDIII) und der zweiten zytoplasmatischen Schleife. Wang et al. stellten fest, dass Asp-172 keine essentielle Rolle bei der Bindung des G-Proteins oder der Rezeptorligandenbindung spielt (Wang et al., 1993). Trotzdem sind diese beiden Eigenschaften bei Vorliegen des Asn-172-Polymorphismus geringfügig verändert: Die Rezeptoragonisten 5-HT und DOI sowie die Rezeptorantagonisten Spiperone und Mianserin zeigten eine geringere Affinität zu dem mutierten als zu dem nicht-mutierten 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptor, wobei die Bindung des Rezeptorantagonisten Ketanserin nicht beeinflusst wurde (Wang et al., 1993).

Durch diese Ergebnisse konnten Wang et al. nachweisen, dass schon eine einzige mutierte Aminosäure, sofern sie eine wichtige Funktion im Protein ausübt, ausreicht, um wichtige Funktionen des 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptors zu beeinflussen (Wang et al., 1993). Einerseits kann die Affinität für Rezeptoragonisten und -antagonisten abgeschwächt werden (Asn-172, Asn-155), andererseits kann die Signaltransduktionskaskade behindert werden, indem die allosterische Konformationsänderung, die für die Bindung von GTP essentiell ist, gestört wird (Asn-120). Ferner kann die Fähigkeit des Rezeptors, den Second Messenger Phospholipase zu aktivieren, verloren gehen (Asn-120) (Wang et al., 1993). Diese Ergebnisse zeigen, wie der 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptor auf eine Änderung seiner Aminosäuresequenz reagieren kann und dass schon

## Diskussion

kleine Mutationen einen verhältnismäßig großen Effekt auf die Funktion des Rezeptors ausüben können.

Ozaki et al. untersuchten die funktionellen Auswirkungen des His452Tyr-Polymorphismus (Ozaki et al., 1997), der am C- Ende einer intrazellulären Domäne des 5-HT<sub>2A</sub>- Rezeptors liegt (Erdmann et al., 1996; Ozaki et al., 1996). Dabei stellt das 452Tyr- Allel mit einer Häufigkeit von 9% das seltenere Allel dar (Ozaki et al., 1997).

Eine Aktivierung der metabotropen 5-HT<sub>2A</sub>- Rezeptoren führt zur Stimulation der membranständigen Phospholipase C (PLC). Daraufhin spaltet die PLC das Membranlipid Phosphatidylinositolbisphosphat (PIP<sub>2</sub>) zu Diacylglycerol (DAG) und Inositoltrisphosphat (IP<sub>3</sub>) (De Coucelles et al., 1985). Inositoltrisphosphat bewirkt über die Bindung an seinen spezifischen Rezeptor, den IP<sub>3</sub>-Rezeptor, die Freisetzung von Kalzium- Ionen aus dem endoplasmatischen Retikulum, das als intrazellulärer Kalziumspeicher dient. Die dadurch bewirkte Erhöhung der Kalzium-Konzentration im Cytosol hat vielfältige physiologische Funktionen, wie z.B. die Aktivierung der Proteinkinase C (PKC) und die Calmodulin- abhängige Aktivierung von weiteren Proteinkinasen (Affolter et al., 1984).

Proteinkinasen sind Enzyme, die den Transfer einer Phosphatgruppe von einem Donor (meist Adenosintrisphosphat, ATP) auf die Seitenketten- Hydroxyl- (OH-) Gruppe einer Aminosäure katalysieren. Kinasen sind daher Phosphoryltransferasen. Die Proteinphosphorylierung ist ein wichtiger posttranslationaler Kontrollmechanismus bei der Signaltransduktion der Zelle. Hierzu gehört die Regulation der Aktivität von Enzymen oder Transkriptionsfaktoren. Die Phosphorylierung kann durch Ladungsveränderungen das Zielprotein aktivieren oder inhibieren oder seine subzelluläre Lokalisierung determinieren (Rogue et al., 1998; Tertyshnikova und Fein, 1998). Die physiologischen Auswirkungen der Proteinphosphorylierung hängen vom jeweiligen Substrat der Kinase ab. Die Proteinkinase C steuert, durch eine Übertragung von Phosphat auf Serin- oder Threoningruppen, die Aktivität nachgeordneter Enzyme oder Faktoren. Aufgrund dieser regulatorischen Funktion hat die Proteinkinase C eine zentrale Rolle bei der zellulären Signalweiterleitung (Signaltransduktion) und beeinflusst dadurch die



## Diskussion

Regulierung des zellulären Wachstums, wie die Zellteilung und -proliferation (Cai et al., 1997).

Diese von den Proteinkinasen katalysierten Mechanismen sind essentiell für die Funktion des Kurzzeit- und Langzeitgedächtnisses. Das Kurzzeitgedächtnis basiert auf einer vorübergehenden posttranslationalen Modifizierung von Molekülen (v.a. durch Phosphorylierung und Dephosphorylierung), von Rezeptoren und von Ionenkanälen, die eine sofortige Änderung der Effizienz synaptischer Übertragungen ermöglicht (Cavallaro et al., 2002; Stork und Welzl, 1999). Die Ausbildung des Langzeitgedächtnisses kann durch eine Inhibition der Transkription oder der Translation gehemmt werden. Das deutet darauf hin, dass das Langzeitgedächtnis auf die *de novo*- Synthese von Proteinen angewiesen ist (Davis und Squire, 1984). Die Proteine, die während der Gedächtniskonsolidierung neu gebildet werden, tragen zu Umbauprozessen an den Synapsen bei und verändern so die Effizienz synaptischer Übertragungen über die Dauer des Kurzzeitgedächtnisses hinaus (Lee et al., 1980).

Funktionelle Eigenschaften des 5-HT<sub>2A</sub>- Rezeptors, die durch strukturelle Varianten verändert werden können, sind die Rezeptoraffinität für Liganden, die Signaltransduktion, die Rezeptor- Expression und die Down- Regulation von Rezeptoren. Die Kalzium- Mobilisation in mit 5-HT<sub>2A</sub>- Rezeptoren besetzten Zellen gibt Auskunft über die Funktion der Signaltransduktion über das Second- Messenger- System (Kagaya et al., 1990). Die Studie von Ozaki et al. befasste sich mit den Auswirkungen des His452Tyr- Polymorphismus auf die Mobilisierung von Kalzium aus dem endoplasmatischen Retikulum in mit 5-HT<sub>2A</sub>- Rezeptoren besetzten Zellen (Ozaki et al., 1997). Es wurde die Ligandenbindung an den 5-HT<sub>2A</sub>- Rezeptor sowie die durch den Rezeptoragonisten 5-Hydroxytryptamin (5-HT, Serotonin) ausgelöste zelluläre Kalziumfreisetzung in mit 5-HT<sub>2A</sub>- Rezeptoren besetzten Zellen von acht 452His/His- Homozygoten und acht 452His/Tyr- Heterozygoten, die in Geschlecht und Alter übereinstimmten, verglichen. Die Ergebnisse zeigten keine Unterschiede bei der Bindungsaffinität des 5-HT<sub>2A</sub>- Rezeptors zu dem Agonisten LSD (Lysergsäurediethylamid). Signifikante Unterschiede fanden sich aber bei der Kalziummobilisation in den Zellen nach Stimulation mit 5-Hydroxytryptamin. Die 452His/Tyr- Heterozygoten wiesen im Vergleich zu den 452His/His- Homozygoten

eine kleinere Amplitude und eine langsamere Geschwindigkeit der Kalzium-Mobilisation in der Zelle auf, mit einem langsameren Konzentrationsanstieg bis zum Höchstwert und einem darauf folgenden langsameren Konzentrationsabfall (Abbildung 28).

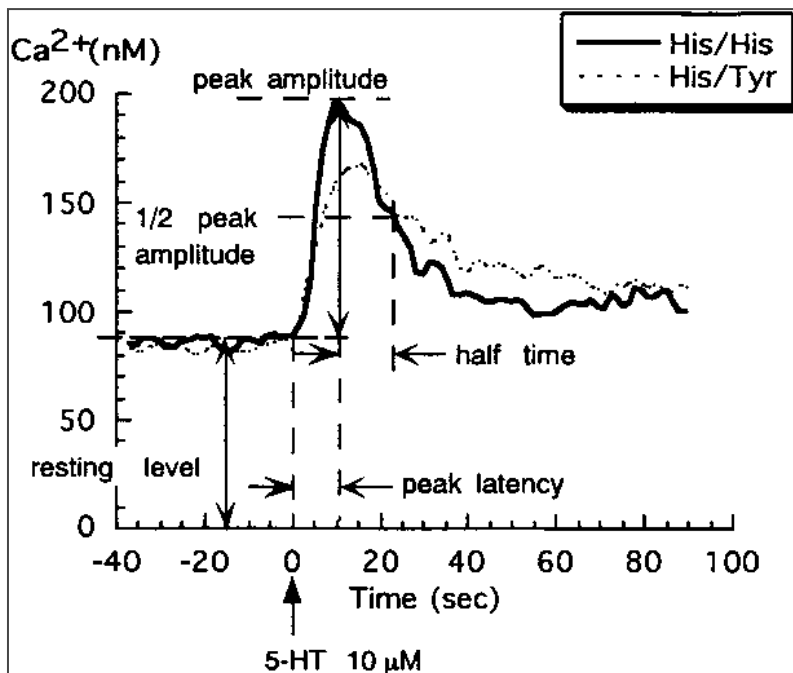


Abbildung 28: Durch 5-HT ausgelöste Kalziummobilisation in mit 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren besetzten Zellen von 452His/His- Homozygoten und 452His/Tyr-Heterozygoten (Ozaki et al., 1997)

Die Studie von Ozaki et al. zeigt, dass die Primärstruktur des 5-HT<sub>2A</sub>- Rezeptors, speziell die Struktur der intrazellulären Domäne, essentiell für die Funktion des Rezeptors ist und dass eine Variante in dieser Region zu einer Änderung der zellulären Kalziummobilisation führen kann (Ozaki et al., 1997). Diese Veränderung der Kalziummobilisation wirkt sich auf die Aktivierung von Proteinkinasen aus, was sowohl die posttranslationale Modifizierung von Molekülen, Rezeptoren und Ionenkanälen (wichtig für das Kurzzeitgedächtnis) als auch die *de novo*- Synthese von Proteinen (wichtig für das Langzeitgedächtnis) beeinflussen kann.

In zahlreichen Studien wurde eine Assoziation zwischen dem stillen T102C-Polymorphismus, der sich im ersten Exon (vom 5- Ende gezählt) des 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptorgens befindet, und der Schizophrenie untersucht. Dabei konnte in vielen

## Diskussion

dieser Studien eine Assoziation zwischen der Schizophrenie und dem C- Allel nachgewiesen werden, in zahlreichen anderen Studien jedoch nicht.

Es gibt verschiedene denkbare Erklärungen für die unterschiedlichen Ergebnisse im Hinblick auf das Vorliegen einer Assoziation zwischen dem T102C- Polymorphismus des 5-HT<sub>2A</sub>- Rezeptorgens und Schizophrenie: Erstens kann die Möglichkeit, dass manche der Ergebnisse zufällig aufgetreten sind, nicht vollkommen ausgeschlossen werden. Zweitens könnte es sein, dass unterschiedliche Ergebnisse bei den Studien aufgrund von genetischen Heterogenitäten aufgetreten sind. Drittens könnte es sein, dass die Unterschiede der Resultate wegen einer Inhomogenität der psychiatrischen Erkrankungen der untersuchten Patienten aufgetreten sind. Ferner ist es vorstellbar, dass der T102C- Polymorphismus gar nicht mit der Schizophrenie selbst, sondern mit einigen spezifischen Charakteristika dieser Erkrankung, wie Stimmungsschwankungen, Suizidalität oder negativen Symptomen, assoziiert ist (Abdolmaleky et al., 2004). Des Weiteren könnte der T102C- Polymorphismus ein Marker für einen anderen nahe gelegenen Polymorphismus sein, der ein Risiko- Allel für Schizophrenie darstellt oder der T102C- Polymorphismus könnte selbst durch Veränderung von regulatorischen Bindungsstellen (direkt oder indirekt) für eine Assoziation zur Schizophrenie verantwortlich sein.

Der in vielen Studien festgestellte pathogene Effekt des C- Allels des T102C- Polymorphismus wurde in einer Studie von Polesskaya und Sokolov untersucht (Polesskaya und Sokolov, 2002). Der T102C- Polymorphismus verändert nicht die Aminosäuresequenz des Proteins, was bedeutet, dass die 5-HT<sub>2A</sub>- Rezeptoren, die von dem T- oder dem C- Allel kodiert werden, identisch sind (Warren et al., 1993). Polesskaya und Sokolov stellten die Hypothese auf, dass sich das T- und das C- Allel im Hinblick auf die Synthese der 5-HT<sub>2A</sub>- Rezeptoren unterscheiden und es so zu einer Assoziation des C- Allels mit Schizophrenie kommt (Polesskaya und Sokolov, 2002). In ihrer Studie verglichen sie die Mengen der mRNA des 5-HT<sub>2A</sub>- Rezeptors, die von C- und T- Allelträgern in heterozygoten Individuen transkribiert werden. Dazu untersuchten sie die Expression des 5-HT<sub>2A</sub>- Rezeptors bei C- und T- Allelträgern im temporalen Kortex des Gehirns (Brodmanns area 21) bei gesunden Probanden und schizophrenen Patienten (Polesskaya und Sokolov, 2002). Die Ergebnisse zeigten, dass die Menge der mRNA im temporalen Kortex bei gesunden

C/C- Homozygoten signifikant niedrigere Werte als bei gesunden T/T- Homozygoten erreichte. Demzufolge wiesen gesunde T- Allelträger eine signifikant höhere mRNA-Synthese als gesunde C- Allelträger auf. Bei den schizophrenen Patienten zeigten die C/C- Homozygoten höhere mRNA- Werte als die T/T- Homozygoten. Bei den schizophrenen T- Allelträgern wurden jedoch höhere mRNA- Werte als bei den C- Allelträgern gemessen. Ein signifikanter Unterschied war auch zwischen den gesunden und schizophrenen Heterozygoten zu finden: Die gesunden C/T- Heterozygoten zeigten höhere mRNA- Werte als die schizophrenen C/T- Heterozygoten (Abbildung 29).

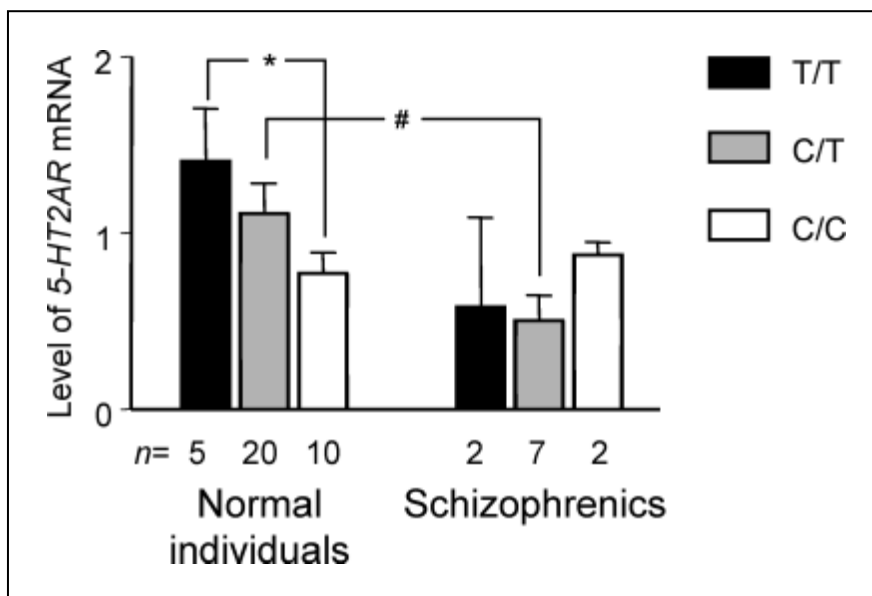


Abbildung 29: Relative Mengen der 5-HT2A- mRNA bei gesunden Probanden und schizophrenen Patienten (>26 Wochen ohne Neuroleptika- Einnahme).

\* = Signifikanter Unterschied zwischen gesunden C/C- und T/T- Homozygoten

# = Signifikanter Unterschied zwischen gesunden C/T- Heterozygoten und schizophrenen C/T- Heterozygoten

(Polesskaya und Sokolov, 2002)

Die in der Studie von Polesskaya und Sokolov festgestellte verminderte Expression des 5-HT2A- Rezeptors durch eine reduzierte mRNA- Menge bei Vorliegen des C- Allels (Polesskaya und Sokolov, 2002) könnte die Ergebnisse einer anderen Studie, die eine verminderte Bindung des 5-HT2A- Rezeptorantagonisten Ketanserin bei Vorliegen des C- Allels zeigte, erklären (Turecki et al., 1999). Die reduzierte Bindung

## Diskussion

der Liganden an die Rezeptoren könnte auf die Verminderung der Anzahl an vorhandenen 5-HT<sub>2A</sub>- Rezeptoren zurückzuführen sein. Eine niedrige Bindungsaffinität des 5-HT<sub>2A</sub>- Rezeptors zu seinen Liganden wurde in anderen Studien mit der Schizophrenie in Verbindung gebracht (Bennett et al., 1979; Burnet et al., 1996; Dean und Hayes, 1996; Hashimoto et al., 1993; Kouzmenko et al., 1997; Laruelle et al., 1993; Mita et al., 1986).

Die Studie von Polesskaya und Sokolov zeigt somit einen weiteren Mechanismus, mittels derer ein Einzelnukleotidpolymorphismus des 5-HT<sub>2A</sub>- Rezeptorgens zu einer Veränderung des Phänotyps (gesund/ schizophren) beitragen kann, und zwar durch eine Beeinflussung der mRNA- und Protein- Expression (Polesskaya und Sokolov, 2002).

Ein weiterer Polymorphismus des 5-HT<sub>2A</sub>- Rezeptorgens, dessen funktionelle Auswirkungen auf die Genexpression untersucht wurden, ist der A-1438G- Polymorphismus, der im Kopplungsungleichgewicht mit dem T102C- Polymorphismus liegt und in der Nähe eines Promoters lokalisiert ist (Spurlock et al., 1998).

Als Promoter werden bestimmte Nukleotidsequenzen der DNA bezeichnet, die essenzielle Bestandteile eines Gens darstellen. Im Gen liegen sie liegen vor dem RNA- kodierenden Bereich. Die wichtigste Eigenschaft eines Promoters ist die spezifische Wechselwirkung mit bestimmten DNA- bindenden Proteinen, welche den Start der Transkription eines Gens durch die RNA- Polymerase vermitteln. Enhancer (engl. to enhance= verstärken) sind Abschnitte mit charakteristischer Basenabfolge in der DNA, die die Anlagerung des Transkriptionskomplexes an den Promoter beeinflussen und somit die Transkriptionsaktivität eines Gens verstärken. Silencer (engl. to silence= abdämpfen) haben den gleichen Wirkmechanismus wie Enhancer, jedoch verringern sie die Transkriptionsaktivität eines Gens (Shih et al., 1996).

Das 5-HT<sub>2A</sub>- Rezeptorgen hat zwei alternative Promoteren mit einem Silencer, der direkt hinter (down- stream) dem zweiten Promoter liegt, und vier Enhancern (Shih et al., 1996; Zhu et al., 1995). Der A-1438G- Polymorphismus liegt nahe vor (up- stream) einem der Promoter (Spurlock et al., 1998). Parsons et al. untersuchten, ob

dieser Einzelnukleotidpolymorphismus die Promoteraktivität des 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptorgens beeinflusst (Parsons et al., 2004). Sie fanden einen signifikanten Unterschied zwischen der Promoteraktivität bei Vorliegen des A- Allels und des G- Allels. Die Promoteraktivität war bei A- Allelträgern stärker als bei G- Allelträgern. Dieses Resultat unterstreicht das Ergebnis der Studie von Polesskaya und Sokolov, das besagt, dass das T- Allel des T102C- Polymorphismus (welches mit dem -1438A- Allel im Kopplungsungleichgewicht steht) mit einer signifikant höheren mRNA- und Protein- Expression als das 102C- Allel (im Kopplungsungleichgewicht mit dem -1438G- Allel) einhergeht (Polesskaya und Sokolov, 2002).

Die Studie von Parsons et al. zeigt, dass ein Einzelnukleotidpolymorphismus des 5-HT<sub>2A</sub>- Rezeptorgens die Synthese der Rezeptoren über die Einflussnahme der Promoteraktivität verändern kann (Parsons et al., 2004).

### **4.3 Ausblick**

Die molekulargenetische Forschung steht am Anfang eines Prozesses, in dem neue Medikamente für Gedächtnisdefizite im Alter, nach Gehirnverletzungen oder im Rahmen von psychiatrischen und neurologischen Erkrankungen, wie z.B. Schizophrenie, Alzheimer, M. Pick, entwickelt werden sollen. Dabei dient die Identifikation von Genen, die an der Gedächtnisleistung beteiligt sind, der Charakterisierung von Proteinen, die möglicherweise pharmakologisch beeinflusst werden können.

Die Identifizierung von signifikant mit der Gedächtnisleistung assoziierten Einzelnukleotidpolymorphismen in unserer Studie stellt eine Grundlage für eine Reihe von Folgeuntersuchungen zur Validierung dieser Polymorphismen dar. Notwendig erscheint, Untersuchungen in gleichen und unterschiedlichen ethnischen Populationen zur Überprüfung der Ergebnisse durchzuführen. Die Replikation der assoziierten Polymorphismen in derselben ethnischen Studienpopulation würde die Möglichkeit, dass SNPs falsch positiv assoziiert wurden, ausschließen. Die Untersuchung der SNPs in anderen ethnischen Bevölkerungen könnte zeigen, ob diese populationsspezifisch sind und nur in einer bestimmten Bevölkerungsgruppe mit dem Gedächtnis assoziiert sind.

Weitere SNPs des 5-HT<sub>2A</sub>- Rezeptorgens, denen sowohl von unserer als auch von anderen Studien Assoziationen mit Gedächtnisleistungen nachgewiesen werden konnten, sollten untersucht werden, vor allem im Hinblick auf die Annahme, dass drei der vermutlich mit dem Gedächtnis assoziierten SNPs (T102C, rs2770296, rs2296972), die für keine Aminosäure kodieren (stille Polymorphismen), eher mit anderen SNPs im Kopplungsungleichgewicht stehen, die für die Assoziation verantwortlich sind, als dass sie selber die Gedächtnisleistung beeinflussen.

Weiterhin wäre es wichtig, zu untersuchen, welche zellulären Mechanismen für den Zusammenhang dieser SNPs mit dem Gedächtnis eine Rolle spielen, indem durch weitere Studien ihre Auswirkungen auf die Zellphysiologie von mit 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren besetzten Zellen untersucht werden.

Außerdem wäre es interessant, den Einfluss des 5-HT<sub>2A</sub>- Rezeptorgens auf das Gedächtnis gezielt an Knock- out- Organismen, z. B. Mäusen, zu untersuchen. Dabei sollten diese Tiere, die einen induzierten Defekt an diesem Gen aufweisen, auf ihre Gedächtnisleistungen hin (soweit durchführbar) analysiert werden.

Ferner könnte getestet werden, ob die mit dem Gedächtnis assoziierten SNPs bei Patienten mit Erkrankungen, die das Gedächtnis betreffen (wie z.B. Demenz-Patienten), stärkere Assoziationen aufweisen als in den Gesamtkollektiven.

Interessant wäre auch, eine genotypische Substratifizierung durchzuführen. Dabei würde man z.B. schizophrene Patienten mit einem bestimmten die Gedächtnisleistung einschränkendem Allel und schizophrene Patienten mit dem nicht die Gedächtnisleistungen beeinträchtigendem Allel gegenüberstellen und gegebenenfalls genomweit analysieren. Dadurch könnten möglicherweise weitere Polymorphismen identifiziert werden, die an der Gedächtnisleistung beteiligt sind.

## 5 Zusammenfassung

Allgemeine kognitive Fähigkeiten eines Individuums sind zu einem großen Teil erblich. Heritabilitätsstudien gehen von Werten zwischen 40 bis 60 Prozent aus (Ando et al., 2001; Johansson et al., 1999; McClearn et al., 1997; Plomin und Craig, 1997; Vernon et al., 2000). In den letzten Jahren wurde nach Genen geforscht, die bei Gedächtnisleistungen eine Rolle spielen. Auch die Schizophrenie ist zu einem Teil genetisch bedingt und folgt einem polygenen Erbgang. Die Gene, die bei der Schizophrenie eine Rolle spielen, werden seit längerem intensiv erforscht.

Das Gehirn, besonders der für das Gedächtnis essentielle Präfrontalkortex, wird ausgiebig von serotonergen Fasern innerviert (Buhot et al., 2000; Cassel und Jeltsch, 1995; Steckler und Sahgal, 1995). Studien konnten belegen, dass eine Beeinflussung von 5-HT<sub>2A</sub>- Rezeptoren (eine Subfamilie der Serotoninrezeptoren) zu Veränderungen der Gedächtnisleistungen führt (Buhot et al., 2000; Harmer et al., 2002; Luciana et al., 1998; Luciana et al., 2001; Meneses, 1999; Park et al., 1994; Riedel et al., 1999; Schmitt et al. 2000). Somit scheint der 5-HT<sub>2A</sub>- Rezeptor eine wichtige Rolle bei kognitiven Fähigkeiten zu spielen. Diese Hypothese konnte durch Studien untermauert werden, die zeigten, dass sich verschiedene Polymorphismen des 5-HT<sub>2A</sub>- Rezeptorgens auf die Gedächtnisleistungen auswirken (De Quervain et al., 2003; Papassotiropoulos et al., 2005; Reynolds et al., 2006).

Schon vor langem wurde die Vermutung angestellt, dass das serotonerge System, vor allem der 5-HT<sub>2A</sub>- Rezeptor, bei der Pathogenese der Schizophrenie ebenfalls eine wichtige Rolle spielt. Hierzu existieren viele Studien, die Zusammenhänge zwischen unterschiedlichen Single Nucleotide Polymorphismen (SNPs) des 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptorgens und der Schizophrenie untersuchten (Dominguez et al., 2007; Erdmann et al., 1996; Hawi et al., 1997; Li et al., 2006; Mata et al., 2004; Serretti et al., 2000; Tan et al., 2001; Virgos et al., 2001; Zhang et al., 2004). Einige dieser Studien konnten Assoziationen zwischen SNPs des 5-HT<sub>2A</sub>- Rezeptorgens und der Schizophrenie nachweisen (Abdolmaleky et al., 2004; Erdmann et al., 1996; Golimbet et al., 2007; Inamaya et al., 1994; Vaquero- Lorenzo et al., 2006).



## Zusammenfassung

Die Tatsache, dass Schizophrenie häufig mit kognitiven Einschränkungen verbunden ist und mit dem 5-HT<sub>2A</sub>- Rezeptorgen in Verbindung steht sowie die Hypothese, dass das 5-HT<sub>2A</sub>- Rezeptorgen Gedächtnisleistungen beeinflusst, legt nahe, schizophrene Patienten und gesunde Probanden auf ihre kognitiven Fähigkeiten hin zu prüfen sowie an Single Nucleotide Polymorphismen des 5-HT<sub>2A</sub>- Rezeptorgens zu genotypisieren und nach Assoziationen zwischen den Gedächtnisleistungen und den SNPs zu suchen. Dies wurde in unserer Studie durchgeführt, indem insgesamt 373 Probanden, von denen 70% gesunde Probanden und 30% schizophrene Patienten waren, mittels der revidierten Wechsler Memory Scale auf verschiedene Gedächtnismodalitäten hin untersucht und die SNPs rs2770296 und rs2296972 in dieser Stichprobe genotypisiert wurden. Anschließend wurde nach Assoziationen zwischen den Genotypen und Allelen dieser beiden SNPs und den Gedächtnisleistungen aller Probanden gesucht. Dabei fanden sich einige signifikante Assoziationen: Der SNP rs2770296 war mit dem sofortigen verbalen und dem sofortigen visuellen Gedächtnisabruf assoziiert, der SNP rs2296972 war mit dem sofortigen und verzögerten verbalen Gedächtnisabruf und dem sofortigen visuellen Gedächtnisabruf assoziiert. Drei andere Studien konnten ebenso Assoziationen zwischen Polymorphismen des 5-HT<sub>2A</sub>- Rezeptors und dem Gedächtnis zeigen (De Quervain et al., 2003; Papassotiropoulos et al., 2005; Reynolds et al., 2006), wobei der His452Tyr- Polymorphismus mit einem um 5 Minuten verzögerten Abruf verbaler Information und um 5 Minuten und 24 Stunden verzögertem Abruf visueller Information assoziiert war (De Quervain et al., 2003; Papassotiropoulos et al., 2005). Der A-1438G- Polymorphismus zeigte eine Assoziation zu dem um 24 Stunden verzögerten Abruf visueller Information (Reynolds et al., 2006).

Demnach ist unsere Studie ein weiterer Hinweis darauf, dass der 5-HT<sub>2A</sub>- Rezeptor eine essentielle Rolle bei dem Gedächtnis spielen könnte. Ferner kann ein Effekt der SNPs rs2770296 und rs2296972 auf Gedächtnisleistungen angenommen werden. Welche Mechanismen dabei eine Rolle spielen, könnte Gegenstand weiterer Studien werden.

## 6 Literaturverzeichnis

Abdolmaleky H.M., Faraone S.V., Glatt S.J., Tsuang M.T. (2004): Meta- analysis of association between the T102C polymorphism of the 5HT2a receptor gene and schizophrenia. *Schizophrenia Research* 67: 53-62.

Abi- Dargham A., Gil R., Krystal J., Baldwin R.M., Seibyl J.P., Bowers M. (1998): Increased striatal dopamine transmission in schizophrenia: Confirmation in a second cohort. *American Journal of Psychiatry* 155: 761-767.

Addington J., Addington D., Maticka- Tyndale E. (1991): Cognitive functioning and positive and negative symptoms in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 5: 123-134.

Addington J., Addington D. (2000): Neurocognitive and social functioning in schizophrenia: A 2.5 year follow-up study. *Schizophrenia Research* 44: 47-56.

Adham N., Romanienko P., Hartig P., Weinshank R.L., Branchek T. (1992): The rat 5-hydroxytryptamine 1B receptor is the species homologue of the human 5-hydroxytryptamine 1D receptor. *Molecular Pharmacology* 41: 1-7.

Affolter H., Erne P., Burgisser E., Pletscher A. (1984): Calcium as messenger of 5-HT<sub>2</sub>- receptor stimulation in human blood platelets. *Naunyn Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* 325: 337-342.

Aghajanian G.K., Marek G.J. (1997): Serotonin induces excitatory postsynaptic potentials in apical dendrites of neocortical pyramidal cells. *Neuropharmacology* 36: 589-599.

Aghajanian G.K., Marek G.J. (1999): Serotonin and hallucinogens. *Neuropsychopharmacology* 21: 16-23.

## Literaturverzeichnis

Albert P.R., Zhou Q.-Y., Van To H.H.M., Bunzow J.R., Civelli O. (1990): Cloning, functional expression and mRNA tissue distribution of the rat 5 hydroxytryptamine receptor gene. *Journal of Biological Chemistry* 265: 5825-5832.

Alderborn A., Kristofferson A., Hammerling U. (2000): Determination of Single-Nucleotide Polymorphisms by Real-time Pyrophosphate DNA Sequencing. *Genome Research* 10(8): 1249-1258.

Aleman A., Hijman R., de Haan E.H., Kahn R.S. (1999): Memory impairment in schizophrenia: A meta-analysis. *American Journal of Psychiatry* 156: 1358-1366.

Allen H.A., Liddle P.F., Frith C.D. (1993): Negative features, retrieval processes and verbal fluency in schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* 163: 769-775.

Ando J., Ono Y., Wright M.J. (2001): Genetic structure of spatial and verbal working memory. *Behavior Genetics* 31(6): 615-624.

Andreasen N.C., Olsen S. (1982): Negative v positive schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 39: 789-794.

Andreasen N.C., O'Leary D.S., Flaum M., Nopoulos P., Watkins G.L., Boles Ponto L.L., Hichwa R.D. (1997): Hypofrontality in schizophrenia: Distributed dysfunctional circuits in neuroleptic-naive patients. *Lancet* 349: 1730-1734.

Andreasen N.C., Paradiso S., O'Leary D.S. (1998): Cognitive dysmetria as an integrative theory of schizophrenia: A dysfunction in the cortical-subcortical-cerebellar circuitry? *Schizophrenia Bulletin* 24: 203-218.

APA - American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Textrevision (DSM- IV- TR). *American Psychiatric Association, Washington D.C., 4th edition.* (Deutsche Ausgabe: Saß H. et al., 2003: Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen, Textrevision (DSM- IV- TR). *Hogrefe- Verlag, Göttingen.*)

## Literaturverzeichnis

Araneda R., Andrade R. (1991): 5-Hydroxytryptamine 2 and 5-hydroxytryptamine 1A receptors mediate opposing responses on membrane excitability in rat association cortex. *Neuroscience* 40: 399-412.

Arranz B., Eriksson A., Mellerup E., Plenge P., Marcusson J. (1993): Effect of aging in human cortical pre- and postsynaptic serotonin binding sites. *Brain Research* 620: 163-166.

Arranz M., Collier D., Sodhi M., Ball D., Roberts G., Price J. et al. (1995): Association between clozapine response and allelic variation in 5-HT<sub>2A</sub> receptor gene. *Lancet* 346: 281-282.

Arranz M.J., Munro J., Sham P., Kirov G., Murray R.M., Collier D.A. (1998): Meta-Analysis of studies on genetic variation in 5-HT<sub>2A</sub> receptors and clozapine response. *Schizophrenia Research* 32: 93-99.

Atkinson R.C., Shiffrin R.M. (1998): The control of short- term memory. *American Journal of Science* 225: 82-90.

Baddeley A. (1998): Working memory. *Life Sciences* 321: 167-173.

Bai J., He F., Novikova S.I., Undie A.S., Dracheva S., Haroutunian V., Lidow M.S. (2004): Abnormalities in the dopamine system in schizophrenia may lie in altered levels of dopamine receptor- interacting proteins. *Biological Psychiatry* 56(6): 427-440.

Benkert O., Hippus H. (1996): Psychiatrische Pharmakotherapie. *Springer- Verlag, Berlin, 6. Auflage.*

Bennett J.P. Junior, Enna S.J., Bylund D.B., Gillin J.C., Wyatt R.J., Snyder S.H. (1979): Neurotransmitter receptors in frontal cortex of schizophrenics. *Archives of General Psychiatry* 36: 927-934.

## Literaturverzeichnis

Bernini G.P., Argenio G.F., Del Corso C., Vivaldi M.S., Birindelli R., Franchi F. (1992): Serotonergic receptor activation by dextrofenfluramine enhances the blunted pituitary- adrenal responsiveness to corticotropin- releasing hormone in obese subjects. *Metabolism* 41: 17-21.

Bilder R.M., Goldman R.S., Robinson D., Reiter G., Bell L., Bates J.A., Pappadopulos E., Willson D.F., Alvir J.M.J., Woerner M.G., Geisler S., Kane J.M., Lieberman J.A. (2000): Neuropsychology of first- episode schizophrenia: Initial characterization and clinical correlates. *American Journal of Psychiatry* 157: 549-559.

Birbaumer N., Schmidt R.F. (1996): Biologische Psychologie. *Springer- Verlag, Berlin*; S.15-35.

Bleuler E. (1911): Dementia praecox oder die Gruppe der Schizophrenien. *Handbuch der Psychiatrie; Aschaffenburg G. (Hrsg.); Deuticke- Verlag, Leipzig*.

Bleuler M. (1973): Die Schizophrenien: Die langen Verläufe und ihre Formbarkeit. *Verlauf und Ausgang schizophrener Erkrankungen, Huber G. (Hrsg.), Schattauer- Verlag, Stuttgart*; S.51-66.

Bleuler M. (1978): The schizophrenic disorders, long- term patient and family studies. *Yale University Press, New Haven, CT*.

Böcker S. (2003): SNP and mutation discovery using base- specific cleavage and MALDI- TOF mass spectrometry. *Bioinformatics Supplement* 19 (1): 44-53.

Bonnier B., Gorwood P., Hamon M., Sarfati Y., Boni C., Marie- Christine H.B. (2002): Association of 5-HT<sub>2A</sub> receptor gene polymorphism with major affective disorders: The case of a subgroup of bipolar disorder with low suicide risk. *Biological Psychiatry* 51: 762-765.

Bray N.J., Buckland P.R., Hall H., Owen M.J., O'Donovan M.C. (2004): The serotonin-2A receptor gene locus does not contain common polymorphism affecting mRNA levels in adult brain. *Molecular Psychiatry* 9: 109-114.

## Literaturverzeichnis

Breier A., Su T.P., Saunders R., Carson R.E., Kolachana B.S., de Bartolomeis A. (1997): Schizophrenia is associated with elevated amphetamine- induced synaptic dopamine concentrations: Evidence from a novel positron emission tomography method. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 94: 2569-2574.

Brown A.S., Susser E.S. (1996): Epidemiology of schizophrenia: Findings implicate neurodevelopmental insults early in life. *Schizophrenia: New directions for clinical research and treatment*. Editors: Kaufman C.A., Gorman J.M.; Mary Ann Liebert, Inc., Larchmont, New York; pp.105-119.

Buhot M.C., Martin S., Segu L. (2000): Role of serotonin in memory impairment. *Annals of Medicine* 32(3): 210-221.

Burnet P.W.J., Eastwood S.L., Lacey K. et al. (1995): The distribution of 5HT1A and 5HT2A receptor mRNA in human brain. *Brain Research* 676: 157-168.

Burnet P.W., Eastwood S.L., Harrison P.J. (1996): 5-HT1A and 5-HT2A receptor mRNAs and binding site densities are differentially altered in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 15: 442-455.

Cai H., Smola U., Wixler V., Eisenmann- Tappe I., Diaz- Meco M.T., Moscat J, Rapp U., Cooper G.M. (1997): Role of diacylglycerol- regulated protein kinase C isotypes in growth factor activation of the Raf- 1 protein kinase. *Molecular and Cellular Biology* 17(2): 732-741.

Calabrese P. (1997): Klinisch neuropsychologische Gedächtnisdiagnostik. Grundlagen und Verfahren. In: Markowitsch H.J. (1997): *Enzyklopädie der Psychologie*, S.1052-1113. Verlag für Psychologie, Hogrefe, Göttingen.

Calabrese P., Markowitsch H.J. (2003): Memory and brain - Neurobiological correlates of memory disturbances. *Fortschritte der Neurologie - Psychiatrie (FDN)* 71: 211-219.

## Literaturverzeichnis

Calev A., Preston T., Samuel S., Gorton G. (1999): Clinical neuropsychological assessment of psychiatric disorders. Assessment of neuropsychological functions in psychiatric disorders. Editor: Calev A; *American Psychiatric Press, Inc. Washington DC*.

Camp N.J., Cox A. (2002): Quantitative Trait Loci: Methods and Protocols. *Methods in Molecular Biology, Band 195, Humana Press*.

Cannon T.D., Kaprio J., Lonnqvist J., Huttunen M., Koskenvuo M. (1998): The genetic epidemiology of schizophrenia in a Finnish twin cohort. A population-based modelling study. *Archives of General Psychiatry 55: 67-74*.

Cardon L.R., Bell J.I. (2001): Association study designs for complex diseases. *Nature Reviews Genetics, Band 2, 91-99*.

Cardon L.R., Palmer L.J. (2003): Population stratification and spurious allelic association. *The Lancet, Heft 361, 598-604*.

Carlson N.R. (2001): Physiology of behaviour. *Allyn & Bacon, Boston, 7th edition*.

Carlsson A. (1987): The dopamine hypothesis of schizophrenia 20 years later. Search for the cause of schizophrenia. Editors: Häffler H., Gattaz W.F., Janzarik W.; *Springer-Verlag, pp.223-235*.

Carlsson M.L., Martin P., Nilsson M., Sorensen S.M., Carlsson A., Waters S., Waters N. (1999): The 5-HT<sub>2A</sub> receptor antagonist M100907 is more effective in counteracting NMDA antagonist than dopamine agonist-induced hyperactivity in mice. *Journal of Neural Transmission 106: 123-129*.

Carpenter W.T., Strauss J.S. (1991): The prediction of outcome in schizophrenia: IV. Eleven-year follow-up of the Washington IPSS cohort. *Journal of Nervous and Mental Disease 179: 517-525*.

## Literaturverzeichnis

Cassel J.C., Jeltsch H. (1995): Serotonergic modulation of cholinergic function in the central nervous system: Cognitive implications. *Neuroscience* 69: 1-41.

Castell L.M., Yamamoto T., Phoenix J., Newsholme E.A. (1999): The role of tryptophan in fatigue in different conditions of stress. *Advanced Experimental Medicine and Biology* 467: 697-704.

Cavallaro S., D'Agata V., Manickam P., Dufour F., Alkon D.L. (2002): Memory-specific temporal profiles of gene expression in the hippocampus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 99 (25): 16279-16284.

Cave C.B., Squire L.R. (1992): Intact verbal and nonverbal short- term memory following damage to the human Hippocampus. *Hippocampus* 2: 151-163.

Chapman L.J., Chapman J.P. (1973): Problems in the measurement of cognitive deficit. *Psychological Bulletin* 796: 380-385.

Chen K., Yang W., Grimsby J., Shih J.C. (1992): The human 5-HT<sub>2</sub> receptor is encoded by a multiple intron- exon gene. *Molecular Brain Research* 14: 20-26.

Childs B. (2001): A logic of disease. The metabolic and molecular bases of inherited disease. Editors: Scriver C.R., Beaudet A.L., Sly W.S., Valle D.; *McGraw- Hill Incorporation, New York*; pp.229-258.

Chung F.-Z., Wang C.-D., Potter P.C., Venter J.C., Fraser C.M. (1988): Site- directed mutagenesis and continuous expression of human  $\beta$ - adrenergic receptors. *Journal of Biological Chemistry* 263: 4052-4055.

Clare L., McKenna P.J., Mortimer A.M., Baddeley A.D. (1993): Memory in schizophrenia: What is impaired and what is preserved? *Neuropsychologia* 31: 1225-1241.

Colhoun H.M., McKeigue P.M., Smith G.D. (2003): Problems of reporting genetic association with complex outcomes. *The Lancet, Band* 361, 865-872.



## Literaturverzeichnis

Cornblatt B.A., Lenzenweger M.F., Erlenmeyer- Kimling L. (1989): The continuous performance test, identical pairs version: II. Contrasting attentional profiles in schizophrenic and depressed patients. *Psychiatry Research* 291: 65-85.

Crow T.J. (1985): The two- syndrome concept: Origins and current status. *Schizophrenia Bulletin* 11(3): 471-486.

Cutting J., Carlish A. (1995): Schizophrenia: Understanding and coping with the illness. *Thortons, London*.

Das M.K., Kulhara P.L., Verma S.K. (1997): Life events preceding relapse of schizophrenia. *International Journal of Social Psychiatry* 43: 56-63.

Davidson M., Harvey P.D., Powchik P., Parrella M., White L., Knobler H.Y., Losonczy M.F., Keefe R.S., Katz S., Frecska E. (1995): Severity of symptoms in chronically institutionalized geriatric schizophrenic patients. *American Journal of Psychiatry* 152: 197-207.

Davidson M., Harvey P., Welsh K.A., Powchik P., Putnam K.M., Mohs R.C. (1996): Cognitive functioning in late- life schizophrenia: A comparison of elderly schizophrenic patients and patients with Alzheimer's disease. *American Journal of Psychiatry* 153: 1274-1279.

Davis H.P., Squire L.R. (1984): Protein synthesis and memory: A review. *Psychological Bulletin* 96: 518-559.

Dean B., Hayes W. (1996): Decreased frontal cortical serotonin-2A- receptors in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 21: 133-139.

Deary I.J. (1998): Differences in mental abilities. *British Medical Journal* 317 (7174): 1701-1703.

De Coucelles D.D.C., Leysen J. E., De Clerck F., Van Belle H., Janssen P.A.J. (1985): Evidence that phospholipid turnover is the signal transducing system coupled to serotonin-S2 receptor sites. *Journal of Biological Chemistry (JBC)* 260: 7603-7608.

## Literaturverzeichnis

DeFries J.C., Plomin R., Vandenberg S.G., Kuse A.R. (1981): Parent- offspring resemblance for cognitive abilities in the Colorado adoption project: Biological, adoptive and control parents and 1- year- old children. *Intelligence* 5(3): 245-277.

De Quervain D.J.-F., Henke K., Aerni A., Coluccia D., Wollmer M.A., Hock C., Nitsch R.M., Papassotiropoulos A. (2003): A functional genetic variation of the 5-HT<sub>2a</sub> receptor affects human memory. *Nature Neuroscience* 6: 1141-1142.

Dohlman H.G., Caron M.G., Lefkowitz R.J. (1987): A family of receptors coupled to guanine nucleotide regulatory proteins. *Biochemistry* 26: 2657-2664.

Domínguez E., Loza M.I., Padín F., Gesteira A., Paz E., Páramo M., Brenlla J., Pumar E., Iglesias F., Cibeira A., Castro M., Caruncho H., Carracedo A., Costas J. (2007): Extensive linkage disequilibrium mapping at HTR2A and DRD3 for schizophrenia susceptibility genes in the Galician population. *Schizophrenia Research* 90: 123-129.

DSM- IV (1994): Diagnostic and Statistical Manual. *American Psychiatric Association, 4. Revision.*

Duncan J., Seitz R.J., Kolodny J., Bor D., Herzog H., Ahmed A. et al. (2000): A neural basis for general intelligence. *Science* 289 (5478): 457-460.

Eastwood S.L., Burnet P.W.J., Gittins R., Baker K., Harrison P.J. (2001): Expression of Serotonin 5-HT<sub>2A</sub>- receptors in the human cerebellum and alterations in schizophrenia. *Synapse* 42: 104-114.

Elvevag B., Goldberg T.E. (2000): Cognitive impairment in schizophrenia is the core of the disorder. *Critical Reviews in Neurobiology* 14: 1-21.

Elvevag B., Weickert T., Wechsler M. (2002): An investigation of the integrity of semantic boundaries in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 53: 187-198.

## Literaturverzeichnis

Enoch M.A., Goldman D., Barnett R., Sher L., Mazzanti C., Rosenthal N.E. (1999): Association between seasonal affective disorder and the 5-HT<sub>2A</sub> promoter polymorphism, -1438A/G. *Molecular Psychiatry* 4: 89-92.

Erdmann J., Shimron- Abarbanell D., Rietschel M., Albus M., Maier W., Körner J., Bondy B., Chen K., Shih J.C., Knapp M., Propping P., Nöthen M.M. (1996): Systematic screening for mutations in the human serotonin-2A (5-HT<sub>2A</sub>) receptor gene: Identification of two naturally occurring receptor variants and association analysis in schizophrenia. *Human Genetics* 97: 614-619.

Ervin F.R., Anders T.R. (1970): Normal and pathological memory, data and a conceptual scheme. *The Neurosciences, Second Study Program. Editor: Schmitt F.O.; Rockefeller University Press, New York; S.163.*

Escamilla M.A. (2001): Diagnosis and treatment of mood disorders that co- occur with schizophrenia. *Psychiatric Services* 52: 911-919.

Everitt B.J., Robbins T.W. (1997): Central cholinergic systems and cognition. *Annual Review of Psychology* 48: 649-684.

Fan J., Wu Y., Fossella J.A., Posner M.I. (2001): Assessing the heritability of attentional networks. *BMC Neuroscience* 2(1): 14.

Fargin A., Raymond J.R., Lohse M.J., Kobilka B.K., Caron M.G., Lefkowitz R.J. (1988): The genomic clone of G-21 which resembles a  $\beta$ -adrenergic receptor sequence encodes the 5-HT<sub>1A</sub> receptor. *Nature* 335: 358-360.

Fei Z., Ono T., Smith L.M. (1998): MALDI- TOF mass spectrometric typing of single nucleotide polymorphisms with mass- tagged ddNTPs. *Nucleic Acids Research* 26(11): 2827-2828.

Fink H., Morgenstern R., Oelssner W. (1984): Clozapine - a serotonin antagonist? *Pharmacology Biochemistry and Behaviour* 20: 513-517.

## Literaturverzeichnis

Flynn J.R. (1987): Massive IQ gains in 14 nations: What IQ tests really measure. *Psychological Bulletin* 101: 171-191.

Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. (deutsche Fassung: Kessler J., Markowitsch H.J., Denzler P.E.) (1990): Mini- Mental- Status-Test (MMST). *Beltz Testgesellschaft, Weinheim*.

Forth W., Henschler D., Rummel W. (2004): Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. *Urban und Fischer- Verlag, 9. Auflage*.

Friedrichs J. (1985): Methoden empirischer Sozialforschung. *Westdeutscher Verlag, Opladen*.

Funahashi S., Bruce C.J., Goldman- Rakic P.S. (1989): Mnemonic coding of visual space in the monkey's dorsolateral prefrontal cortex. *Journal of Neurophysiology* 61: 331-349.

Fuster J.M. (1973): Unit activity in prefrontal cortex during delayed response performance: Neuronal correlates of transient memory. *Journal of Neurophysiology* 36: 61-78.

Gabriel S.B., Schaffner S.F., Nguyen H., Moore J.M., Roy J., Blumenstiel B., Higgins J., DeFelice M., Lochner A., Faggart M., Liu-Cordero S.N., Rotimi C., Adeyemo A., Cooper R., Ward R., Lander E.S., Daly M.J., Altshuler D. (2002): The structure of haplotype blocks in the human genome. *Science* 296 (5576): 2225-2229.

Gaddum J.H., Hameed K.A. (1954): Drugs which antagonize 5- hydroxytryptamine. *British Journal of Pharmacology* 9: 240-248.

Gazzaniga M.S. (1995): The Cognitive Neurosciences. *Cambridge (MA), MIT Press; S. 17-22*.

## Literaturverzeichnis

Gellman R.L., Aghajanian G.K. (1993): Pyramidal cells in piriform cortex receive a convergence of inputs from monoamine activated GABAergic interneurons. *Brain Research* 600: 63-73.

Gellman R.L., Aghajanian G.K. (1994): Serotonin 2 receptor- mediated excitation of interneurons in piriform cortex: Antagonism by atypical antipsychotic drugs. *Neuroscience* 58: 515-525.

Gether U., Kobilka B.K. (1998): G- protein- coupled receptors. II. Mechanism of agonist activation. *Journal of Biological Chemistry* 273: 17979-17982.

Glennon R.A., Titler M., McKenney J.D. (1984): Evidence for 5-HT<sub>2</sub> involvement in the mechanism of action of hallucinogenic agents. *Life Sciences* 35: 2505-2511.

Go E.P., Prenni J.E., Wei J., Jones A., Hall S.C., Witkowska H.E., Shen Z., Siuzdak G. (2003): Desorption/ Ionization on Silicon Time- of- Flight/ Time- of- Flight Mass Spectrometry. *Analytical Chemistry* 75(10): 2504-2506.

Gold P., McIntyre C., McNay E., Stefani M., Korol D. (2001): Neurochemical referees of dueling memory systems. *Memory consolidations: Essays in honor of James L. McGaugh - A time to remember (2001)*; pp.219-248.

Goldberg T.E., Gold J.M., Greenberg R. (1993): Contrasts between patients with affective disorders and patients with schizophrenia on a neuropsychological test battery. *American Journal of Psychiatry* 150: 1355-1362.

Goldman- Rakic P.S. (1994a): Das Arbeitsgedächtnis. *Gehirn und Bewusstsein. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg*; S.68-76.

Goldman- Rakic P. (1994b): Working memory dysfunction in schizophrenia. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience* 6: 348-357.

Goldman- Rakic P.S. (1998): The cortical dopamine system: Role in memory and cognition. *Advances in Pharmacology* 42: 707-711.

## Literaturverzeichnis

Goleman, D. (1995): Emotional intelligence. *Bantam, New York*.

Golimbet V.E., Lavrushina O.M., Kaleda V.G., Abramova L.I., Lezheiko T.V. (2007): Supportive evidence for the association between the T102C 5-HT<sub>2A</sub> gene polymorphism and schizophrenia: A large- scale case- control and family- based study. *European Psychiatry* 22: 167-170.

Goodwin F.K. und Jamison K. (1992): Manic- depressive illness. *Oxford University Press*.

Göthert M., Propping P., Bönisch H., Brüss M., Nöthen M.M. (1998): Genetic Variation in Human 5-HT Receptors: Potential Pathogenetic and Pharmacological Role. *Annals of the New York Academy of Sciences* 861(1): 26-30.

Greenwood P.M., Parasuraman R. (2003): Normal genetic variation, cognition, and aging. *Behavioral and Cognitive Neuroscience Reviews* 2(4): 278-306.

Gross- Isseroff R., Salama D., Israeli M., Biegon A. (1990): Autoradiographic analysis of age- dependent changes in serotonin 5-HT<sub>2</sub> receptors of the human brain postmortem. *Brain Research* 519: 223-227.

Gruzelier J., Seymour K., Wilson L. (1988): Impairments on neuropsychologic tests of temporohippocampal and frontohippocampal functions and word fluency in remitting schizophrenia and affective disorders. *Archives of General Psychiatry* 45: 623-629.

Haff L.A., Smirnov I.P. (1997a): Multiplex genotyping of PCR products with MassTag- labeled primers. *Nucleic Acids Research* 25 (18): 3749-3750.

Haff L.A., Smirnov I.P. (1997b): Single- Nucleotide Polymorphism Identification Assays using a thermostable DNA- Polymerase and delayed extraction MALDI- TOF Mass Spectrometry. *Genome Research* 7: 378-388.

## Literaturverzeichnis

Häfner H. (2000): Epidemiology of schizophrenia. A thriving discipline at the turn of the century. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 250: 271-273.

Häfner H., an der Heiden W. (1997): Epidemiology of Schizophrenia. *Canadian Journal of Psychiatry* 42: 139-151.

Häfner H., an der Heiden W. (2000): Methodische Probleme der Verlaufsforschung an der Schizophrenie. *Fortschritte der Neurologie- Psychiatrie (FDN)* 68: 193-205.

Hamblin M. W., Metcalf M.A. (1991): Primary structure and functional characterization of a human 5-hydroxytryptamine 1D type serotonin receptor. *Molecular Pharmacology* 40: 143-148.

Harmer C.J., Bhagwagar Z., Cowen P.J., Goodwin G.M. (2002): Acute administration of citalopram facilitates memory consolidation in healthy volunteers. *Psychopharmacology* 163: 106-110.

Harrison P.J., Burnet P.W. (1997): The 5-HT<sub>2A</sub> (serotonin 2A) receptor gene in the aetiology, pathophysiology and pharmacotherapy of schizophrenia. *Journal of Psychopharmacology* 11: 18-20.

Harrison P. (1999): The neuropathology of schizophrenia. A critical review of the data and their interpretation. *Brain* 122: 593-624.

Harrison P.J., Owen M.J. (2003): Genes for schizophrenia? Recent findings and their pathophysiological implications. *Lancet* 361: 417-419.

Härting C., Calabrese P., Wagner T. (1999): Neuropsychologische Abgrenzung von Alzheimerscher Demenz und Depression im revidierten Wechslerschen Gedächtnistest. *Neurologische Rehabilitation* 5: 27-31.

## Literaturverzeichnis

Härting C., Markowitsch H. J., Neufeld H., Calabrese P., Deisinger K., Kessler J. (2000): Deutsche Adaption der revidierten Fassung der Wechsler Memory Scale (WMS- R). *Hans Huber- Verlag, Göttingen*.

Harvey P.D., Lombardi J., Leibman M., White L., Parrella M., Powchik P., Davidson M. (1996): Cognitive impairment and negative symptoms in geriatric chronic schizophrenic patients: A follow- up study. *Schizophrenia Research 22: 223-231*.

Hashimoto T., Kitamura N., Kajimoto Y., Shirai Y., Shirakawa O., Mita T., Nishino N., Tanaka C. (1993): Differential changes in serotonin 5-HT<sub>1A</sub> and 5-HT<sub>2</sub> receptor binding in patients with chronic schizophrenia. *Psychopharmacology 112: 35-39*.

Hawi Z., Myakishev M.V., Straub R.E., O'Neill A., Kendler K.S., Walsh D. et al. (1997): No association or linkage between the 5-HT<sub>2a</sub>/ T102C polymorphism and schizophrenia in Irish families. *American Journal of Medical Genetics 25: 370-373*.

Hebb, D. (1949): The organization of behavior: A neuropsychological approach. *Wiley, New York*.

Heindel W.C., Salmon D.P., Shults C.W., Walicke P.A., Butters N. (1989): Neuropsychological evidence for multiple implicit memory systems, a comparison of Alzheimer's, Huntington's and Parkinson's disease patients. *Journal of Neuroscience 9: 582-587*.

Heindel W.C., Salmon D.P., Butters N. (1991): The biasing of weight judgments in Alzheimer's and Huntington's disease, a priming or programming phenomenon. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology 13, 189-203*.

Heinrichs R.W., Zakzanis K.K. (1998): Neurocognitive deficit in schizophrenia: A quantitative review of the evidence. *Neuropsychology 12: 426-445*.

Hemsley D.R., Richardson P.H. (1980): Shadowing by context in schizophrenia. *Journal of Nervous and Mental Disease 168: 141-145*.



## Literaturverzeichnis

Hester R.L., Kinsella G.J., Ong B. (2004): Effect of age on forward and backward span tasks. *Journal of the International Neuropsychological Society* 10(4): 475-481.

Hirsch S.R., Weinberger D.R. (1995): Schizophrenia. *Blackwell Science Ltd., Oxford*.

Ho B.C., Alicata D., Ward J., Moser D.J., O'Leary D.S., Arndt S., Andreasen N.C. (2003): Untreated initial psychosis: Relation to cognitive deficits and brain morphology in first- episode schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 160: 142-148.

Hoff A.L., Sakuma M., Razi K., Heydebrand G., Csernansky J.G., DeLisi L.E. (2000): Lack of association between duration of untreated illness and severity of cognitive and structural brain deficits at the first episode of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 157: 1824-1828.

Horn W. (1983): Leistungsprüfsystem L-P-S, Handanweisung. *Hogrefe, Göttingen*.

Hrdina P.D., Du L. (2001): Levels of serotonin receptor 2A higher in suicide victims? *American Journal of Psychiatry* 158: 147-148.

Huether G. (1997): Biologie der Angst. *Vandenhoeck & Ruprecht, Göttingen*.

Huether G., Rüther E. (2000): Das serotonerge System. *Vandenhoeck & Ruprecht, Göttingen*.

ICD- 10 (1992): International Classification of Diseases. *WHO, 1992*. Deutsche Ausgabe: Internationale Klassifikation psychischer Störungen. *WHO, 1994*.

Inayama Y., Yoneda H., Ishida T., Nonomura Y., Kono Y., Koh J., Kuroda K., Higashi H., Asaba H., Sakai T. (1994): An association between schizophrenia and a serotonin receptor DNA marker (5HTR2). *Neuropsychopharmacology* 10: 56.

## Literaturverzeichnis

Inayama Y., Yoneda H., Sakai T., Ishida T., Nonomura Y., Kono Y. et al. (1996): Positive association between a DNA sequence variant in the serotonin 2A receptor gene and schizophrenia. *American Journal of Medical Genetics, Part B* 67: 103-105.

Jablensky A. (2000): Epidemiology of schizophrenia: The global burden of disease and disability. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 250: 274-285.

Jakab R.L., Goldman- Rakic P.S. (1998): 5-Hydroxytryptamine 2A serotonin receptors in the primate cerebral cortex: Possible site of action of hallucinogenic and antipsychotic drugs in pyramidal cell apical dendrites. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 95: 735-740.

Jakab R.L., Goldman- Rakic P.S. (2000): Segregation of serotonin 5-HT<sub>2A</sub> and 5-HT<sub>3</sub> receptors in inhibitory circuits of the primate cerebral cortex. *Journal of Comparative Neurology* 417: 337-348.

Jernigan T.L., Zisook S., Heaton R.K. (1991): Magnetic resonance imaging abnormalities in lenticular nuclei and cerebral cortex in schizophrenia. *Archives of General of Psychiatry* 48: 881-890.

Ji T.H., Grossmann M., Ji I. (1998): G- protein- coupled receptors. I. Diversity of receptor- ligand interactions. *Journal of Biological Chemistry* 273: 17299-17302.

Johansson B., Whitfield K., Pedersen N.L., Hofer S.M., Ahern F., McClearn G.E. (1999): Origins of individual differences in episodic memory in the oldest- old: A population- based study of identical and same-sex fraternal twins aged 80 and older. *Journal of Gerontology Series B, Psychological Sciences and Social Sciences* 54(3): 173-179.

Johnson G.C., Esposito L., Barratt B.J., Smith A.N., Heward J., Di Genova G., Ueda H., Cordell H.J., Eaves I.A., Dudbridge F., Twells R.C., Payne F., Hughes W., Nutland S., Stevens H., Carr P., Tuomilehto- Wolf E., Tuomilehto J., Gough S.C.,

## Literaturverzeichnis

Clayton D.G., Todd J.A. (2001): Haplotype tagging for the identification of common disease genes. *National Genetics* 29 (2): 233-237.

Jonsson C.O., Molander L. (1964): Manual till CVB- skalan (Manual of the CVB Scales). *Psykologi Förlaget, Stockholm*.

Joober R., Benkelfat C., Brisebois K., Toulouse A., Turecki G., Lal S. et al. (1999): T102C polymorphism in the 5HT2A gene and schizophrenia: Relation to phenotype and drug response variability. *Journal of Psychiatry and Neuroscience* 24: 141-146.

Julius D., MacDermot A.B., Axel R., Jessell T.M. (1988): Molecular characterization of a functional cDNA encoding the serotonin 1C receptor. *Science* 241: 558-564.

Julius D., Huang K.N., Livelli T.J., Axel R., Jessell T.M. (1990): The 5-HT<sub>2</sub> receptor defines a family of structurally distinct but functionally conserved serotonin receptors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA (PNAS)* 87: 928-932.

Kagaya A., Mikuni M., Kusumi I., Yamamoto H., Takahashi K. (1990): Serotonin-induced acute desensitization of serotonin-2- receptors in human platelets via a mechanism involving protein kinase C. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 255: 305-311.

Kahn R.S., Harvey P.D., Davidson M., Keefe R.S., Apter S., Neale J.M., Mohs R.C., Davis K.L. (1994): Neuropsychological correlates of central monoamine function in chronic schizophrenia: Relationship between CSF metabolites and cognitive function. *Schizophrenia Research* 11: 217-224.

Kandel E.R. (2001): The molecular biology of memory storage: A dialogue between genes and synapses. *Science* 294(5544): 1030-1038.

Kapur S., Remington G. (1996): Serotonin- dopamine interaction and its relevance to schizophrenia (review). *American Journal of Psychiatry* 153: 466- 476.

## Literaturverzeichnis

Karas M., Hillenkamp F. (1988): Laser desorption ionization of proteins with molecular masses exceeding 10.000 daltons. *Analytical Chemistry* 60: 2299-2301.

Karow T., Lang- Roth R. (2004): Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Vorlesungsorientierte Darstellung und klinischer Leitfaden. 12. Auflage.

Kay S.R., Fiszbein A., Opler L.A. (1987): The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 13(2): 261-276.

Kendler K.S., Diehl S.R. (1993): The genetics of schizophrenia: A current, genetic-epidemiologic perspective. *Schizophrenia Bulletin* 19: 261-285.

Kendler K.S., Gruenberg A.M., Kinney D.K. (1994): Independent diagnoses of adoptees and relatives as defined by DSM-III in the provincial and national samples of the Danish Adoption Study of Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 51: 456-468.

Kendler K.S., Gardner C.O. (1997): The risk for psychiatric disorders in relatives of schizophrenic and control probands: A comparison of three independent studies. *Psychological Medicine* 27: 411-419.

Kenny J.T., Meltzer H.Y. (1991): Attention and higher cortical functions in schizophrenia. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience* 3: 269-275.

Kety S.S. (1987): The significance of genetic factors in the etiology of schizophrenia: Results from the national study of adoptees in Denmark. *Journal of Psychiatric Research* 21: 423-429.

Kety S.S., Wender P.H., Jacobsen B., Ingraham L.J., Jansson L., Faber B. (1994): Mental illness in the biological and adoptive relatives of schizophrenic adoptees. Replication of the Copenhagen Study in the rest of Denmark. *Archives of General Psychiatry* 51: 442-455.

King S. (2000): Is expressed emotion cause or effect in the mothers of schizophrenic young adults? *Schizophrenia Research* 45: 65-78.

## Literaturverzeichnis

Klinke R., Silbernagl S. (2000): Lehrbuch der Physiologie. *Thieme- Verlag, Stuttgart; 3. Auflage; S.728-756.*

Kobilka B.K., Frielle T., Collins S., Yang- Feng T., Kobilka T.S., Francke U., Lefkowitz R.J., Caron M.G. (1987): An intronless gene encoding a potential member of the family of receptors coupled to guanine nucleotide regulatory proteins. *Nature* 329: 75-79.

Kouzmenko A.P., Hayes W.L., Pereira A.M., Dean B., Burnet P.W., Harrison P.J. (1997): 5-HT<sub>2A</sub> receptor polymorphism and steady state receptor expression in schizophrenia. *Lancet* 349: 1815.

Kouzmenko A.P., Scaffidi A., Pereira A.M., Hayes W.L., Copolov D.L., Dean B. (1999): No correlation between A(-1438)G polymorphism in 5-HT<sub>2A</sub> receptor gene promoter and the density of frontal cortical 5-HT<sub>2A</sub> receptors in schizophrenia. *Human Heredity* 49: 103-105.

Kraepelin E. (1896): Psychiatrie, ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte. *5. Auflage; Barth- Verlag, Leipzig.*

Krakowski M. (2003): Violence and serotonin: Influence of impuls control, affect regulation and social functioning. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 15: 294-305.

Kuperberg G., Heckers S. (2000): Schizophrenia and cognitive function. *Current Opinion of Neurobiology* 10: 205-210.

Kuppuswamy M.N., Hoffmann J.W., Kasper C.K., Spitzer S.G., Groce S.L., Bajaj S.P. (1991): Single nucleotide primer extension to detect genetic diseases: Experimental application to hemophilia B (factor IX) and cystic fibrosis genes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA (PNAS)* 88(4): 1143-1147.

## Literaturverzeichnis

Laruelle M., Abi-Dargham A., Casanova M.F., Toti R., Weinberger D.R., Kleinman J.E. (1993): Selective abnormalities of prefrontal serotonergic receptors in schizophrenia. A post-mortem study. *Archives of General Psychiatry* 50: 810-818.

LeDoux J.E. (2002): Emotion memory and the brain. *Scientific America* 12: 62-72.

Lee K.S., Schottler F., Oliver M., Lynch G. (1980): Brief bursts of high-frequency stimulation produce two types of structural change in rat hippocampus. *Journal of Neurophysiology* 44: 247-258.

Lehmann W.D. (1996): Massenspektrometrie in der Biochemie. *Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg*.

Lennox B.R., Park S.B.G., Medley I., Morris P.G., Jones P.B. (2000): The functional anatomy of auditory hallucinations in schizophrenia. *Psychiatry Research Neuroimaging* 100: 13-20.

Lewis R., Kapur S., Jones C., DaSilva J., Brown G., Wilson A., Houle S, Zipursky R. (1999): Serotonin 5-HT<sub>2</sub> receptors in schizophrenia: A PET study using [<sup>18</sup>F]setoperone in neuroleptic-naïve patients and normal subjects. *American Journal of Psychiatry* 156: 72-78.

Lewontin R.C. (1964): The interaction of selection and linkage. II. Optimum models. *Genetics* 50: 757-782.

Li D., Duan Y., He L. (2006): Association study of serotonin 2A receptor (5-HT<sub>2A</sub>) gene with schizophrenia and suicidal behavior using systematic meta-analysis. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 340: 1006-1015.

Liddle P.F. (1987): Schizophrenic syndromes, cognitive performance and neurological dysfunction. *Psychological Medicine* 17: 49-57.

Liddle P.F., Morris D.L. (1991): Schizophrenic syndromes and frontal lobe performance. *British Journal of Psychiatry* 158: 340-345.

## Literaturverzeichnis

Ließ J., Calabrese P., Haupts M., Markowitsch H.J., Gehlen W. (1994): Arbeitsgedächtnisstörungen bei Patienten mit Multipler Sklerose. *Verhandlungen der deutschen Gesellschaft für Neurologie (Springer- Verlag) 8: 736-738.*

Löffler G., Petrides P.E., Heinrich P.C. (2007): Biochemie & Pathobiochemie. *Springer- Verlag, 8. Auflage.*

Lopez- Gimenez J.F., Mengod G., Palacios J.M. et al. (1997): Selective visualization of rat brain 5-HT<sub>2A</sub> receptors by autoradiography with [3H]MDL- 100907. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology 356: 446-454.*

Luciana M., Collins P.F., Depue R.A. (1998): Opposing roles for dopamine and serotonin in the modulation of human spatial working memory functions. *Cerebral Cortex 8: 218-226.*

Luciana M., Burgund E.D., Berman M., Hanson K.L. (2001): Effects of tryptophan loading on verbal, spatial and affective working memory functions in healthy adults. *Journal of Psychopharmacology 15: 219-230.*

Lykken D.T., McGue M., Tellegen A., Bouchard T.J. Junior (1992): Emergenesis. Genetic traits that may not run in families. *The American Psychologist 47(12): 1565-1577.*

Mackay T.F. (2001): The genetic architecture of quantitative traits. *Annual Review of Genetics 35: 303-339.*

Maguire E.A., Gadian D.G., Johnsrude I.S., Good C.D., Ashburner J., Frackowiak R.S. et al. (2000): Navigation- related structural change in the hippocampi of taxi drivers. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 97(8): 4398-4403.*

Maier W., Lichtermann D., Rietschel M., Held T., Falkai P., Wagner M. et al. (1999): Genetics of schizophrenic disorders. New concepts and findings. *Nervenarzt 70: 955-969.*

## Literaturverzeichnis

Mamotte C.D.S. (2006): Genotyping of Single Nucleotide Substitutions. Review Article. *Clinical Biochemist Reviews* 27.

Mass R., Schoemig T., Hitschfeld K., Wall E., Haasen C. (2000): Psychopathological syndromes of schizophrenia: Evaluation of the dimensional structure of the Positive and Negative Syndrome Scale. *Schizophrenia Bulletin* 26(1):167-177.

Mata I., Arranz M.J., Patino A., Lai T., Beperet M., Sierrasesumaga L. et al. (2004): Serotonergic polymorphisms and psychotic disorders in populations from North Spain. *American Journal of Medical Genetics, Part B, Neuropsychiatric Genetics* 126: 88-94.

Matthews G., Zeidner M., Roberts R. (2003): Emotional intelligence: Science and myth. *MIT Press, Cambridge, MA*.

McCarthy G., Blamire A.M., Puce A., Nobre A.C., Bloch G., Hyder F., Goldman-Rakic P.S., Shulman R.G. (1994): Functional magnetic resonance imaging of human prefrontal cortex activation during a spatial working memory task. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 91: 8690-8694.

McCarthy G., Puce A., Constable R.T., Krystal J.H., Gore J.C., Goldman-Rakic P. (1996): Activation of human prefrontal cortex during spatial and nonspatial working memory tasks measured by functional MRI. *Cerebral Cortex* 6: 600-611.

McClearn G.E., Johansson B., Berg S., Pedersen N.L., Ahern F., Pettrill S.A. et al. (1997): Substantial genetic influence on cognitive abilities in twins 80 or more years old. *Science* 276 (5318): 1560-1563.

McGuffin P., Owen M.J., Farmer A.E. (1995): Genetic basis of schizophrenia. *Lancet* 346: 678-682.

McKenna, P.J. (1997): Schizophrenia and related syndromes. *Psychology Press, Hove, UK*.



## Literaturverzeichnis

Meltzer C.C., Smith G., Price J.C., Reynolds C.F. III, Mathis C.A., Greer P. et al. (1998): Reduced binding of [18F]altanserin to serotonin type 2A receptors in aging: Persistence of effect after partial volume correction. *Brain Research* 813: 167-171.

Meneses A. (1999): 5-HT system and cognition. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 23: 1111-1125.

Mengod G., Pompeiano M., Martinez Mir M.I. et al. (1990): Localization of the mRNA for the 5-HT<sub>2</sub> receptor by in situ hybridization histochemistry. Correlation with the distribution of receptor sites. *Brain Research* 524: 139-143.

Meyerhof W., Obermüller F., Fehr S., Richter D. (1993): A novel rat serotonin receptor: Primary structure, pharmacology and expression pattern in distinct brain regions. *DNA and Cell Biology* 12: 401-409.

Miller, G.A.: (1956): The magical number seven, plus or minus two: Some limits on our capacity for processing information. *Psychological Review* 63: 81-97.

Miltner W.H.R., Weiss T. (1999): Psychologische und psychobiologische Grundlagen der Verhaltensmedizin. *Enzyklopädie der Psychologie, Band 3. Hogrefe, Göttingen; S.29-173.*

Mita T., Hanada S., Nishino N., Kuno T., Nakai H., Yamadori T., Mizoi Y., Tanaka C. (1986): Decreased serotonin S<sub>2</sub> and increased dopamine D<sub>2</sub> receptors in chronic schizophrenics. *Biological Psychiatry* 21: 1407-1414.

Mizukami K., Sasaki M., Ishikawa M., Iwakiri M., Hidaka S., Shiraishi H., Iritani S. (2000): Immunohistochemical localization of gamma-aminobutyric acid (GABA) receptor in the hippocampus of subjects with schizophrenia. *Neuroscience Letters* 283(2): 101-104.

Möller H.-J. (2003): Psychiatrie und Psychotherapie. *Springer-Verlag, 2. Auflage.*

## Literaturverzeichnis

Morilak D.A., Garlow S.J., Ciaranello R.D. (1993): Immunocytochemical localization and description of neurons expressing serotonin<sub>2</sub> receptors in the rat brain. *Neuroscience* 54: 701-717.

Morilak D.A., Somogyi P., Lujan- Miras R. et al. (1994): Neurons expressing 5-HT<sub>2</sub> receptors in the rat brain: Neurochemical identification of cell types by immunocytochemistry. *Neuropsychopharmacology* 11: 157-166.

Morrison J.H., Foote S.L., Molliver M.E., Bloom F.E., Lidow G.W. (1982): Noradrenergic and serotonergic fibers innervate complementary layers in monkey visual cortex: An immunohistochemical study. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 79: 2401-2405.

Mullis K.B., Faloona F. (1987): Specific synthesis of DNA in vitro via a polymerase-catalyzed chain reaction. *Methods in Enzymology* 155: 335-350.

Murphy F.C., Smith K.A., Cowen P.J., Robbins T.W., Sahakian B.J. (2002): The effects of tryptophan depletion on cognitive and affective processing in healthy volunteers. *Psychopharmacology* 163: 42-53.

Nei M. (1987): Molecular evolutionary genetics. *New York, NY, Columbia University Press*.

Newton C.R., Graham A. (1994): PCR. 2. Auflage. *Spektrum, Akademischer Verlag*.

Nitsch R.M., Deng M., Growdon J.H., Wurtman R.J. (1996): Serotonin 5-HT<sub>2A</sub> and 5-HT<sub>2C</sub> receptors stimulate amyloid precursor protein ectodomain secretion. *Journal of Biological Chemistry* 271: 4188-4194.

Norman R.M., Townsend L., Malla A.K. (2001): Duration of untreated psychosis and cognitive functioning in first- episode patients. *British Journal of Psychiatry* 179: 340-345.

## Literaturverzeichnis

Nuechterlein K.H., Edell W.S., Norris M., Dawson M.E. (1986): Attentional vulnerability indicators, thought disorder and negative symptoms. *Schizophrenia Bulletin* 12: 408-426.

Nuechterlein K.H., Dawson M.E., Green M.F. (1994): Information- processing abnormalities as neuropsychological vulnerability indicators for schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica, Supplementum* 384: 71-79.

Oeth P., Beaulieu M., Park C., Kosman D., del Mistro G., van den Boom D., Jurinke C. (2005): iPLEX Assay: Increased plexing efficiency and flexibility for MassARRAY System through Single Base Primer Extension with mass- modified terminators. *iPLEX Application Note, SEQUENOM*.

Okubo Y., Suhara T., Suzuki K., Kobayashi K., Inoue O., Terasaki O., Someya Y., Sassa T., Sudo Y., Matsushima E., Iyo M., Tateno Y., Toru M. (2000): Serotonin 5-HT<sub>2</sub> receptors in schizophrenic patients studied by positron emission tomography. *Life Science* 66: 2455-2464.

Olton D.S., Becker J.T., Handelmann G.E. (1979): Hippocampus, space and memory. *Behavioral and Brain Sciences* 2: 313-365.

Österlund M.K., Overstreet D.H., Hurd Y.L. (1999): The flinders sensitive line rats, a genetic model of depression, show abnormal serotonin receptor mRNA expression in the brain that is reversed by 17 $\beta$ - estradiol. *Molecular Brain Research* 74: 158-166.

Ozaki N., Rosenthal N.E., Pesonen U., Lappalainen J., Feldman- Naim S., Schwartz P.J., Turner E.H., Goldman D. (1996): Two Naturally Occurring Amino Acid Substitutions of the 5-HT<sub>2A</sub> Receptor: Similar Prevalence in Patients with Seasonal Affective Disorder and Controls. *Biological Psychiatry* 40: 1267-1272.

Ozaki N., Manji H., Lubierman V., Lu S.J., Lappalainen J., Rosenthal N.E., Goldman D. (1997): A Naturally Occurring Amino Acid Substitution of the Human Serotonin 5-

## Literaturverzeichnis

HT2A Receptor Influences Amplitude and Timing of Intracellular Calcium Mobilization. *Journal of Neurochemistry* 68: 2186-2193.

Pakkenberg B., Gundersen H., Joergen G. (1997): Neocortical neuron number in humans: Effect of sex and age. *Journal of Comparative Neurology* 384: 312-320.

Papassotiropoulos A., Henke K., Aerni A., Coluccia D., Garcia E., Wollmer M.A., Huynh K.-D., Monsch A.U., Stähelin H.B., Hock C., Nitsch R.M., de Quervain D.J.-F. (2005): Age- dependent effects of the 5-hydroxytryptamine-2a-receptor polymorphism (His452Tyr) on human memory. *Neuroreport* 16(8): 839-842.

Park S., Holzman P.S. (1992): Schizophrenics show working memory deficits. *Archives of General Psychiatry* 49: 975-982.

Park S.B., Coull J.T., McShane R.H., Young A.H., Sahakian B.J., Robbins T.W., Cowen P.J. (1994): Tryptophan depletion in normal volunteers produces selective impairments in learning and memory. *Neuropharmacology* 33: 575-588.

Parsons M.J., D' Souza U.M., Arranz M.-J., Kerwin R.W., Makoff A.J. (2004): The -1438A/G polymorphism in the 5-hydroxytryptamine type 2A receptor gene affects promoter activity. *Biological Psychiatry* 56(6): 406-410.

Paterson A.H. (1995): Molecular dissection of quantitative traits: Progress and prospects. *Genome Research. Cold Spring Harbor Laboratory Press*, S.321-333.

Pazos A., Cortes R., Palacios J.M. (1985): Quantitative autoradiographic mapping of serotonin receptors in the rat brain. II. Serotonin-2 receptors. *Brain Research* 346: 231-249.

Pazos A., Probst A., Palacios J.M. (1987): Serotonin receptors in the human brain. IV. Autoradiographic mapping of serotonin-2 receptors. *Neuroscience* 21: 123-139.

## Literaturverzeichnis

Pedersen N.L., McClearn G.E., Plomin R., Nesselroade J.R., Berg S., DeFaire U. (1991): The Swedish Adoption/ Twin Study of Aging: An update. *Twin Research* 40(1): 7-20.

Plomin R., Craig I. (1997): Human behavioural genetics of cognitive abilities and disabilities. *Bioessays* 19(12): 1117-1124.

Plomin R., Crabbe J. (2000): DNA. *Psychological Bulletin* 126(6): 806-828.

Plomin R. (2001): The genetics of g in human and mouse. *Nature Reviews Neuroscience* 2(2): 136-141.

Plomin, R., DeFries J.C., McClearn G.E., McGuffin P. (2001): Behavioral Genetics. 4th edition. Worth, New York.

Poblete J.C., Azmitia E.C. (1995): Activation of glycogen phosphorylase by serotonin and 3,4- methylenedioxymethamphetamine in astroglial- rich primary cultures: Involvement of the 5- HT2A receptor. *Brain Research* 680: 9-15.

Polesskaya O.O., Sokolov B.P (2002): Differential expression of the "C" and "T" alleles of the 5-HT2A receptor gene in the temporal cortex of normal individuals and schizophrenics. *Journal of Neuroscience Research* 67: 812-822.

Pompeiano M., Palacios J.M., Mengod G. (1994): Distribution of the serotonin 5-HT2 receptor family messenger RNAs: Comparison between 5-HT2A and 5-HT2C receptors. *Molecular Brain Research* 23: 163-178.

Porrino L., Goldman- Rakic P.S. (1982): Brainstem innervation of prefrontal and anterior cingulate cortex in the rhesus monkey revealed by retrograde transport of HRP (horseradish peroxidase). *Journal of Comparative Neurology* 205: 63-76.

Portin P., Alanen Y.O. (1997): A critical review of genetic studies of schizophrenia. I. Epidemiological and brain studies. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 95: 1-5.

## Literaturverzeichnis

Pritchett D. B., Bach A.W.J., Wozny M., Taleb O., Dal Toso R., Shih J.C., Seeberg P.H. (1988): Structure and functional expression of cloned rat serotonin 5-HT<sub>2</sub> receptor. *EMBO Journal Online* 7: 4135-4140.

Przuntek H., Müller T. (2005): Das serotonerge System aus neurologischer und psychiatrischer Sicht. *Steinkopff- Verlag, Darmstadt*.

Rachmann S.J. (1998): Anxiety. *Psychology Press, Hove, UK*.

Randolph C., Gold J.M., Carpenter C.J., Goldberg T.E., Weinberger D.R. (1993): Implicit memory in patients with schizophrenia and normal controls: effects of task demands on susceptibility to priming. *Journal of Clinical Experimental Neuropsychology* 15: 853-866.

Reichert, Heinrich (2000): Neurobiologie. 2. neubearbeitete Auflage. *Thieme, Stuttgart, New York*.

Rey A. (1958): L'examen Clinique en Psychologie. *Presses Universitaires de France, Paris*.

Reynolds G.P., Garrett N.J., Rupniak N., Jenner P., Marsden C.D. (1983): Chronic clozapine treatment of rats down-regulates cortical 5-HT<sub>2</sub> receptors. *European Journal of Pharmacology* 89: 325-326.

Reynolds G.P., Zhang Z.J., Beasley C.L. (2001): Neurochemical correlates of cortical GABAergic deficits in schizophrenia: Selective losses of calcium binding protein immunoreactivity (review). *Brain Research Bulletin* 55(5): 579-584.

Reynolds, G. P. (2002): Neurochemistry of Schizophrenia. *Psychiatry* 1(9): 22-25.

Reynolds C.A., Jansson M., Gatz M., Pedersen N.L. (2006): Longitudinal change in memory performance associated with HTR2A polymorphism. *Neurobiology of Aging* 27: 150-154.

## Literaturverzeichnis

Rice J.P., Reich T., Bucholz K.K., Neuman R.J., Fishman R., Rochberg N., Hesselbrock V.M., Nurnberger J.I., Schuckit M.A., Begleiter H. (1995): Comparison of direct interview and family history diagnoses of alcohol dependence. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 19: 1018-1023.

Richter- Levin G., Akirav I. (2003): Emotional tagging of memory formation - in the search for neural mechanisms. *Brain Research Reviews* 43: 247-256.

Rogers R.D., Everitt B.J., Baldacchino A., Blackshaw A.J., Swainson R., Wynne K., Baker N.B., Hunter J., Carthy T., Booker E., London M., Deakin J.F., Sahakian B.J., Robbins T.W. (1999): Dissociable deficits in the decision- making cognition of chronic amphetamine abusers, opiate abusers, patients with focal damage to prefrontal cortex, and tryptophan- depleted normal volunteers: Evidence for monoaminergic mechanisms. *Neuropsychopharmacology* 20: 322-339.

Rogue P.J., Humbert J.-P., Meyer A., Freyermuth S., Krady M.-M., Malviya A.N. (1998): cAMP- dependent protein kinase phosphorylates and activates nuclear  $Ca^{2+}$ -ATPase. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 95(16): 9178-9183.

Rosen W.G., Mohs R.C., Johns C.A., Small N.S., Kendler K.S., Horvath T.B., Davis K.L. (1984): Positive and negative symptoms in schizophrenia. *Psychiatry Research* 13: 277-284.

Rosenzweig M.R., Bennett E.L. (1972): Cerebral changes in rats exposed individually to an enriched environment. *Journal of Comparative and Physiological Psychology* 80(2): 304-313.

Rosenzweig M.R., Bennett E.L. (1996): Psychobiology of plasticity: Effects of training and experience on brain and behavior. *Behavioural Brain Research* 78(1): 57-65.

Rössler W., Salize J., Knapp M. (1998): Die Kosten der Schizophrenie. *Fortschritte der Neurologie - Psychiatrie (FDN)* 66: 496-504.

## Literaturverzeichnis

Roth B.L., Willins D., Kristiansen K., Kroeze W. (1999): Activation is hallucinogenic and antagonism is therapeutic: Role of 5-HT<sub>2A</sub> receptors in atypical antipsychotic drug actions. *Neuroscientist* 5: 254-262.

Routtenberg A., Rekart J.L. (2005): Post- translational protein modification as the substrate for long- lasting memory. *Trends of Neuroscience* 28(1): 12-19.

Sabri O., Hellwig D., Schreckenberger M., Cremerius U., Schneider R., Kaiser H.J., Doherty C., Mull M., Ringelstein E.B., Buell U. (1998): Correlation of neuropsychological, morphological and functional (regional cerebral blood flow and glucose utilization) findings in cerebral microangiopathy. *Journal of Nuclear Medicine* 39: 147-154.

Saltzman A.G., Morse B., Whitman M.M., Ivanschenko Y., Jaye M., Felder S. (1991): Cloning of the human serotonin 5-HT<sub>2</sub> and 5-HT<sub>1</sub> receptor subtypes. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 181: 1469-1478.

Sanchez- Santed F., De Bruin J.P., Heinsbroek R.P., Verwer R.W. (1997): Spatial delayed alternation of rats in a T-maze: Effects of neurotoxic lesions of the medial prefrontal cortex and of T- maze rotations. *Behavioural Brain Research* 84: 73-79.

Sands J.R., Harrow M. (1994): Depression during the longitudinal course of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 25(1): 157-217.

Saudou F., Boschert U., Amlaiky N., Plassat J.-L., Hen R. (1992): A family of Drosophila serotonin receptors with distinct intracellular signalling properties and expression patterns. *EMBO Journal Online* 11: 7-17.

Saykin A.J., Gur R.C., Gur R.E., Mozley P.D., Mozley L.H., Resnick S.M., Kester D.B., Stafiniak P. (1991): Neuropsychological function in schizophrenia. Selective impairment in memory and learning. *Archives of General Psychiatry* 48: 618-624.

Scarr E., Paveya G., Copolov D., Dean B. (2004): Hippocampal 5-hydroxytryptamine receptors: Abnormalities in postmortem brain from schizophrenic subjects. *Schizophrenia Research* 71: 383-392.



## Literaturverzeichnis

Schafe G.E., Nadel N.V., Sullivan G.M., Harris A., LeDoux J.E. (1999): Memory consolidation for contextual and auditory fear conditioning is dependent on protein synthesis, PKA and MAP kinase. *Learning & Memory* 6(2): 97-110.

Schellig D., Hättig H.A. (1993): Die Bestimmung der visuellen Merkspanne mit dem Block- Board. *Zeitschrift für Neuropsychologie (Verlag Hans Huber) 4, Heft 2: 104-112.*

Scherer S., Altwegg K., Balsiger H., Fischer J., Jäckel A., Korth A., Mildner M., Piazza D., Reme H., Wurz P. (2006): A novel principle for an ion mirror design in time- of- flight mass spectrometry. *International Journal of Mass Spectrometry* 251 (1): 73-81.

Schmitt J.A., Jorissen B.L., Sobczak S., van Boxtel M.P., Hogervorst E., Deutz N.E., Riedel W.J. (2000): Tryptophan depletion impairs memory consolidation but improves focussed attention in healthy young volunteers. *Journal of Psychopharmacology* 14: 21-29.

Schneider K. (1967): *Klinische Psychopathologie. 8. Auflage, Thieme- Verlag, Stuttgart.*

Schurenberg M., Dreisewerd K., Hillenkamp F. (1999): Laser Desorption/ Ionization Mass spectrometry of peptides and proteins with particle suspension matrixes. *Analytical Chemistry* 71(1): 221-229.

Schwartz B.L., Rosse R.B., Deutsch S.I. (1992): Toward a neuropsychology of memory in schizophrenia. *Psychopharmacological Bulletin* 28 : 341-351.

Seeman P., Weinshenker D., Quirion R., Srivastava L.K., Bhardwaj S.K., Grandy D.K., Premont R.T., Sotnikova T.D., Boksa P., El- Ghundi M., O' Dowd B.F., George S.R., Perreault M.L., Mannisto P.T., Robinson S., Palmiter R.D., Tallericco T. (2005): Dopamine supersensitivity correlates with D2- high states, implying many paths to

psychosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 102(9): 3513-3518.

Seeman P., Schwarz J., Chen J.F., Szechtman H., Perreault M., McKnight G.S., Roder J.C., Quirion R., Boksa P., Srivastava L.K., Yanai K., Weinschenker D., Sumiyoshi T. (2006): Psychosis pathways converge via D2- high dopamine receptors (review). *Synapse* 60(4): 319-346.

Serretti A., Cusin C., Lorenzi C., Lattuada L., Lilli R., Smeraldi E. (2000): Serotonin-2A receptor gene is not associated with symptomatology of schizophrenia. *American Journal of Medical Genetics, Part B* 96: 84-87.

Shallice T., Warrington E.K. (1970): Independent functioning of verbal memory stores, a neuropsychological study. *Quarterly Journal of Experimental Psychology* 22: 261-273.

Sheldon P.W., Aghajanian G.K. (1991): Excitatory responses to serotonin (5-HT) in neurons of the rat piriform cortex: Evidence for mediation by 5-HT<sub>1C</sub> receptors in pyramidal cells and 5-HT<sub>2</sub> receptors in interneurons. *Synapse* 9: 208-218.

Sheline Y.I., Mintun M.A., Moerlein S.M., Snyder A.Z. (2002): Greater loss of 5-HT<sub>2A</sub> receptors in midlife than in late life. *American Journal of Psychiatry* 159(3): 430-435.

Shepherd M., Watt D., Falloon I.R., Smeeton N. (1989): The natural history of schizophrenia: A five- year follow up study of outcome and prediction in a representative sample of schizophrenics. *Psychological Medicine, Monograph Supplement* 15: 1-46.

Shih J.C., Yang W., Chen K., Gallaher T. (1991): Molecular biology of serotonin (5-HT) receptors. *Pharmacology Biochemistry and Behaviour* 40: 1053-1058.

## Literaturverzeichnis

Shih J.C., Zhu Q., Chen K. (1996): Determination of transcription initiation sites and promoter activity of the human 5-HT<sub>2A</sub> receptor gene. *Behavioural Brain Research* 73: 59-62.

Shirazi- Southall S., Rodriguez D.E., Nomikos G.G. (2002): Effects of typical and atypical antipsychotics and receptor selective compounds on acetylcholine efflux in the hippocampus of the rat. *Neuropsychopharmacology* 26: 583-594.

Smiley J.F., Goldman- Rakic P.S. (1996): Serotonergic axons in monkey prefrontal cerebral cortex synapse predominantly on interneurons as demonstrated by serial section electron microscopy. *Journal of Comparative Neurology* 367: 431-443.

Sorbi S., Nacmias B., Tedde A., Ricca V., Mezzani B., Rotella C.M. (1998): 5-HT<sub>2A</sub> promoter polymorphism in anorexia nervosa. *Lancet* 351: 1785.

Spearman C. (1904): "General intelligence" objectively determined and measured. *American Journal of Psychology* 15: 201-293.

Spitzer M. (2002): Lernen: Gehirnforschung und die Schule des Lebens. *Spektrum, Akademischer Verlag (Heidelberg, Berlin)*.

Spotila L.D., Jacques P.F., Berger P.B., Ballman K.V., Ellison R.C., Rozen R. (2003): Age dependence of the influence of methylenetetrahydrofolate reductase genotype on plasma homocysteine level. *American Journal of Epidemiology* 158: 871-877.

Spurlock G., Heils A., Holmans P., Williams J., D'Souza U.M., Cardno A. et al. (1998): A family based association study of T102C polymorphism in 5HT<sub>2A</sub> and schizophrenia plus identification of new polymorphisms in the promoter. *Molecular Psychiatry* 3: 42-49.

Squire L.R. (1992): Memory and the hippocampus, a synthesis from findings with rats, monkeys, and humans. *Psychological Review* 99: 195-231.

Squire L.R. (1993): The hippocampus and spatial memory. *Trends in Neurosciences* 16: 56-57.

Squire L.R., Knowlton B., Musen G. (1993): The structure and organization of memory. *Annual Review of Psychology* 44: 453-495.

Squire L.R. (1994): Memory and forgetting: Long-term and gradual changes in memory storage. *International Review of Neurobiology* 37: 243-269.

Squire L.R., Alvarez P. (1995): Retrograde amnesia and memory consolidation: A neurobiological perspective. *Current Opinion in Neurobiology* 5: 169-177.

Squire L.R., Zola S.M. (1996): Structure and function of declarative and nondeclarative memory systems. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS)* 93: 13515-13522.

Squire L.R. (1998): Memory systems. *Comptes Rendus de l'Academie des Sciences. Series III, Sciences de la Vie / Life Sciences* 321:153-156.

Stam N.J., Vanhuizen F., Vanalebeek C. et al. (1992): Genomic organization, coding sequence and functional expression of human 5-HT<sub>2</sub> and 5-HT<sub>1A</sub> receptor genes. *European Journal of Pharmacology* 227: 153-162.

Stanssens P., Zabeau M., Meersseman G., Remes G., Gansemans Y., Storm N., Hartmer R., Honisch C., Rodi C.P., Bocker S., van den Boom D. (2004): High-throughput MALDI-TOF discovery of genomic sequence polymorphisms. *Genome Research* 14: 126-133.

Steckler T., Sahgal A. (1995): The role of serotonergic- cholinergic interactions in the mediation of cognitive behaviour. *Behavioural Brain Research* 67: 165-199.

Steinlein O.K., Magnusson A., Stoodt J., Bertrand S., Weiland S., Berkovic S.F. et al. (1997): An insertion mutation of the CHRNA4 gene in a family with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Human Molecular Genetics* 6(6): 943-947.

## Literaturverzeichnis

Stork O., Welzl H. (1999): Memory formation and the regulation of gene expression. *Cellular and Molecular Life Sciences (CMLS) 55: 575-592.*

Straub R.E., MacLean C.J., Martin R.B., Ma Y., Myakishev M.V., Harris- Kerr C. et al. (1998): A schizophrenia locus may be located in region 10p15- p11. *American Journal of Medical Genetics 81: 296-301.*

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.*

Swan G.E., Carmelli D. (2002): Evidence for genetic mediation of executive control: A study of aging male twins. *Journal of Gerontology Series B, Psychological Sciences and Social Sciences 57(2): 133-143.*

Takeuchi Y., Sano Y. (1983): Immunohistochemical demonstration of serotonin nerve fibers in the neocortex of the monkey (*Macaca fuscata*). *Anatomy and Embryology 166: 155-168.*

Tamlyn D., McKenna P.J., Mortimer A.M., Lund C.E., Hammond S., Baddeley A.D. (1992): Memory impairment in schizophrenia: Its extent, affiliations and neuropsychological character. *Psychological Medicine 22: 101-115.*

Tan E.C., Chong S.A., Mahendran R., Dong F., Tan C.H. (2001): Susceptibility to neuroleptic- induced tardive dyskinesia and the T102C polymorphism in the serotonin type 2A receptor. *Biological Psychiatry 50: 144-147.*

Tanaka E., North R.A. (1993): Actions of 5-hydroxytryptamine on neurons of the rat cingulate cortex. *Journal of Neurophysiology 69: 1749-1757.*

Tertyshnikova S., Fein A. (1998): Inhibition of inositol-1,4,5-trisphosphate- induced  $Ca^{2+}$  release by cAMP- dependent protein kinase in a living cell. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 95(4): 1613-1617.*

## Literaturverzeichnis

The International HapMap Consortium, 2003. The International HapMap Project. *Nature* 426 (6968): 789-796.

Thompson R.F. (1988): The neural basis of basic associative learning of discrete behavioral responses. *Trends in Neurosciences* 11: 152-155.

Thompson P.M., Cannon T.D., Narr K.L., van Erp T., Poutanen V.P., Huttunen M. et al. (2001): Genetic influences on brain structure. *Nature Neuroscience* 4(12): 1253-1258.

Thurstone L.L. (1948): Primary mental abilities. *University of Chicago Press*.

Törk I. (1990): Anatomy of the serotonergic system. In P.M. Whitaker-Azmitia & S.J. Peroutka (Eds.). *Annals of the New York Academy of Sciences*. Vol.600. *The neuropharmacology of serotonin*, New York: New York Academy of sciences, pp.9-35.

Trepel, M. (2004): Neuroanatomie. Struktur und Funktion. 3. Auflage. *Urban & Fischer*.

Trichard C., Paillere- Martinot M.L., Attar- Levy D., Blin J., Feline A., Martinot J.L. (1998): No Serotonin 5-HT<sub>2A</sub> receptor density abnormality in the cortex of schizophrenic patients studied with PET. *Schizophrenia Research* 31: 13-17.

Tsuang M.T., Gilbertson M.W., Faraone S.V. (1991): The genetics of schizophrenia. Current knowledge and future directions. *Schizophrenia Research* 4: 157-171.

Tulving E. (editor) (1995): Organization of memory, quo vadis? *The cognitive neurosciences*. Editor: Gazzaniga M.S.; Cambridge (MA), MIT Press, pp.839-850.

Tulving E. (2002): Episodic memory: From mind to brain. *Annual Review of Psychology* 53: 1-25.

Tulving E., Craik F.I.M. (2000): The Oxford handbook of memory. *Oxford University Press*.

Turecki G., Briere R., Dewar K., Antonetti T., Lesage A.D., Seguin M. et al. (1999): Prediction of level of serotonin 2A receptor binding by serotonin receptor 2A genetic variation in postmortem brain samples from subjects who did or did not commit suicide. *American Journal of Psychiatry* 156(9): 1456-1458.

Vaquero- Lorenzo C., Baca- Garcia E., Diaz- Hernandez M., Botillo- Martin C., Perez- Rodriguez M.M., Fernandez- Ramos C. et al. (2006): Association between the T102C polymorphism of the serotonin-2A receptor gene and schizophrenia. *Progress in Neuro- Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 30: 1136-1138.

Vernon P.A., Wickett J.C., Banzana P.G., Stelmack R.M. (2000): Handbook of intelligence. Editor: Sternberg R.J.; Cambridge University Press.

Versijpt J., Van Laere K.J., Dumont F., Decoo D., Vandecapelle M., Santens P. et al. (2003): Imaging of the 5-HT<sub>2A</sub> system: Age-, gender-, and Alzheimer's disease-related findings. *Neurobiology of Aging* 24(4): 553-561.

Virgos C., Martorell L., Valero J., Figuera L., Civeira F., Joven J. et al. (2001): Association study of schizophrenia with polymorphisms at six candidate genes. *Schizophrenia Research* 49: 65-71.

Warren J.T. Junior, Peacock M.L., Rodriguez L.C., Fink J.K. (1993): An MspI polymorphism in the human serotonin receptor gene (HTR<sub>2</sub>): Detection by DGGE and RFLP analysis. *Human Molecular Genetics* 2: 338.

Wang C.D., Buck M.A., Fraser C.M. (1991): Site- directed mutagenesis of  $\alpha$ <sub>2A</sub>-adrenergic receptors: Identification of amino acids involved in ligand binding and receptor activation by agonists. *Molecular Pharmacology* 40: 168-179.

Wang C.D., Gallaher T.K., Shih J.C. (1993): Site- directed mutagenesis of serotonin 5-HT<sub>2</sub> receptors: Identification of amino acids necessary for ligand binding and receptor activation. *Molecular Pharmacology* 43: 931-940.

## Literaturverzeichnis

Warren J.T. Junior, Peacock M.L., Rodriguez L.C., Fink J.K. (1993): An MspI polymorphism in the human serotonin receptor gene (HTR2): Detection by DGGE and RFLP analysis. *Human Molecular Genetics* 2: 338.

Waugh N.C., Norman D.A. (1965): Primary memory. *Psychological Review* 72: 89-104.

Wechsler D. (1981): Wechsler Adult Intelligence Scale - Revised. *Psychological Corporation, New York*.

Weinberger D.R., Berman K.F., Zec R.F. (1986): Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. I: Regional cerebral blood flow (rCBF) evidence. *Archives of General Psychiatry* 43: 114-125.

Weinberger D.R., Aloia M.S., Goldberg T.E., Berman K.F. (1994): The frontal lobes and schizophrenia. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 6: 419-427.

Weiskrantz L. (1990): Problems of learning and memory, one or multiple memory systems? *Philosophical Transactions of the Royal Society of London, Series B, Biological Science* 329: 99-108.

Weller J.I. (2001): Quantitative Trait Loci Analysis in Animals. *CABI Publishing*.

Williams G.V., Goldman- Rakic P.S. (1995): Modulation of memory fields by dopamine D1 receptors in prefrontal cortex. *Nature* 376: 572-575.

Williams G.V., Rao S.G., Goldman- Rakic P.S. (2002): The physiological role of 5-HT<sub>2A</sub> receptors in working memory. *Journal of Neuroscience* 22: 2843-2854.

Willins D., Berry S., Alsayegh L., Backstrom J., Sanders- Bush E., Roth B.L. (1999): Clozapine and other 5-hydroxytryptamine-2A receptor antagonists alter the subcellular distribution of 5-hydroxytryptamine-2A receptors in vitro and in vivo. *Neuroscience* 91: 599-606.



Wittchen H.-U., Zaudig M., Fydrich T. (1997): Strukturiertes Klinisches Interview für DSM- IV (SKID- I und SKID- II). *Hogrefe Verlag, Göttingen*.

Wong D.F., Wagner H.N. Junior, Dannals R.F., Links J.M., Frost J.J., Ravert H.T. et al. (1984): Effects of age on dopamine and serotonin receptors measured by positron tomography in the living human brain. *Science* 226: 1393-1396.

Wooley D., Shaw E. (1954): A biochemical and pharmacological suggestion about certain mental disorders. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 40: 228-231.

Wright D.E., Seroogy K.B., Lundgren K.H. et al. (1995): Comparative localization of serotonin 1A, 1C and 2 receptor subtype mRNAs in rat brain. *Journal of Comparative Neurology* 351: 357-373.

Yang W., Chen K., Lan N.C., Gallaher T.K., Shih J.C. (1992): Gene structure and expression of the mouse 5-HT<sub>2</sub> receptor. *Journal of Neuroscience Research* 33: 196-204.

Zhang X.N., Jiang S.D., He X.H., Zhang L.N. (2004): 102T/C SNP in the 5-hydroxytryptamine receptor 2A (HTR2A) gene and schizophrenia in two southern Han Chinese populations: Lack of association. *American Journal of Medical Genetics, Part B, Neuropsychiatric Genetics* 126: 16-18.

Zhou F.M., Hablitz J.J. (1999): Activation of serotonin receptors modulates synaptic transmission in rat cerebral cortex. *Journal of Neurophysiology* 82: 2989-2999.

Zhu Q., Chen K., Shih J.C. (1995): Characterization of the human 5HT<sub>2A</sub> receptor gene promoter. *Journal of Neuroscience* 15: 4885-4895.

## 7 Danksagung

Ich danke Herrn Professor Dr. med. Hans- Jürgen Möller, dass ich diese Promotionsarbeit an der von ihm geleiteten Psychiatrischen Universitätsklinik der Ludwig- Maximilians-Universität absolvieren durfte.

Ich danke Herrn Professor Dr. med. Dan Rujescu für die Möglichkeit, in seiner Sektion diese Promotionsarbeit durchzuführen sowie für seine freundliche Betreuung.

Ich danke Frau Diplompsychologin Ina Giegling für ihre engagierte Betreuung, für die große Unterstützung bei der statistischen Auswertung, für das Korrekturlesen und besonders für Ihre Geduld, mit der Sie meine vielen Fragen beantwortete.

Ich danke Frau Dr. biol. hum. Annette Hartmann, die mich während des Schreibens der Dissertation durch viele Tipps unterstützte, sich immer schnell um meine Belange kümmerte und mir eine große Hilfe war.

Ich danke allen übrigen, die noch an dieser Studie mitgewirkt haben, vor allem den Laborassistentinnen und -assistenten für die nette Zusammenarbeit. Ein großes Dankeschön richte ich an alle Probanden, die sich für diese Studie zur Verfügung gestellt haben und uns mit viel Geduld und Wohlwollen begegneten.

Danke, Felix Forster, für Deine charmante Craziness. Mit Dir gab es immer viel zu lachen, ohne Dich wäre der praktische Teil nur halb so schön gewesen!

Besonders danke ich meinen Liebsten Mama, Dieter, Carlos und Yvonne. Ihr seid immer für mich da, macht mir in allen Lebenslagen Mut und unterstützt mich mit allen Euren Kräften. Ihr seid mir auf der Welt das Wichtigste und ich liebe jeden einzelnen von Euch sehr. Ich danke Euch von Herzen für Eure Liebe.

Danke, Filip Schneider, auch für Deine Hilfe. Ich liebe Dich von ganzem Herzen.  
Each time I look at you I`m light as a cloud and feeling like someone in love.

## 8 Lebenslauf

### **Persönliches**

---

Name: Christine Gerngroß  
Destouchesstraße 71, App.22  
80796 München

Telefon: 089/ 120 121 88  
0176/ 20 30 42 18

Email: tipegro@gmx.de

Geburtsdatum: 22.01.1981

Geburtsort: Ulm

Familienstand: Ledig

### **Schulbildung**

---

1987 - 1990 Adalbert- Stifter- Grundschule, Ulm

1991 - 2000 Humboldt- Gymnasium, Ulm

06/ 2000 Abitur

### **Studium**

---

10/ 2000 - 04/ 2007 Medizinstudium an der Ludwig- Maximilians- Universität (LMU), München

09/ 2002 Ärztliche Vorprüfung/ Physikum

08/ 2003 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

04 - 10/ 2005 Praktischer Teil der Doktorarbeit an der Psychiatrischen Universitätsklinik der LMU München

04/ 2006 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

04/ 2006 - 03/ 2007 Praktisches Jahr

## Lebenslauf

- 04/ 2007                   Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
- 05/ 2007 - 11/ 2007    Theoretischer Teil der Doktorarbeit an der Psychiatrischen  
Uniklinik der LMU München
- seit 12/ 2007            Assistenzärztin in der Neurologischen Abteilung des Klinikum  
Dachau

München, den 10.05.2009

Christine Gerngroß