

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

Direktor: Herr Prof. Dr. med. Peter Falkai

**Assoziation von Single Nucleotid Polymorphismen im GRM5-Gen
mit Schizophrenie und kognitiven Phänotypen**

Dissertation
Zum Erwerb des Doktorgrades der Humanmedizin
An der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von
Lisa Sophie Lindel

aus
Freiburg im Breisgau

2012

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. D. Rujescu

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. T. Strom

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. rer. biol. hum. Ina Giegling

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

Tag der mündlichen Prüfung: 20.12.2012

meiner Familie gewidmet

Es ist besser, ein einziges kleines Licht anzuzünden,
als die Dunkelheit zu verfluchen.
(Konfuzius)

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung.....	1
2 Einleitung.....	3
2.1. Schizophrenie.....	3
2.1.1. Definition.....	3
2.1.2. Klassifikation und Verlauf.....	3
2.1.3. Epidemiologie.....	6
2.1.4. Ätiologie.....	7
2.1.4.1. Genetische Faktoren.....	8
2.1.4.2. Neurobiologische Faktoren.....	10
2.1.4.3. Psychosoziale Faktoren.....	11
2.2. Endophänotypen in der Schizophrenie.....	13
2.2.1. Kognitive Endophänotypen.....	15
2.2.1.1. Aufmerksamkeit.....	18
2.2.1.2. Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit.....	21
2.3. Glutamathypothese	22
2.3.1. Tiermodelle.....	23
2.3.2. Post-mortem-Befunde.....	24
2.3.3. Kandidatengene in Verbindung mit dem Glutamatsystem.....	24
2.4. Glutamatrezeptoren.....	25
2.5. Metabotroper Glutamatrezeptor 5 (GRM5).....	27
2.5.1 Aufbau und Funktion G-gekoppelter Rezeptoren.....	27
2.5.2. Vorkommen des metabotropen Glutamatrezeptors 5.....	28
2.5.3. Funktionsmechanismus des GRM5-Rezeptors.....	29
2.5.4. Aufgaben des GRM5-Rezeptors.....	30
2.5.5. Veränderungen der GRM5-Rezeptoren bei Schizophrenie.....	31
2.6. Das GRM5-Gen.....	35
2.7. Fragestellung.....	35
3 Material und Methoden.....	37
3.1. Studienmodalitäten.....	37
3.1.1. Art der Studie.....	37
3.1.2. Vorbedingungen der Studiendurchführung.....	38
3.1.3. Teilnehmer der Studie.....	38
3.1.3.1. Kontrollprobanden.....	38

3.1.3.2. Patienten.....	39
3.2. Neuropsychologische Testverfahren	40
3.2.1. Zahlenverbindungstest (ZVT).....	40
3.2.2. Trail Making Test (TMT).....	41
3.2.3. Aufmerksamkeits-Belastungs-Test d2	43
3.3. Laborverfahren	44
3.3.1. Auswahl der SNPs.....	44
3.3.2. DNA-Extraktion	44
3.3.3. Bestimmung der DNA-Konzentration.....	45
3.3.4. Genotypisierung	47
3.3.4.1. Polymerase Kettenreaktion (PCR).....	47
3.3.4.2. iPLEX-Extensionsreaktion.....	50
3.3.4.3. Aufreinigung der iPLEX-Reaktion	51
3.3.4.4. MALDI-TOF MS Analyse.....	51
3.4. Statistische Auswertung.....	51
4 Ergebnisse.....	53
4.1. Polymorphismus rs755530.....	53
4.1.1. Genotypverteilung.....	53
4.1.2. T-Allelträger	56
4.1.3. Allelverteilung.....	57
4.2. Polymorphismus rs1874946.....	59
4.2.1. Genotypverteilung.....	59
4.2.2. C-Allelträger.....	61
4.2.3. Allelverteilung.....	63
4.3. Zusammenfassung der Ergebnisse.....	64
5 Diskussion.....	66
5.1. Übersicht zu den experimentellen Funden.....	66
5.2. Methodische Diskussion.....	67
5.3. Inhaltliche Diskussion.....	72
5.4. Ausblick auf zukünftige Untersuchungen.....	75
6 Abkürzungsverzeichnis.....	78
7 Literaturverzeichnis.....	82
8 Danksagung.....	111

1 Zusammenfassung

Die Schizophrenie ist eine der schwerwiegendsten psychiatrischen Erkrankungen, deren Ätiologie bis heute noch nicht vollständig geklärt ist. Gesichert ist eine starke genetische Beteiligung von bis zu 80% (Tandon et al., 2008). Mit Hilfe von Kopplungsanalysen und Assoziationsstudien wurden in den letzten Jahren zahlreiche Kandidatengene identifiziert.

Eine in den 80er Jahren entstandene Hypothese geht davon aus, dass eine glutamaterge Unterfunktion ursächlich für die Pathogenese der Schizophrenie ist (Kim et al, 1980). Seither werden zahlreiche genetische Faktoren untersucht, welche das glutamaterge System beeinflussen können. Eine wichtige Rolle hierbei spielen Glutamatrezeptoren, wie der ionotrope NMDA-Rezeptor, aber auch metabotrope Glutamatrezeptoren.

Das GRM5-Gen auf Chromosom 11, welches für den metabotropen Glutamatrezeptor 5 kodiert, wurde in dieser Arbeit untersucht. Dieses Gen wird mit einer Translokation in Verbindung gebracht, welche bei einer Familie gefunden wurde, unter deren Mitgliedern sich ungewöhnlich viele schizophrene Patienten befanden (Devon et al., 2001).

In dieser Fall-Kontroll-Assoziationsstudie wurde die Assoziation zweier Polymorphismen zu Schizophrenie und dem Endophänotyp Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit untersucht. Beide Polymorphismen beschreiben nicht-funktionelle Nukleotidaustausche von Cytosin nach Thymin.

Der erste Polymorphismus rs755530 in Intron 4 des GRM5-Gens wurde im ersten Teil der Studie an einer Stichprobe von 318 deutschstämmigen Kontrollprobanden und 138 kaukasischen Patienten untersucht, im zweiten Teil der Studie an 292 Kontrollprobanden und 130 Patienten. Es konnten keine signifikanten Unterschiede in der Allel- und Genotypenhäufigkeit, sowie keine Unterschiede zwischen T-Allelträgern und homozygoten C-Allelträgern, zwischen der Gruppe der Kontrollprobanden und der Patientengruppe gefunden werden. Außerdem konnte keine signifikante Assoziation des Polymorphismus mit Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit bei den Tests Zahlen-Verbindungs-Test (ZVT; Oswald und Roth, 1987), *Trail Making Test* Teil B (TMT B; *Army Individual Test Battery*, 1944) und Aufmerksamkeits-Belastungs-Test d2 (Brickenkamp, 1962) gefunden werden. Allerdings gab es eine Signifikanz bei der Verteilung der Genotypen beim *Trail Making Test* Teil A (TMT A, *Army Individual Test Battery*, 1944).

Zusammenfassung

Der zweite untersuchte Polymorphismus rs1874946 in Intron 3 des GRM5-Gens wurde im ersten Teil der Studie an 315 Kontrollprobanden und 136 Patienten und im zweiten Teil der Studie an 290 Kontrollprobanden und 129 Patienten untersucht. Hier konnte bei keinem der Tests eine Signifikanz festgestellt werden. Auch die Verteilung der Genotypen und Allele zwischen den verschiedenen Gruppen zeigte keine signifikanten Unterschiede.

Momentan vorliegende Forschungsergebnisse gehen ebenfalls von keiner direkten Auslösung schizophrener Symptomatik durch GRM5-Rezeptoren aus. Allerdings zeigen Tiermodelle, dass eine gehemmte GRM5-Expression die Effekte von NMDA-Rezeptor-Antagonisten auf kognitive und Psychose-ähnliche Symptome verstärkt (Pietraszek et al., 2007). Sogenannte Positive Allosterische Modulatoren (PAMs) werden deshalb im Moment für GRM5-Rezeptoren untersucht. Diese PAMs sollen in der Lage sein, die NMDA-Rezeptor-Antwort auf Glutamat zu erhöhen und somit auf Positiv- und Negativsymptomatik, sowie kognitive Defizite zu wirken (Conn et al., 2009). Bisher wurden jedoch nur Studien mit Tiermodellen durchgeführt.

Die signifikante Assoziation des Polymorphismus rs755530 mit einem Test, welcher zur Überprüfung von Aufmerksamkeit und Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit konstruiert wurde, zeigt einen möglichen Zusammenhang von GRM5-Rezeptoren mit diesen Parametern. Konkrete Studien hierzu fehlen, allerdings konnten Studien mit GRM5-Knockout-Mäusen Veränderungen der synaptischen Übertragung hippocampaler Neurone zeigen, welche möglicherweise mit Defiziten beim räumlichen Lernen und Gedächtnis assoziiert sind (Lu et al., 1997). Wünschenswert wären zukünftige Studien, welche sich mit dem Zusammenhang des GRM5-Gens und Parametern, wie Aufmerksamkeit und Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit befassen.

2 Einleitung

2.1. Schizophrenie

2.1.1. Definition

Die Bedeutung des Wortes Schizophrenie kann aus dem altgriechischem *schizein* „abspalten“ und *phrēn* „Zwerchfell, Seele“ abgeleitet werden, darf jedoch nicht mit einer Persönlichkeitsspaltung verwechselt werden.

Die Schizophrenie gehört zur Gruppe der endogenen, also nicht organisch begründbaren, Psychosen (Möller et al., 2005). Gekennzeichnet durch ein sehr heterogenes Erscheinungsbild, ist sie eine der häufigsten Diagnosen im stationären Bereich der Psychiatrie. Die Entstehung der Erkrankung ist multifaktoriell, wobei trotz langjähriger intensiver Forschung die Ursachen schwer einzugrenzen sind.

Typische Erscheinungsbilder der Schizophrenie sind Wahn, Halluzinationen, formale Denkstörungen, Ich-Störungen, Affektstörungen und psychomotorische Störungen. Nachweisbare körperliche Ursachen fehlen.

2.1.2. Klassifikation und Verlauf

Die verschiedenen Erscheinungsbilder der Schizophrenie sind schon seit langem bekannt, wurden jedoch erstmals 1896 von dem deutschen Psychiater Emil Kraepelin unter dem Begriff „*Dementia praecox*“ zusammengefasst (Kraepelin, 1896). Im Vordergrund stand hierbei die Beschreibung des ungünstigen Verlaufs der Erkrankung, basierend auf einer Fallbeschreibung des französischen Psychiaters Benedict Augustin Morel 1860.

Der schweizer Psychiater Eugen Bleuler bezog sich stärker auf das psychopathologische Querschnittsbild der Erkrankung (Möller et al., 2005). Er wollte vor allem die Spaltung zwischen Gedanken und Gefühlen, den Zerfall der Denkprozesse und den Rückzug von der Realität

Einleitung

beschreiben (Comer, 2001) und stellte folglich 1911 den Begriff „Schizophrenie“ vor.

Kurt Schneider unterschied 1938 zwischen Symptomen ersten Ranges, welche für die Diagnose einer Schizophrenie erforderlich sind (Gedankenlautwerden, interpretierende Stimmen, Gedankenentzug, Wahnwahrnehmung etc.) und Symptomen zweiten Ranges, welche alle anderen Erscheinungen umfassen, die bei einer Schizophrenie vorkommen können (andere Sinnenstäuschungen, Wahneinfälle etc.) (Schneider, 1967).

Ein wichtiger Schritt hin zu einer reliablen Schizophreniediagnostik war die von Wing et al. 1974 entwickelte *Present State Examination (PSE)* zusammen mit dem *EDV- gestützten CATEGO-Algorithmus*, welche sich bei der Diagnosefindung vor allem auf die Symptome ersten Ranges stützen (Wing et al., 1974; Berger, 2009).

Das Konzept der Schizophrenie in den modernen Klassifikationssystemen ICD-10 und DSM-IV basiert auf den oben genannten Wurzeln. Die *International Classification of Diseases, Tenth Edition* (ICD-10) der Weltgesundheitsorganisation (WHO) wird vor allem im praktischen Bereich eingesetzt. Das *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV* (DSM-IV) der *American Psychiatric Association* (APA) wird vermehrt in der Forschung eingesetzt, da es striktere und präzisere diagnostische Kriterien voraussetzt.

Das DSM-IV verlangt, dass Symptome für mindestens sechs Monate vorhanden sein müssen. Davon für mindestens einen Monat zwei der folgenden fünf Kriterien (aktive Phase):

Kriterium A1: Wahnideen

Kriterium A2: Halluzinationen

Kriterium A3: Desorganisierte Sprache

Kriterium A4: Grob desorganisiertes oder katatonisches Verhalten

Kriterium A5: Negative Symptome (Willensschwäche, flacher Affekt, Alogie, Anhedonie)

Die übrige Zeit kann entweder aus einer Prodromalphase oder einer Residualphase bestehen. Während dieser Phasen kann es zu sozialem Rückzug, beeinträchtigtem Leistungsvermögen, flachem oder unangemessenem Affekt, vager und umständlicher Sprache, Beeinträchtigung der Hygiene etc. kommen.

Die erste Phase der Schizophrenie wird als prämorbid Phase bezeichnet und zeichnet sich häufig durch Verzögerung motorischer Fähigkeiten im Kindesalter, Aufmerksamkeitsdefizite, schlechte

Einleitung

akademische Leistungen, soziale Isolation und emotionale Distanz aus (Schenkel et al., 2004). Bis zu fünf Jahre vor der ersten Psychose kann die Prodromalphase beginnen, welche sich durch unterschwellige psychotische Symptome, sowie Negativsymptomatik, kognitive Defizite, absinkendes Leistungsniveau und andere Verhaltensänderungen auszeichnet (Tandon et al., 2009). Erst dann beginnt in der Regel die eigentliche akute Phase in der die schizophrenen Symptome in den Vordergrund treten. Die sich häufig anschließende Residualphase ist wieder durch Negativsymptomatik gekennzeichnet, wobei hier unbedingt auf schwere suizidale Krisen zu achten ist. Die Prognose ist besser bei akutem und spätem Krankheitsbeginn, guter prä-morbider und kognitiver Funktion, Nichtvorhandensein von Abhängigkeiten und weiblichem Geschlecht (Tandon et al., 2009).

Tabelle 1: Subtypen in der Schizophrenie nach DSM-IV

Subtypen der Schizophrenie	Charakteristika	Hauptsächliche Symptome
<i>Paranoider Typ</i>	Häufigster Typ; Positivsymptome prägend	Wahn; Halluzinationen (v.a. akustisch)
<i>Desorganisierter Typ</i> (<i>Hebephrener Typ</i>)	Im Jugendalter auftretend; wird oft spät erkannt; Negativsymptome prägend	Affektive Störungen (läppische Grundstimmung, leere Heiterkeit, Gleichgültigkeit); formale Denkstörungen; soziale Isolation
<i>Katatoner Typ</i>	Besonders risikoreich (Gefahr einer perniziösen Katatonie mit Stupor und Hyperthermie); selten	Psychomotorische Störungen, die zwischen extremer Hyperkinese und Stupor schwanken können; Befehlsautomatismen; Negativismen; stereotype Haltungen; Wahn; Halluzinationen
<i>Undifferenzierter Typ</i>	Keine Subtypisierung möglich	
<i>Residualer Typ</i>	Häufig im weiteren Verlauf schizophrener Psychosen	Persönlichkeitsveränderung; Antriebsmangel; Affektarmut; sozialer Rückzug; verminderte Mimik und Gestik; Sprachverarmung; verminderte Körperpflege

Einleitung

Generell wird zwischen einer Typ-I-Symptomatik, die sich durch positive Symptome und plötzlichen, intensiven Krankheitsverlauf auszeichnet und einer Typ-II-Symptomatik mit negativen Symptomen und schleichendem Verlauf unterschieden.

Das Auftreten positiver Symptome ist nicht zwingend erforderlich. Nur etwa 80% der Schizophrenen entwickeln Wahnsymptome (Möller et al., 2005).

Um zur Diagnose Schizophrenie zu gelangen müssen ferner eine schizoaffektive Störung, eine affektive Störung mit psychotischen Symptomen, eine organisch bedingte Psychose, Persönlichkeitsstörungen, wie zum Beispiel eine Borderline-Erkrankung und eine autistische Störung ausgeschlossen werden.

Schon Kraepelin hatte drei Subtypen schizophrener Erkrankungen differenziert: den paranoiden, den hebephrenen (desorganisierten) und den katatonen Typ (Kraepelin, 1896). Das DSM-IV unterscheidet heute fünf verschiedene Subtypen (vgl. Tab. 1).

2.1.3. Epidemiologie

Die meisten Experten vermuten, dass es die Erkrankung Schizophrenie schon sehr lange gibt. Uneinigkeit besteht jedoch darüber, ob die Inzidenzrate im An- oder Absteigen ist (Tandon et al., 2008).

Eine Metaanalyse, die 55 Studien aus 33 Ländern zwischen 1965 und 2001 betrachtete, errechnete eine Inzidenzrate von 15,2 pro 100 000 pro Jahr (McGrath et al., 2004). Die Prävalenz beträgt ungefähr 4,56 pro 1000, das Risiko im Laufe des Lebens an Schizophrenie zu erkranken (*Life time risk*) 0,7% (Tandon et al., 2008). Die Prävalenzzahlen unterscheiden sich in den verschiedenen Ethnien und Kulturen kaum (Tsuang et al., 1995).

Eine Metaanalyse über Studien der letzten zwei Jahrzehnte zeigte, dass Männer ein 1,42-fach höheres Lebenszeitrisko haben, an Schizophrenie zu erkranken als Frauen (Aleman et al., 2003). Das Prädilektionsalter liegt zwischen dem 22. und 32. Lebensjahr, wobei das Erkrankungsalter der Männer etwa 3-4 Jahre vor dem der Frauen liegt (Häfner et al., 1999).

Eine überproportionale Häufigkeit besteht in niedrigen sozialen Schichten. Dies wurde meist durch die so genannte *Drift-Hypothese* erklärt, welche besagt, dass Schizophrene im Verlauf ihrer Erkrankung sozial absteigen und in größeren Städten die relative Anonymität und günstigeren

Einleitung

Wohnmöglichkeiten wahrnehmen (Dohrenwend et al., 1992). Es konnte jedoch auch eine Assoziation zwischen erhöhter Inzidenzrate und städtischer Geburt beziehungsweise Kindheit nachgewiesen werden (Mortensen et al., 1999; Tandon et al., 2008). Als Erklärungsansätze hierfür werden schlechtere prä- und perinatale Gesundheit, Armut, Migration und ein Vitamin C- Defizit angenommen (Tandon et al., 2008).

Migration in der ersten und zweiten Generation wird schon lange als Risikofaktor für Schizophrenie gehandelt (Selten, 2007). Ein besonders hohes Risiko besteht für Migranten aus Ländern, in denen die Mehrzahl der Bevölkerung afrikanischen Ursprungs ist. Als beitragende Faktoren hierfür werden unter anderem Rassendiskriminierung, höhere Arbeitslosigkeit und eine schlechtere Wohnsituation angesehen.

Nur 15% der Betroffenen sind in der Lage eine längerfristigen Arbeitsstelle zu behalten und nur ca. 30% leben für einen längeren Zeitraum in einer festen Partnerschaft (Falkai et al., 2006). Ungefähr ein Drittel aller schizophrenen Patienten unternimmt mindestens einen Selbstmordversuch und 5% suizidieren sich (Tandon et al., 2009).

2.1.4. Ätiologie

Die Ätiologie der Schizophrenie ist weitgehend ungeklärt. Es existiert ein so genannter polyätiologischer Ansatz, wobei zwischen Ursache und Auslösung der Erkrankung unterschieden werden muss (Frank, 2007). Als ursächlich für die Erkrankung werden genetische, zerebrale und psychosoziale Faktoren angesehen, welche zu einer erhöhten Vulnerabilität führen. Treten dann bestimmte Stressoren, wie einschneidende Lebensereignisse, psychische Belastung oder Drogenkonsum auf, kommt es zur Schizophrenie (vgl. Abb. 1).

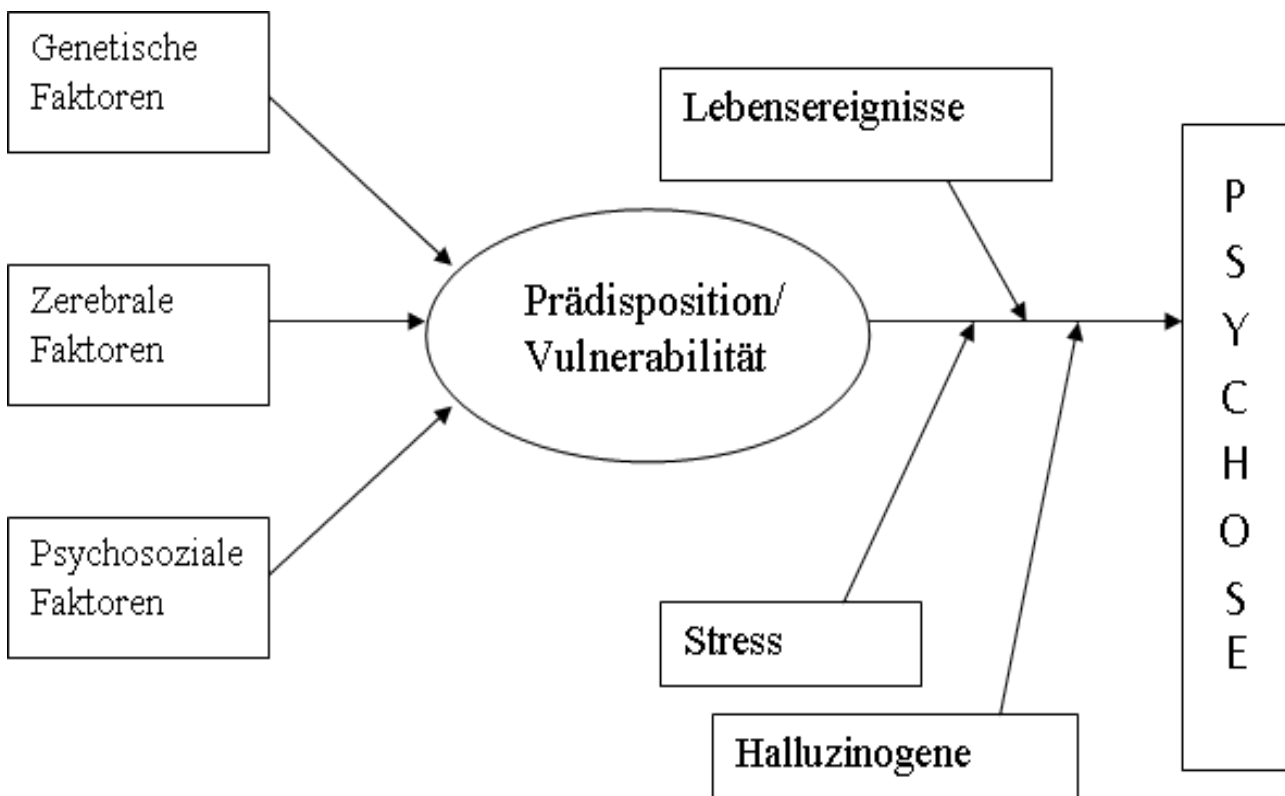


Abbildung 1: Multifaktorielle Pathogenese der Schizophrenie (verändert nach Möller et al., 2005)

2.1.4.1. Genetische Faktoren

Seit langem wird aufgrund von Zwillings-, Adoptions- und Familienuntersuchungen von einer genetischen Veranlagung für Schizophrenie ausgegangen. Adoptionsstudien spielen eine wichtige Rolle, da durch Adoptionen Umwelteinflüsse und genetische Einflüsse getrennt betrachtet werden können. Es konnte gezeigt werden, dass zum einen Kinder schizophrener Eltern, die in eine gesunde Familie adoptiert wurden, ihr Erkrankungsrisiko beibehielten. Zum anderen wurde gezeigt, dass Kinder gesunder biologischer Eltern, deren Adoptiveltern schizophren waren, kein erhöhtes Erkrankungsrisiko hatten (Kendler et al., 1994).

Das Risiko an Schizophrenie zu erkranken steigt exponentiell mit der genetischen Verwandtschaft zu einer von der Krankheit betroffenen Person (Giegling et al., 2008). Es beträgt für Angehörige

Einleitung

ersten Grades oder zweieiige Zwillinge 9-18%, für Verwandte zweiten Grades 3-6%, für eineiige Zwillinge 50-70% und falls beide Elternteile erkrankt sind 40-60% (Tandon et al., 2008). Genetische Faktoren müssen immer im Zusammenhang mit Umweltfaktoren betrachtet werden, da keiner der beiden Risikofaktoren alleine agiert. Gene sind allein oder durch Interaktionen mit Umweltfaktoren für ca. 80% der Anfälligkeit für Schizophrenie verantwortlich (Tandon et al., 2008).

An der genetischen Basis der Schizophrenie sind sehr wahrscheinlich mehrere Gene beteiligt, wobei die genauen Grundlagen und Mechanismen der Vererbung noch immer nicht bekannt sind. Es liegt also kein monogener (Mendelscher) Erbgang vor (Bailer et al., 2002). Vermutlich besteht zudem eine genetische Heterogenität; verschiedene Mutationen an unterschiedlichen Genloci rufen denselben Phänotyp, in diesem Fall die Schizophrenie, hervor (Shi et al., 2008). Die assoziierten Risikovarianten finden sich überwiegend in nicht kodierenden Bereichen (Falkai et al., 2006).

In der Molekulargenetik gibt es zwei Ansätze um mögliche Gene, die im Zusammenhang mit Schizophrenie stehen, zu identifizieren. Bei Kopplungsanalysen werden Stammbäume von Familien mit geeigneten Krankheitsphänotypen nach gemeinsamer Vererbung eines genetischen Markers (Polymorphismus), dessen chromosomale Lokalisation bekannt ist, durchsucht. Da die Schizophrenie eine komplexe genetische Störung ist, kommen hierbei vor allem erkrankte Geschwisterpaare in Frage. Bei diesen sogenannten Kernfamilien wird von einer höheren Homogenität der genetischen Ursachen ausgegangen als bei Großfamilien (Bailer et al., 2002). Bei Assoziationsanalysen wird das überzufällig häufige Vorkommen eines Risikofaktors in einem Patientenkollektiv betrachtet und überprüft, ob für diesen ein signifikanter Unterschied zwischen Fall- und Kontrollgruppe besteht (Porteous, 2008).

Inzwischen gibt es viele Assoziationsstudien zu möglichen Suszeptibilitätsgenen der Schizophrenie. Signifikante Assoziationen konnten zum Beispiel mit den Genen APOE, COMT, DAO, DRD1, DRD2, DRD4, DTNBP1, GABRB2, GRIN2B, HP, IL1B gefunden werden (Allen et al., 2008). Als eines der wichtigsten Kandidatengene wird zur Zeit das *Zinc Finger Protein 804A* Gen (ZNF 804A) angesehen (O'Donovan et al., 2008; Van Winkel et al., 2010). Dieses Gen wird vor allem im sich entwickelnden Hippocampus und heranreifenden Kortex, sowie dem adultem Cerebellum exprimiert (Johnson et al., 2009) und wird mit herabgesetzten kognitiven Fähigkeiten in Verbindung gebracht (Walters et al., 2010).

Einleitung

Eine groß angelegte europäische Assoziationsstudie, untersuchte 314 868 SNPs und verglich diese mit Ergebnissen des *International Schizophrenia Consortium* und der *Molecular Genetics of Schizophrenia study*. Es konnten signifikante Assoziationen verschiedener Marker mit Schizophrenie gefunden werden. Einige Marker befanden sich in dem MHC-Komplex (*major histocompatibility complex*) auf dem Chromosomenabschnitt 6p21.3-22.1. Der MHC-Komplex wird schon seit langem, im Besonderen wegen der immunologischen Komponente der Schizophrenieentstehung, mit einem erhöhten Schizophrenierisiko in Verbindung gebracht. Ein weiterer Marker war in Nähe des Neurogranin-Gens (NRGN) auf Chromosom 11q24.2 lokalisiert, ein anderer im Intron des Transkriptionsfaktors 4 (TCF4) auf Chromosom 18q21.2. NRGN und TCF4 sind an Signalwegen beteiligt, welche für die Entwicklung des Gehirns, das Gedächtnis und die Kognition von Bedeutung sind (Stefansson et al., 2009).

Nach aktueller Sicht der Dinge, gibt es also keinen Hauptgenort, sondern viele verschiedene Kandidatengene, von denen keines unbedingt notwendig oder alleinig verantwortlich für die Entstehung der Schizophrenie ist (Tandon et al., 2008).

2.1.4.2. Neurobiologische Faktoren

Schon Kraepelin vermutete eine neurobiologische Basis für die Schizophrenie, aber die genauen Zusammenhänge sind noch immer unklar.

Metaanalysen verschiedener MRT-Studien (Magnetresonanztomographie-Studien) zeigen, dass das Volumen der grauen und weißen Masse des Gehirns vermindert ist (Steen et al., 2005). Quantitative Hirnsubstanzdefizite finden sich vor allem im Bereich der Frontallappen, der medialen Temporallappen und im Bereich hippocampaler Strukturen (Wright et al., 2000).

In *post-mortem* Studien findet sich eine Reduktion hemmender Interneurone, sowie eine 30%-ige Reduktion von Oligodendroglia besonders frontotemporal, was darauf schließen lässt, dass der neuronale Verschaltungsapparat zwischen den Nervenzellen betroffen ist (Falkai et al., 2006).

In einer Vielzahl von Studien konnte eine Erweiterung der Seitenventrikel, des 3. Ventrikels und der äußeren Liquorräume festgestellt werden (Möller et al., 2005). Volumetrische Normabweichungen sind auch bei Angehörigen ersten Grades nachweisbar, die lebenslang gesund waren. Es kann also geschlossen werden, dass neurobiologische Korrelate der Schizophrenie keine

Einleitung

hinreichende Voraussetzung für das Auftreten einer Psychose sind (Falkai et al., 2006).

Mittels funktioneller Bildgebung (PET- und SPECT-Technik) konnte eine verminderte Durchblutung beziehungsweise ein Hypometabolismus im Bereich des dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) nachgewiesen werden, die so genannte Hypofrontalität (Möller et al., 2005). Eine Metaanalyse, die 12 funktionelle MRI Studien verglich, die den n-Back-Test verwendeten, fand außer der erwähnten Hypofrontalität eine erhöhte Aktivität des Gyrus cinguli, Pars anterior und des linken Polus frontalis (Glahn et al., 2005).

Schizophrene Patienten zeigen häufig eine Veränderung psychophysiologischer Reaktionsmuster. Unter *Prepulse Inhibition* (PPI) versteht man ein Phänomen, bei dem ein schwacher Reiz die Amplitude eines folgenden Reizes vermindert. Bei Patienten mit Schizophrenie ist dieses Phänomen verringert (Braff et al., 2001).

Eine Abnormalität zeigte sich zum Beispiel bei den P50-Amplituden. Wenn zwei auditorische Reize mit kurzem Abstand aufeinander folgen, lösen beide etwa 50ms nach dem Reiz eine positive Komponente im ereigniskorrelierten Potenzial (EKP) aus, wobei die zweite signifikant verringert ist. Diese P50-Suppression weist bei Schizophrenen robuste Defizite (Effektgröße: 1,28) auf (de Wilde et al., 2007). Auch die P300-Amplitude sowie Latenz ist, im Besonderen nach auditiven Reizen, bei Schizophrenen vermindert (Jeon et al., 2003). Am deutlichsten war dies beim Paranoiden Subtyp zu erkennen.

Eine Metaanalyse (Chouinard et al., 2004) zeigte, dass bei Schizophrenen, welche noch nie mit Neuroleptika behandelt worden waren, die Aufwachzeit verlängert war und die Schlafphase 2 reduziert war. Alle anderen Veränderungen des Schlafes waren auf vorherige Einnahme von Neuroleptika zurückzuführen.

Auch bei Sakkaden und Antisakkaden, das heißt schnellen Augenfolgebewegungen, gibt es Unterschiede zu gesunden Kontrollprobanden (Hong et al., 2005; Levy et al., 2004).

2.1.4.3. Psychosoziale Faktoren

Verschiedene prä-/peri-/und postnatale Umweltfaktoren wurden als Risikofaktoren für die Entwicklung einer Schizophrenie untersucht.

Einleitung

Die Beobachtung, dass überdurchschnittlich viele Patienten mit Schizophrenie in den späten Winter- und frühen Frühlingsmonaten geboren wurden, führte zu der Überlegung, ob möglicherweise eine Virusinfektion der Mutter mit einer Entwicklungsstörung neuronaler Strukturen des fetalen Gehirns zusammenhängt (Mortensen et al., 1999; Torrey et al., 1997). Tatsächlich konnten Assoziationen zwischen einer maternalen Influenzainfektion während des 2. Trimesters (Izumoto et al., 1999), sowie einer maternalen Rötelninfektion (Brown et al., 2001) mit Schizophrenie nachgewiesen werden. Auch Nährstoffmangel der Mutter während des ersten und zweiten Trimesters der Schwangerschaft wurden in Zusammenhang mit einem erhöhten Schizophrenierisiko gebracht (Meyer et al., 2005).

Des Weiteren wurden schwere Ereignisse im Leben der Mutter während des ersten Trimesters, wie zum Beispiel der Tod oder die Krebsdiagnose eines engen Verwandten, mit einem erhöhten Risiko assoziiert, während diese Ereignisse in späteren Trimestern keine Risikoerhöhung zeigten (Khashan et al., 2008).

Auch eine Hypoxie während der Geburt, ein Gestationsalter unter 37 Wochen, eine Präeklampsie oder Sepsis der Mutter während der Schwangerschaft, eine Brutkastenbehandlung oder eine Reanimation des Babys erhöhen das Risiko, eine Schizophrenie zu entwickeln signifikant (Geddes et al., 1999; Byrne et al., 2007).

In der sogenannten *Life-event*-Forschung wird beschrieben, dass lebensverändernde Ereignisse eine schizophrene Psychose auslösen können. Problematisch ist bei dieser Forschung jedoch, dass solche Ereignisse immer nur retrospektiv betrachtet werden können (Docherty, 2009). Auch Drogenkonsum während der Jugend, insbesondere Cannabiskonsum, wurde vielfach mit der Entwicklung einer Schizophrenie in Verbindung gebracht (Semple et al., 2005).

Schizophrene Patienten, die in sogenannten „*High-expressed-emotions*“-Familien leben, haben eine erhöhte Rezidivneigung (Bebbington et al., 1994; King et al., 1999). Diese Familien sind entweder durch eine erhöhte kritische Emotionalität oder überprotektives Verhalten gekennzeichnet.

2.2. Endophänotypen in der Schizophrenie

"Während klassische Phänotypen durch Verhaltensmerkmale oder Krankheitsdiagnosen definiert werden, repräsentieren Endophänotypen zugrunde liegende Hirnfunktionen bzw. ihre krankheitsbedingten Veränderungen." (Zobel und Maier, 2004)

Endophänotypen, auch intermediäre Phänotypen genannt, sind Komponenten auf dem Weg zwischen Genotyp und Phänotyp (vgl. Abb. 2). Sie bilden eine Brücke zwischen den mit der Erkrankung assoziierten Genen und dem in Erscheinung tretenden Krankheitsbild.

Da Endophänotypen ein einfacheres Vererbungsmuster haben und von einer kleineren Zahl von Genen kodiert werden als komplexe Phänotypen, wird davon ausgegangen, dass sie einen näheren Bezug zum Genotyp aufweisen (Zobel et al., 2004; Allen et al., 2009).

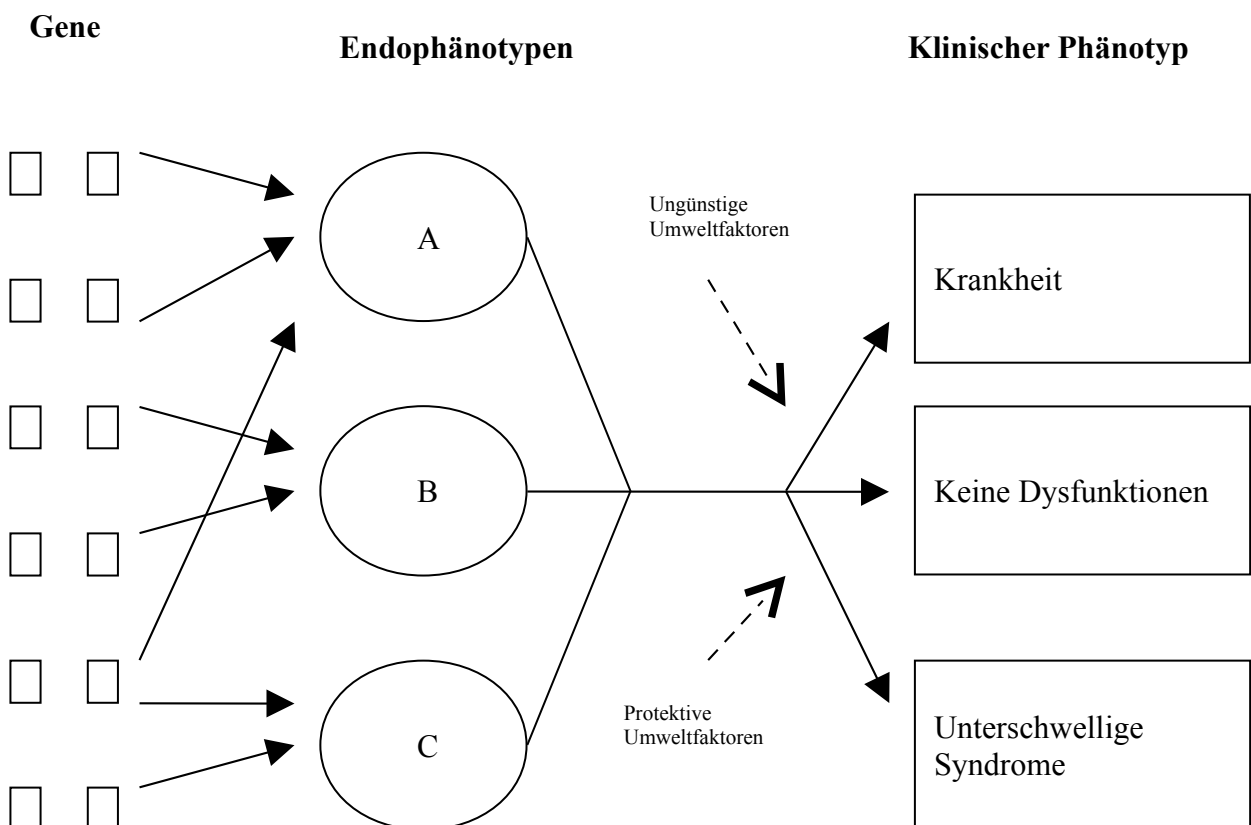


Abbildung 2: Endophänotypenmodel (verändert nach Zobel und Maier, 2004)

Einleitung

Die Schizophrenie ist eine sehr komplexe Krankheit, deren genetische Grundlage noch immer weitgehend unbekannt ist. Verschiedene risikosteigernde Allele bzw. Gene kombinieren ihre Effekte, so dass jeder Betroffene wahrscheinlich mehrere risikosteigernde Genvarianten aufweist, wobei die individuelle Kombination höchstwahrscheinlich stark variiert. Das bedeutet, dass zwei Erkrankte bestenfalls eine teilweise Übereinstimmung in ihren individuellen Risikogenvarianten aufweisen. Außerdem werden diese Risikovarianten von unterschiedlichsten Umweltfaktoren beeinflusst, wodurch die Krankheitsentstehung und -ausprägung völlig unterschiedlich sein kann. Trotz intensiver Forschung, ergab sich nur eine inkonsistente Ergebnislage bei der Suche nach Kandidatengenen (Tandon et al., 2008; Sanders et al., 2008). Assoziations- und Kopplungsuntersuchungen erbrachten durchweg inkonsistente Befunde und auch die überzufällig häufig replizierten Kandidatenregionen sind meist unscharf und schwach ausgeprägt (Zobel et al., 2004). Genvariationen wirken sich in der Regel zuerst auf die Proteinexpression und damit auf die Enzym- und Gewebearchitektur aus und tragen nur indirekt zu Krankheiten bei. Daher werden zunehmend Gene untersucht, die im Zusammenhang mit neuroanatomischen bzw. neurophysiologischen Merkmalen stehen, welche im Rahmen einer Krankheit verändert sind. Bei schizophrenen Patienten treten zahlreiche neurophysiologische Veränderungen auf, welche für die Suche nach endophänotypischen Markern geeignet sind (Wagner, 2004).

Ein weiterer Vorteil der Endophänotypen ist, dass sie nicht nur zusammen mit dem Krankheitsbild vorkommen, sondern auch bei Angehörigen, bei denen die Krankheit nicht zum Ausbruch gekommen ist, in intermediärer Form zu erwarten sind.

Eine Metaanalyse aller Artikel, die in Pubmed über Endophänotypen in der Schizophrenie veröffentlicht wurden und in denen schizophrene Patienten mit ihren Verwandten und/oder gesunden Kontrollprobanden verglichen wurden, zeigte für die zusammengefassten Endophänotypen durchschnittliche abnorme Werte ($>2SD$ vom Durchschnitt) von 39,4% für schizophrene Patienten, 28,1% für Verwandte ersten Grades und 10,2% für Kontrollprobanden (Allen et al., 2009). Es können also auch bei Angehörigen schizophrener Patienten kognitive Beeinträchtigungen festgestellt werden (Sitskoorn et al., 2004; Tandon et al., 2009).

In einer weiteren Metaanalyse über 37 Studien zeigten Angehörige ersten Grades im Vergleich zu Kontrollprobanden Defizite in bestimmten neuropsychologischen Leistungen, wobei die mittlere Effektstärke (0,28-0,54) ungefähr halb so groß war, wie bei den schizophrenen Patienten. Die größten Normabweichungen waren beim verbalen Gedächtnis und exekutiven Aufgaben zu

Einleitung

erkennen (Sitskoorn et al., 2004). Allerdings müssen Endophänotypen nicht bei allen Erkrankten beobachtbar sein und sie können auch zusätzlich mit anderen Erkrankungen assoziiert sein (Zobel et al., 2004).

Nachdem das Konzept 'Endophänotyp' erstmals 1972 von Gottesman und Shields diskutiert worden war, wurden erst 2003 von Gottesman et al., die Voraussetzungen für einen Endophänotyp festgelegt:

1. *Der Endophänotyp ist mit der Krankheit assoziiert.*
2. *Der Endophänotyp wird vererbt.*
3. *Der Endophänotyp ist weitgehend unabhängig vom Krankheitsstadium.*
4. *Der Endophänotyp und die Erkrankung werden in Familien gemeinsam weitergegeben.*
5. *Der bei Erkrankten gefundene Endophänotyp tritt bei nicht erkrankten Familienangehörigen häufiger auf als in der Allgemeinbevölkerung.*

Beispiele für erfolgreiche Endophänotypen sind unter anderem das Long-QT-Syndrom und die Hämochromatose (Gottesman et al., 2003; Zobel et al., 2004). Das Long-QT-Syndrom ist eine Herzrhythmusstörung, welche zu Synkopen, ventrikulären Arrhythmien und plötzlichem Herztod führen kann. Die QT-Verlängerung im EKG wurde als Endophänotyp festgelegt, wodurch die genetische Basis für die Erkrankung gefunden werden konnte (Zobel et al., 2004). Bei der Hämochromatose, einer Eisenspeicherkrankheit, wurde als Endophänotyp die Hämochromatose mit erniedrigtem Eisenserumspiegel verwendet. Hierdurch konnte eine genetische Variante im HLA/A-Komplex als Suszeptibilitätsgen identifiziert werden (Zobel et al., 2004).

2.2.1. Kognitive Endophänotypen

Jene Kinder, die später an Schizophrenie erkranken, haben im Durchschnitt einen niedrigeren Intelligenzquotienten und eine geringere Aufmerksamkeitsfähigkeit/ -spanne als solche Kinder, die nicht daran erkranken (Falkai et al., 2006).

Patienten mit einer Schizophrenie schneiden in zahlreichen neuropsychologischen Testverfahren

Einleitung

schlechter ab, als gesunde Kontrollprobanden (O'Carroll, 2000; Heinrich und Zakzanis, 1998). Bei bis zu 75% der schizophrenen Patienten sind kognitive Beeinträchtigungen feststellbar, wobei diese häufig schon vor dem eigentlichen Krankheitsausbruch bestehen und unabhängig von Medikamenteneinnahme auftreten (O'Carroll, 2000).

Besonders beeinträchtigt und deshalb als Endophänotypen geeignet sind: Aufmerksamkeit, deklaratives Gedächtnis, exekutive Funktionen und Arbeitsgedächtnis (Goldman-Rakic, 1994; Heinrichs und Zakzanis, 1998; Aleman et al., 1999; Snitz und Daum, 2001; Wagner et al., 2004). Fehlende Krankheitseinsicht, vor allem das Ignorieren negativer Symptome, ist mit einem erhöhtem Defizit in exekutiven Funktionen assoziiert (Mohamed, Fleming et al., 1999).

Kognitive Beeinträchtigungen haben zwar eine hohe Prävalenz unter schizophrenen Patienten, wegen der zu geringen Spezifität wurde die Diskussion darüber, ob sie zu einem separaten Diagnosekriterium gemacht werden sollen, jedoch abgebrochen (Keefe et al., 2005; Tandon et al., 2009). Allerdings haben Veränderungen in kognitiven Bereichen durchschnittlich deutlich höhere Effektgrößen, als strukturelle Gehirnabnormalitäten, die durch MRI-Untersuchungen gefunden wurden (Raz und Raz, 1990; Heinrichs und Zakzanis, 1998; Keshavan et al., 2008; Tandon et al., 2009).

Cannon et al. fanden in ihrer Studie (2000), dass prämorbid kognitive Dysfunktionen im Alter von 4 bis 7 Jahren, einen guten Vulnerabilitätsmarker für eine spätere Erkrankung darstellen.

Durch das Ausmaß der kognitiven Beeinträchtigungen können Rückschlüsse auf die Schwere des Verlaufs und den Ausgang der Schizophrenie, sowie die weitere Funktionsfähigkeit der Erkrankten in der Gesellschaft gezogen werden (Bowie et al., 2008; Tandon et al., 2009).

Der Verlauf der kognitiven Funktionseinschränkungen bei der Schizophrenie ist noch nicht vollständig geklärt. Zu Beginn steht die prämorbid Beeinträchtigung der Kognition, welche sich bei Ausbruch der psychotischen Syndrome meist weiter verschlechtert und während der Behandlung mit antipsychotischen Medikamenten wieder leicht verbessert (Bilder et al., 2006; Kremen et al., 2008.; Tandon et al., 2009).

Bowie et al. (2008) untersuchten 222 schizophrene Patienten und führten mit ihnen eine kognitive Testbatterie durch. Durch eine rotierte Faktorenanalyse wurden vier Faktoren bestimmt und nach denjenigen Testkonstrukten benannt, die am höchsten für sie luden. In Tabelle 2 sind nur die hier relevanten Faktoren Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und Aufmerksamkeit/ Arbeits-

Einleitung

gedächtnis aufgelistet. Die Entwicklung und Veränderung sozialer Fähigkeiten bei Schizophrenie können laut Bowie et al. durch Testergebnisse im Bereich Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und Aufmerksamkeit/ Arbeitsgedächtnis vorhergesagt werden. Hierbei korrelieren Aufmerksamkeit/ Arbeitsgedächtnis mit Arbeitskompetenz, wohingegen Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit mit Gemeinschaftsaktivitäten, Arbeits- und Sozialkompetenz korreliert (Bowie et al., 2008).

Tabelle 2: Rotierte Faktorenmatrix für eine Hauptachsenanalyse neuropsychologischer Variablen (Bowie et al., 2008)

Tests	Aufmerksamkeit/ Arbeitsgedächtnis	Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit
DSD Distraction	.750	.305
DSD Nondistraction	.819	.305
Digit Span Forward	.733	.104
Digit Span Backward	.723	.051
Letter Number Sequencing	.505	.324
RAVLT Total Learning	.307	.306
RAVLT Long Delay Recall	.181	.216
RAVLT Recognition Correct	-.046	.077
Trail Making Test Part A	.091	.600
Digit Symbol	.269	.753
Semantic Fluency	.169	.621
Phonological Fluency	.409	.560
WCST Total Errors	.050	.067
Trail Making Test Part B	.235	.487
Constructional Praxis	.273	.308

Einleitung

2.2.1.1. Aufmerksamkeit

Die Veränderung einer grundlegenden neurokognitiven Funktion, der Aufmerksamkeit, ist keine neue Beobachtung bei Schizophrenie (Rodnick und Shakow, 1940; Mohamed et al., 1999; Snitz und Daum, 2001). Einige Autoren bezeichnen die Aufmerksamkeit sogar als grundlegendes kognitives Defizit bei Personen, die an Schizophrenie leiden (Fioravanti et al., 2005). Aspekte der Aufmerksamkeit sind Daueraufmerksamkeit (Vigilanz), Orientierung auf neue Reize, selektive Filterung relevanter gegenüber irrelevanter Informationen und gezielte Aufmerksamkeitsverlagerung von einer Signalquelle auf eine andere.

Spezifische neuroanatomische bzw. neurofunktionelle Korrelate zu Aufmerksamkeitsdefiziten sind nur unzureichend belegt (Snitz und Daum, 2001). Es wird jedoch von Veränderungen im dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) ausgegangen (Seidman et al. 1994; Bonilha et al., 2007).

Auch bei anderen psychischen Erkrankungen ist die Aufmerksamkeit verändert. So fanden sich zum Beispiel Störungen des Aufmerksamkeitshiftings und der Vigilanz vermehrt bei Depressionen (Lautenbacher et al., 2004; Möser et al., 2006).

Bei schizophrenen Patienten konnten Defizite in der Aufmerksamkeit in zahlreichen Tests bestätigt werden. Unter diese Aufmerksamkeitstests fallen der *Stroop Test*, der *Continuous Performance Test*, der *Trail Making Test* und die Zahlenspanne (Heinrichs und Zakzanis, 1998; Snitz und Daum, 2001; Quiñones et al., 2009).

Die 1998 von Heinrichs und Zakzanis veröffentlichte Metaanalyse zur Neurokognition der Schizophrenie berücksichtigte 204 Studien zu verschiedenen kognitiven Funktionen. Der am häufigsten durchgeführte Test zur Überprüfung der Aufmerksamkeit war die Zahlenspanne, mit einer durchschnittlichen Effektgröße von 0.62. Interessant sind die unterschiedlichen Ergebnisse von Teil A und B des *Trail Making Tests*, da sie den Vergleich eines einfachen und eines komplexeren Tests erlauben (Heinrichs und Zakzanis, 1998; vgl. Tab. 3).

Einleitung

Tabelle 3: Ergebnisse der Metaanalyse von Heinrich und Zakzanis (1998) zur Neurokognition der Schizophrenie – Durchschnittliche Effektgrößen (M_d) für Aufmerksamkeitsvariablen

Variable	n_d	M_d	SD_d	O/L%	95% CI
Zahlenspanne	18	0.62	0.51	61.8	0.35-0.96
Continuous Performance	15	1.18	0.49	37.8	0.94-1.50
Stroop	6	1.22	0.63	41.1	0.23-2.11
Trail Making-A	12	0.95	0.32	48.4	0.73-1.16
Trail Making-B	15	1.07	0.52	41.1	0.80-1.33

n_d =Anzahl der Effektstärken, M_d =mittlere Effektstärke, SD_d =Standardabweichung der Effektstärke, O/L%=prozentuale Überschneidung der Testscore-Verteilungen für Patienten und Kontrollen, 95% CI=95% Konfidenzintervall

Auch bei symptomfreien Angehörigen konnten Aufmerksamkeitsdefizite gefunden werden (Cornblatt und Keilp, 1994; Cornblatt et al., 1999; Saoud et al, 2000; Snitz und Daum, 2001; Appels et al., 2003). Unterschieden werden Familienangehörige, die einen weiteren schizophrenen Erkrankungsfall in der Familie haben, so genannte „*more likely carrier*“ (MLC), von solchen, die familiär unbelastet sind, die „*less likely carrier*“ (LLC). Manche Defizite, z.B. der Aufmerksamkeit, können nur bei MLC gezeigt werden, andere, wie Lernstörungen, auch bei LLC. Harris et al. (1996) gehen davon aus, dass Störungen der Aufmerksamkeit die primäre Komponente des neuropsychologischen Defizits seien und dass sich die sekundäre Lernstörung nur bei Familienmitgliedern zeigt, die von der Krankheit betroffen sind.

Sitskoorn et al. veröffentlichten 2004 eine Metaanalyse über 37 Studien zu kognitiven Defiziten bei Angehörigen schizophrener Patienten. Es wurden die neuropsychologischen Leistungen Angehöriger ersten Grades mit denen gesunder Kontrollprobanden verglichen (vgl. Tab. 4). Hierbei zeigten sich, wie auch bei schizophren Erkrankten, Beeinträchtigungen in verschiedenen kognitiven Funktionsbereichen. Die mittleren Effektstärken lagen zwischen 0,28 und 0,54, was etwas weniger als der Hälfte der bei schizophrenen Patienten gefunden Defizite entspricht. Beim *Trail Making*

Einleitung

Test Teil A war die mittlere Effektstärke bei den schizophrenen Patienten 2,5-fach höher als bei den Angehörigen ersten Grades, beim *Trail Making Test* Teil B war sie bei den Patienten doppelt so hoch (vgl. Heinrich und Zakzanis, 1998 und Sitskoorn et al, 2004).

Tabelle 4: Ergebnisse der Metaanalyse von Sitskoorn et al. (2004) zu neurokognitiven Defiziten bei Angehörigen schizophrener Patienten

Test oder Konstrukt	Anzahl Studien (k)	Anzahl Kontrollen (n)	Anzahl Angehörige (n)	Mittlere Effektstärke Md	95% Konfidenzintervall
Verbales Gedächtnis	15	397	600	0.54	0.43-0.66
TMT B	12	608	816	0.51	0.36-0.67
TMT A	10	360	483	0.38	0.23-0.53
Zahlenspanne	10	239	391	0.35	0.19-0.50
Verbale Flüssigkeit	13	373	514	0.35	0.14-0.56
CPT	11	406	545	0.33	0.09-0.57
WMS Visuelle Reproduktion	8	401	747	0.30	0.10-0.50
WCST	19	310	550	0.29	0.14-0.43
Stroop	8	798	891	0.28	0.06-0.50

TMT=Trail Making Test, CPT = Continuous Performance Test, WMS=Wechsler Memory Scale, WCST=Wisconsin Card Sorting Test

Die Therapie von schizophren Erkrankten mit Neuroleptika scheint die Aufmerksamkeit wenig zu beeinflussen, beziehungsweise sie eher zu verbessern (Rund und Borg, 1999; Chen et al., 2001).

Einleitung

2.2.1.2. Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit

Eine weitere kognitive Komponente, die häufig im Zusammenhang mit Schizophrenie betrachtet wird, ist die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit. Sie gilt als eine der wichtigsten kognitiven Defizite bei schizophren Erkrankten (Schatz, 1998; Holthausen et al., 2003). Es wurde die Hypothese aufgestellt, sie sei eine Kernfunktion der Schizophrenie, welche andere kognitive Veränderungen der Erkrankung bestimmt (Ródriguez-Sánchez et al., 2007). Neurobiologisch wurde eine Verminderung der weißen Substanz bei schizophrenen Patienten mit einer langsameren Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit assoziiert (Antanova et al., 2005).

Die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit ist nach Siegfried Lehrl (1990) die Menge an Bits, die ein Lebewesen pro Zeiteinheit mit seinen Sinnesorganen aufnehmen und in seinem Gehirn verarbeiten kann. Sie zeigt sich also in der Schnelligkeit, mit der etwas wahrgenommen, mit Gedächtnisinhalten verglichen und umgewandelt werden kann.

Die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit wird häufig bestimmt, indem die Zeit gemessen wird, mit der Entscheidungen zwischen verschiedenen Alternativen getroffen werden. Von einer 1-Bit-Entscheidung wird gesprochen, wenn die Entscheidung zwischen zwei Möglichkeiten getroffen werden muss und von einer 2-Bit-Entscheidung, wenn die Entscheidung zwischen vier Möglichkeiten getroffen werden muss (Lehrl und Fischer, 1990).

Aufmerksamkeit und Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit sind zwei neurokognitive Domänen, die große Überlappungsbereiche zeigen. Nuechterlein und Dawson (1984) beschrieben die Aufmerksamkeit als ein limitiertes, unspezifisches Mittel, welche spezifischen Verarbeitungsprozessen untergeordnet werden kann. Dies bedeutet, dass bestimmte Tests, je nach Studie, einmal als Aufmerksamkeitstest und einmal als Informationsverarbeitungstest eingesetzt werden.

In zahlreichen Studien wurde zudem eine Korrelation zwischen verlangsamter Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und Gedächtnis beschrieben (Salthouse, 1996).

Die Messung der Reaktionszeit ist eine der wichtigsten Methoden, um die Informationsverarbeitung des Menschen zu untersuchen. Galton beschrieb die Reaktionszeit 1892 als ein grundlegendes Messinstrument für Intelligenz und zeigte damit erstmals die Möglichkeit, das komplizierte Konstrukt der Intelligenz auf eine einfache Variable herunterzufahren (Lehrl und Fischer, 1990). Bei der Messung von Reaktionszeiten wird angenommen, dass aus der Zeit, die für die Bearbeitung

Einleitung

von Aufgaben benötigt wird, auf die zugrunde liegenden kognitiven Informationsverarbeitungsprozesse geschlossen werden kann.

Bei der von Donders 1868 entwickelten Subtraktionsmethode wird die Reaktionszeit zweier Aufgaben gemessen, die sich nur in einem Verarbeitungsprozess unterscheiden. Besteht eine Reaktionszeitdifferenz zwischen den beiden Aufgaben, wird angenommen, dass diese Zeitdifferenz die Dauer des zusätzlichen Verarbeitungsschrittes widerspiegelt (Gauggel, 2008).

In den meisten Studien wird zwischen sensomotorischer Geschwindigkeit und kognitiver Verarbeitungsgeschwindigkeit unterschieden, wobei letztere größere Defizite bei Patienten mit Schizophrenie aufzeigt (Holthausen et al., 2003; Morrens et al., 2007).

Negativsymptomatik, also die Einschränkung des normalen Erlebens, wird häufig mit Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit assoziiert (Bilder et al., 2000; Heidebrand et al., 2004, Rodríguez-Sánchez, 2008). Auch die Fähigkeit der Patienten, sich im sozialen Leben zurechtzufinden, steht im Zusammenhang mit der Fähigkeit, Informationen zu verarbeiten (Ojeda et al., 2008, Bowie et al., 2008). Die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit wird als bestes Messinstrument zur Vorhersage der Autonomie chronisch schizophren erkrankter Personen genannt (Sánchez et al., 2009).

2.3. Glutamathypothese

Die Glutamathypothese geht davon aus, dass eine glutamaterge Unterfunktion ursächlich für die Pathogenese der Schizophrenie ist.

Sie entstand in den 80er Jahren aus der Beobachtung, dass in der cerebrospinalen Flüssigkeit von Patienten mit Schizophrenie weniger Glutamat vorhanden war (Kim et al, 1980).

Zahlreiche weitere Studien konnten seither eine fehlerhafte glutamaterge Erregungsübertragung im präfrontalen Kortex zeigen, welche wahrscheinlich durch Veränderungen in Glutamatrezeptoren verursacht wird (Olney und Farber, 1995; Tsai und Coyle, 2002).

Schon in den 60er Jahren wurde beobachtet, dass das Anästhetikum Phencyclidin (PCP, „*angel dust*“) schizophrenieähnliche Symptome beim Menschen auslösen kann (Luby et al., 1959).

Einleitung

Phencyclidin und dessen Derivat Ketamin binden als nonkompetitive Antagonisten an eine Stelle innerhalb des NMDA-Ionenkanals und verhindern somit den Einstrom von Kationen (Lodge et al., 1982; Javitt und Zukin, 1991; Abi-Saab et al., 1998; Falkai et al., 2006).

Die durch PCP oder Ketamin ausgelöste Positivsymptomatik kann durch Gabe von antipsychotischen Substanzen wieder aufgehoben werden (Kilts, 2001). Andererseits können Rückfälle bei stabilisierten schizophrenen Patienten ausgelöst werden, mit einer Symptomatik, die nicht von der ursprünglichen Erkrankung zu unterscheiden ist (Rosenbaum et al., 1959; Davies und Beech, 1960; Cohen et al., 1962; Stone et al., 2007). Unter Gabe von PCP und Ketamin kann es zusätzlich zur Positivsymptomatik auch zum Auftreten von Negativsymptomen kommen (Malhotra et al., 1997; Lipiska und Weinberger, 2000).

Mittels Hochfeld-MRS wurde herausgefunden, dass der Glutamatspiegel bei Patienten mit Schizophrenie im linken Gyrus cinguli, pars anterior und im Thalamus signifikant höher war als bei Kontrollprobanden (Théberge et al., 2002). Die gleiche Untersuchung zeigte einen Glutamatanstieg im anterioren Gyrus cinguli nach Ketamingabe bei gesunden Kontrollprobanden (Rowland et al., 2005).

2.3.1. Tiermodelle

In Tierversuchen konnte die Wirkung von NMDA-Antagonisten, wie PCP, Ketamin und MK 801, bestätigt werden.

Wiederholte subkutane Injektionen von NMDA-Antagonisten in Ratten verursachten neurodegenerative Veränderungen in deren Kortex, die sich mit kortikalen Veränderungen bei schizophrenen Patienten in Einklang bringen lassen können (Olney und Farber, 1995; Moghaddam et al., 1997; Stone et al., 2007). Ratten unter Medikation mit MK-801 zeigten Veränderungen auf molekularer, zellulärer und funktioneller Ebene, sowie eine erhöhte Expression der NR2B-Untereinheit und der Exon 5 beinhaltenden Spleißvariante im Hippocampus (Rujescu et al., 2006).

Nach längerfristiger Gabe von NMDA-Antagonisten konnte eine Reduktion des Dopamin-Turnovers beobachtet werden (Jentsch et al., 1997). „Long-term PCP“ stellt deshalb ein besonders geeignetes Modell für die schizophrene Dysfunktion des frontalen Kortex dar.

2.3.2. Post-mortem-Befunde

Post-mortem Untersuchungen von Schizophrenen zeigten eine reduzierte Expression von AMPA- und Kainatrezeptoren im Hippocampus und eine erhöhte Anzahl von NMDA-Rezeptoren im Putamen und Kortex (Meador-Woodruff und Healy, 2000; Harrison et al., 2003).

Eine erhöhte Expression metabotroper Glutamaterezeptoren, GRM1a und GRM2/3, konnte im präfrontalen Kortex nachgewiesen werden (Gupta et al., 2005; Ghose et al., 2008).

2.3.3. Kandidatengene in Verbindung mit dem Glutamatsystem

Im Zusammenhang mit der Glutathypothese wurden verschiedene Gene des glutamatergen Systems untersucht.

Das Protein DTNBP1 (Dysbindin) ist Bestandteil des Cytoskeletts und wahrscheinlich auch an der Signaltransduktion von NMDA- und GABA-Rezeptoren beteiligt (Benson et al., 2001). Es spielt außerdem eine Rolle bei kognitiven Prozessen des präfrontalen Kortex (Fallgatter et al., 2010). Innerhalb des Dysbindin Gens, welches auf dem Chromosom 6p22.3 liegt, konnten mehrere mit Schizophrenie assoziierte SNPs identifiziert werden (Straub et al., 2002).

Das Neuroregulin1-Gen (NRG-1) liegt auf Chromosom 8p21, codiert für mehr als 15 Proteine und spielt eine wichtige Rolle bei der Expression und Aktivierung von Neurotransmitter-Rezeptoren. Zahlreiche Studien zeigten eine Assoziation des Gens mit Schizophrenie (Corvin et al., 2004; Norton et al., 2006; Li et al., 2006).

Das Protein G72 aktiviert das Enzym D-Aminosäure-Oxidase (DAAO), welches D-Serin oxidiert und somit die Aktivität des NMDA-Rezeptors herabsetzt. Die Gene G72 und DAAO wurden in verschiedenen Studien mit Schizophrenie in Verbindung gebracht wurde (Chumakov et al., 2002; Schumacher et al., 2004).

Auch das GRIN2B Gen, welches für eine NMDA-Untereinheit kodiert, wurde in Zusammenhang mit Schizophrenie gebracht. Qin et al. konnten für Haplotypen einer chinesischen Population eine Assoziation zu Schizophrenie nachweisen (Qin et al., 2005). Eine Metaanalyse von Li und He fasste signifikante Assoziationen für GRIN2B zusammen (Li und He, 2007).

Eine genetische Variation des metabotropen Glutamaterezeptors GRM3 erhöht laut einer Studie von Egan et al. (2004) das Risiko einer schizophrenen Erkrankung, indem sie Einfluss auf kognitive

Einleitung

Fähigkeiten sowie die glutamaterge Erregungsübertragung im präfrontalen Kortex nimmt. Falkai et al. fassten (2006) zusammen, dass für das GRM3-Gen in 8 Studien eine Assoziation bestätigt werden konnte. Andererseits konnten nicht alle Studien in diesem Zusammenhang eine Assoziation finden (Tochigi et al., 2006).

RGS4 (*Regulator of G protein signaling 4*) ist ein Protein, welches die G-Protein-gekoppelte Erregungsübertragung reguliert, indem es als GTPase aktivierendes Protein wirkt. Unter anderem greift es in die Aktivität von GRM5 (metabotroper Glutamatrezeptor 5) ein. In mehreren Studien wurde es mit Schizophrenie in Verbindung gebracht (Chowdari et al., 2002; Gupta et al., 2005). Andere Studien konnten diesen Zusammenhang jedoch nicht bestätigen (Stuart Gibbons et al., 2008).

Darüber hinaus wurden Gene, welche Glutamat-Transporter (z.B. SLC1A6) kodieren, als mögliche Risikogene der Schizophrenie beschrieben (Deng et al., 2007).

Die obige Auflistung zeigt die zahlreichen möglichen Kandidatengene auf, welche die Glutamathypothese untermauern. Insbesondere sind dies Gene, welche für die glutamatergen Rezeptoren NMDA, GRM3 und GRM5 kodieren oder Gene, welche die Aktivität dieser Rezeptoren herauf- beziehungsweise herabsetzen.

2.4. Glutamatrezeptoren

Die Aminosäure Glutamat, ist der primäre exzitatorische Neurotransmitter im zentralen Nervensystem (Conn und Patel, 1994). Glutamat wird Calcium-abhängig aus präsynaptischen Vesikeln abgegeben, diffundiert über den synaptischen Spalt, bindet an spezifische Glutamatrezeptoren und aktiviert das postsynaptische Neuron (Birnbaumer et al., 1994; Clements, 1996; Diamond und Jahr, 1997; Meldrum, 2000).

Basierend auf ihrem Signalübertragungsweg unterteilt man Glutamatrezeptoren in zwei Hauptgruppen.

Bei der Gruppe der inotropen Glutamatrezeptoren führt die Bindung von Glutamat und dessen Agonisten direkt zur Aktivierung rezeptorassoziierter Ionenkanäle. Sie dienen vor allem der

Einleitung

schnellen exzitatorischen Erregungsleitung (Spooren et al., 2003). Es werden, je nach spezifischem Bindungspartner, Rezeptoren vom NMDA- (N-methyl-D-Aspartat), AMPA- (a-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol propion Säure) und Kainat-Typ unterschieden (Nakanishi, 1992; Ozawa et al., 1998). Die Rezeptoren öffnen jedoch nicht nur Ionenkanäle, sondern interagieren auch mit Proteinen, welche auf die räumliche und funktionelle Organisation der Postsynapse wirken oder an der Erregungsübertragung beteiligt sind. Der AMPA-Rezeptor aktiviert zum Beispiel eine Tyrosinkinase, welche den MAP- Kinase-Weg (*mitogen-activated protein*) aktiviert (Hayashi et al., 1999; Meldrum, 2000).

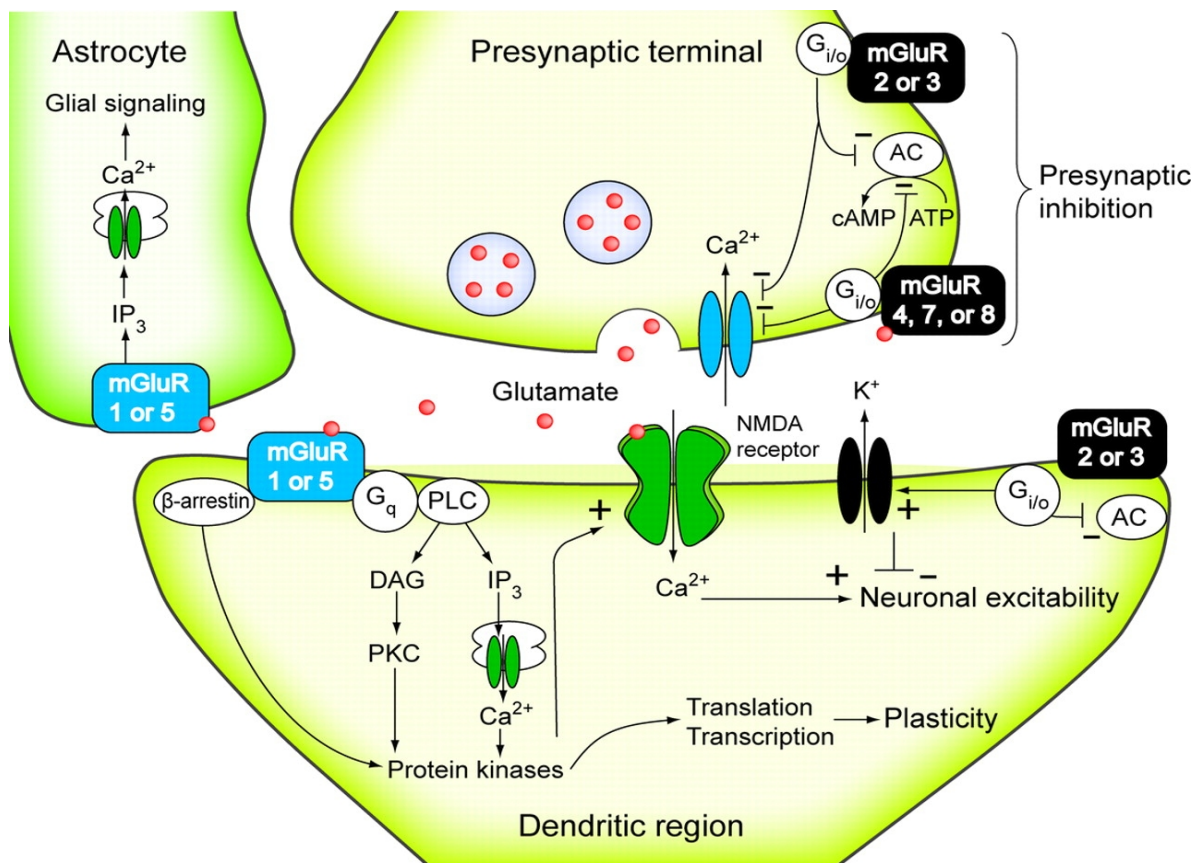


Abbildung 3: Verteilung und Funktion Glutamaterger Rezeptoren (aus Eduardo et al, 2008)

Metabotrope Glutamatrezeptoren sind G-Protein gekoppelt und kommen präsynaptisch, postsynaptisch und auf Gliazellen vor (vgl. Abb. 3). Die weitere Unterteilung erfolgt in drei Gruppen: Gruppe I Rezeptoren (mGlu1, mGlu5) aktivieren die Phospholipase C, wohingegen

Einleitung

Gruppe II (mGlu2, mGlu3) und Gruppe III (mGlu4, mGlu6, mGlu7) Rezeptoren die Aktivität der Adenylatzyklase hemmen (Nakanishi et al., 1998; Fagni et al., 2000). Die metabotropen Glutamatrezeptoren wirken vor allem modulierend auf die synaptischen Wirksamkeit und Freisetzung von Glutamat (Spooren et al., 2003).

Glutamatrezeptoren sind an der Formation neuronaler Netzwerke während der Entwicklung, an Neuroplastizität, sowie Lernen und Gedächtnis beteiligt (Ozawa et al., 1998; Konradi und Heckers, 2003).

Jedoch kann die übermäßig anhaltende Aktivierung von Glutamatrezeptoren, vor allem unter oxidativem Stress, zum neuronalen Zelltod führen (Mattson, 2003; Hazell, 2007; Mattson, 2009). Dieses Phänomen bezeichnet man als Exotoxizität.

2.5. Metabotroper Glutamatrezeptor 5 (GRM5)

Zur ersten Gruppe metabotroper Glutamatrezeptoren zählt der Subtyp 5, auch GRM5 oder mGluR5 abgekürzt.

2.5.1 Aufbau und Funktion G-gekoppelter Rezeptoren

Alle G-gekoppelten Rezeptoren bestehen aus sieben Transmembrandomänen mit einem extrazellulären N-Terminus und einem intrazellulären COOH-Terminus (Meldrum, 2000; vgl. Abb. 4). Heterotrimere G-Proteine setzen sich aus einer α -, β -, und γ -Untereinheit zusammen. Im Moment sind über zwanzig verschiedene $G\alpha$ -Untereinheiten bekannt, die sich in vier Klassen unterteilen lassen: α_s , α_i , $\alpha_{q/11}$ und α_{12} (Offermanns und Schultz, 1994; Bastiani und Mendel, 2006).

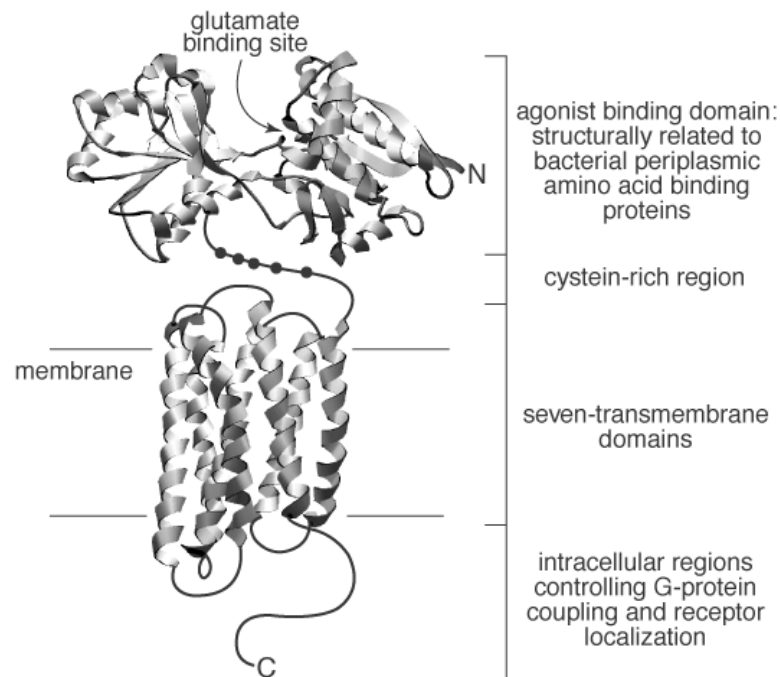


Figure 1. **General structure of metabotropic glutamate receptors.**

*Abbildung 4: Struktureller Aufbau eines metabotropen
Glutamatrezeptors (aus Pin et al., 2009)*

Das G-Protein liegt in inaktiver Form vor, wenn die $G\alpha$ -Untereinheit GDP gebunden hat und infolgedessen mit dem $G\beta\gamma$ -Dimer assoziiert ist. Bei Rezeptoraktivierung wird GDP gegen GTP ausgetauscht, was zu einer Konformationsänderung in der $G\alpha$ -Untereinheit führt. Hierauf dissoziiert das aktivierte G-Protein in die $G\alpha$ -GTP-Untereinheit und die $G\beta\gamma$ -Untereinheit. Das so aktivierte $G\alpha$, kann nun an Effektormoleküle binden. Am Ende der Signalübermittlung steht die Hydrolyse von GTP durch die GTPase der $G\alpha$ -Untereinheit (Ritter, 2005).

2.5.2. Vorkommen des metabotropen Glutamatrezeptors 5

Metabotrope Glutamatrezeptoren des Subtyps 5 sind im zentralen Nervensystem weit verbreitet. Vermehrt kommen diese Rezeptoren im Striatum, Nucleus accumbens, olfaktorischen Tuberkel,

Einleitung

Hippokampus und zerebralen Kortex vor (Kerner et al., 1997; Spooren et al., 2003; Pietraszek et al., 2007).

Elektronenmikroskopische Untersuchungen zeigten die höchste Dichte an GRM5-Rezeptoren in einem perisynaptischen Ring der Postsynapse (Nusser et al., 1994; Luján et al., 1996, 1997; Shigemoto et al., 1997; López-Bendito et al., 2002). Weiterhin wird der GRM5-Rezeptor in präsynaptischen Membranen, Interneuronen, Gliazellen und nukleären Membranen exprimiert (Gereau und Conn, 1995; van den Pol et al. 1995; van Hooft et al., 2000; Croucher et al., 2001; O'Malley et al., 2003; Farr et al., 2004).

2.5.3. Funktionsmechanismus des GRM5-Rezeptors

Die Aktivierung präsynaptischer GRM5-Rezeptors fördert die Glutamatfreisetzung aus der Synapse. Eine Erregung postsynaptischer GRM5-Rezeptoren führt hingegen zu einer Erhöhung der NMDA-Ströme und dadurch zu einer erhöhten neuronalen Erregbarkeit (Paz et al., 2008).

Der metabotrope Glutamatrezeptor 5 aktiviert zunächst die $G_{\alpha q/11}$ - Untereinheit des G-Proteins. Hierdurch wird die Phospholipase C (PLC) stimuliert, welche Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat (PIP₂) zu den sekundären Botenstoffen Inositol-1,4,5-trisphosphat (IP₃) und Diacylglycerol (DAG) hydrolisiert. Der sekundäre Botenstoff IP₃ bindet an den intrazellulären IP₃-Rezeptor, wodurch Kalzium aus dem endoplasmatischen Retikulum ins Zytosol freigesetzt wird (Berridge, 1993). Das fettlösliche DAG aktiviert die Proteinkinase C (PKC) (Sternweis und Smrcka, 1993; Bastiani und Mendel, 2006).

G-gekoppelte Rezeptoren können durch Mutation oder Überexpression auch in Abwesenheit von ihren Agonisten aktiviert werden. Ango et al. (2001) zeigten, dass Homerproteine diese Agonisten-unabhängige Aktivierung von GRM5-Rezeptoren in Neuronen steuern. Homerproteine binden direkt an den intrazellulären Carboxy-Terminus der Rezeptoren. Sie wurden in Zusammenhang mit neuropsychiatrischen Erkrankungen, wie Sucht, Epilepsie, Depression, Angst und Schizophrenie gebracht (Szumlinski et al., 2006).

Homer 1a kann die Bindung von GRM5-Rezeptoren an postsynaptische Effektoren vermindern, wobei es zu keinen größeren Veränderungen in der subzellulären Verteilung der Rezeptoren kommt (Kammermeier et al., 2007).

2.5.4. Aufgaben des GRM5-Rezeptors

Verschiedene Studien zeigen, dass metabotrope Glutamatrezeptoren der Gruppe I (mGluRI) eine wichtige Rolle bei der Differenzierung von Neuronen und der Synapsenbildung während der Entwicklung des Kortex spielen (López-Bendito, 2002).

Die Differenzierung der kortikalen Laminae während der Neurogenese geht mit einer Veränderung der mGluRI-Rezeptoren einher (Furuta und Martin, 1999; Muñoz et al., 1999; López-Bendito, 2002).

Weiterhin verursacht die endogene Aktivierung metabotroper Glutamatrezeptoren neuronale Kalziumschwankungen, welche eine wichtige Rolle bei der Erregungsübertragung und Regulation der Genexpression besitzen (Flint et al., 1999; López-Bendito, 2002). Es wird geschätzt, dass der GRM5-Rezeptor 90% der spontan auftretenden Kalziumschwankungen in unreifen kortikalen Neuronen verursacht (Flint et al., 1999). O'Malley et al. (2003) zeigten ein Vorkommen von GRM5-Rezeptoren in nukleären Membranen von Neuronen. Die Aktivierung dieser nukleären Rezeptoren führte zu einer Veränderung der Kalziumspiegel, was als Hinweis auf eine mögliche Beteiligung an intranukleären Signalwegen gedeutet wurde.

Außerdem ist die, durch metabotrope Glutamatrezeptoren aktivierte, Hydrolyse von Phosphoinositiden im entwickelnden Gehirn stark erhöht (Casabona et al., 1997; López-Bendito, 2002). Hannan et al. (2001) beschrieben die Aktivierung der Phospholipase- beta 1 über GRM5-Rezeptoren als bedeutsam für die koordinierte Entwicklung des Neokortex.

Choi et al. fanden 2009 heraus, dass Glutamatrezeptorgene mit abnehmendem Alter kontinuierlich herunterreguliert werden, wobei das GRM5-Gen die größten Veränderungen in der Expression während der ersten fünf Lebensjahre zeigt.

Vermeidung von Apoptose in Neuronen ist eine weitere wichtige Funktion der metabotropen Glutamatrezeptoren der Gruppe I (Maiese et al., 2000). Das postsynaptische Adapterprotein Homer-1C bindet an die GTPase PIKE-L (Phosphoinositid-3-Kinase Enhancer-L), welche die PI3 Kinase (Phosphoinositid-3-Kinase) aktiviert. Eine Aktivierung metabotroper Glutamatrezeptoren der Gruppe I fördern die Bildung eines mGluRI-Homer-PIKE-L-Komplexes, welcher zur Aktivierung der PI3-Kinase führt und somit die Apoptose von Nervenzellen verhindert (Rong et al., 2003).

2.5.5. Veränderungen der GRM5-Rezeptoren bei Schizophrenie

Es wird von einer Verbindung des glutamatergen Systems, im Besonderen der NMDA-Rezeptoren, mit Schizophrenie ausgegangen. Die Verteilung der GRM5- und NMDA- Rezeptoren im Gehirn stimmt in vielen Regionen überein (Spooren et al., 2003). Metabotrope Glutamatrezeptoren der Gruppe 1 sind in der Lage NMDA-Rezeptoren zu modulieren. Es konnte gezeigt werden, dass die Stimulation von GRM5-Rezeptoren die Funktion der NMDA-Rezeptoren in Regionen, wie dem zerebralen Kortex, dem Striatum und dem Hippocampus, welche mit Schizophrenie in Verbindung gebracht wurden, verstärken (Attucci et al., 2001; Benquet et al., 2002; Mannaioni et al., 2001; Pietraszek et al., 2007). Umgekehrt können NMDA-Rezeptoren die Funktion von GRM5-Rezeptoren regulieren, wobei bei niedrigen NMDA-Konzentrationen die GRM5- Rezeptor-Funktion verstärkt wird und bei hohen NMDA-Konzentrationen die GRM5-Rezeptor- Funktion gehemmt wird (Alagarsamy et al., 1999, 2002; Pietraszek et al., 2007).

Ein Beispiel für diesen Mechanismus bildet das Medikament Acamprosat, welches seit über zwei Jahrzehnten zur Unterstützung der Alkoholentwöhnung bei der Behandlung der Alkoholkrankheit eingesetzt wird (Williams, 2005). Es dämpft die durch Glutamat ausgelöste Übererregbarkeit des Gehirns. Noch ist der vollständige Wirkmechanismus nicht bekannt, präklinische Studien gehen jedoch davon aus, dass Acamprosat die Glutamatabgabe und die Funktion der NMDA-Rezeptoren normalisiert. Vermutlich spielt bei diesem therapeutischen Effekt eine Veränderung der GRM5-abhängigen Glutamatabgabe eine Rolle (De Witte et al., 2005; Paz et al., 2008; Yuri et al., 2008). Acamprosat bindet an NMDA-Rezeptoren und wirkt dort, abhängig von deren Aktivität, als partieller Agonist. Bei niedriger NMDA-Konzentration erhöht Acamprosat die Erregbarkeit der Rezeptoren, bei hoher NMDA-Konzentration vermindert es diese (Pierrefiche et al., 2004).

Eine Hoffnung für die zukünftige Schizophreniebehandlung liegt auf Medikamenten, wie beispielsweise Acamprosat, welche einen partiell agonistischen Effekt auf NMDA-Rezeptoren ausüben. Der Vorteil solcher Medikamente ist, dass die hyperglutamaterge Lage rückgängig gemacht wird, indem die abnormale NMDA-Funktion normalisiert wird, ohne jedoch in die synaptische und extrasynaptische Balance der glutamatergen Erregungsüberleitung einzugreifen (Paz et al., 2008).

Menschen die an Schizophrenie leiden, zeigten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden erhöhte GRM5-mRNA- Level in Pyramidenzellen des Brodmann Areal 11 (Ohnuma et al., 1998;

Einleitung

Devon et al., 2001). Eine andere Studie zeigte hingegen verminderte GRM5-mRNA-Level im parahippocampalen Gyrus (Ohnuma et al., 2000).

Jacobs et al. untersuchten 1970 erstmals eine große schottische Familie mit multiplen psychiatrischen Erkrankungen, bei der eine balancierte Translokation t(1:11) (q43,q21) festgestellt werden konnte. Bei 7 der 29 Mitglieder mit dieser Translokation konnte eine Schizophrenie diagnostiziert werden (Jacobs et al., 1970).

Devon et al. zeigten 1997, dass das GRM5-Gen mehr als 850 kb vom Translokationspunkt t(1:11) entfernt ist. Da sich jedoch nur wenige Gene in dieser Genomregion befinden, gilt das GRM5-Gen als wahrscheinlichstes Kandidatengen für eine ursächliche Beteiligung der psychiatrischen Erkrankungen bei dieser Familie.

Basierend auf diesen Ergebnissen, entschlüsselten Devon et al. 2001 die Intron/Exon-Struktur des GRM5-Gens. Weiterhin führten sie eine Fall-Kontroll-Assoziationsstudie durch, die einen signifikanten Unterschied bei der Verteilung der Allelfrequenzen zwischen schizophrenen Patienten und Kontrollprobanden fand ($p=0,04$). In dieser Studie wurden Mikrosatelliten von 231 schizophrenen Patienten und 421 Kontrollprobanden verglichen. Mikrosatellit G64931 zeigte dabei eine signifikante Assoziation zu Schizophrenie. Er befindet sich auf einem Intron des GRM5-Gens und könnte ein bis jetzt unerkanntes Kontrollelement enthalten, welches beim Spleißen oder der Stabilisierung von mRNA beteiligt ist. Es ist laut Devon et al. allerdings wahrscheinlicher, dass der Mikrosatellit in einem Kopplungsungleichgewicht mit einer ursächlichen Mutation ist (Devon et al., 2001).

Zahlreiche Studien mit Tiermodellen sollten eine Verbindung von GRM5- Rezeptoren mit Schizophrenie zeigen. Elektrophysiologische Studien bei GRM5- Rezeptor- Knockout-Mäusen zeigten Veränderungen der synaptischen Übertragung hippocampaler Neurone, welche möglicherweise mit Defiziten beim räumlichen Lernen und Gedächtnis assoziiert sind (Lu et al., 1997; Devon et al., 2001). Solche GRM5-Knockout-Mäuse zeigten eine Verminderung der NMDA-abhängigen Langzeitpotenzierung (LTP) in der CA1-Region und dem Gyrus dendatus des Hippocampus (Lu et al., 1997).

Für den GRM5-Antagonisten 2-Methyl-6-(Phenylethynyl)-Pyridin konnte außerdem gezeigt werden, dass er eine Verschlechterung des Arbeitsgedächtnisses verursacht (Homayoun et al., 2004; Pietraszek et al., 2007).

Einleitung

An Ratten konnte gezeigt werden, dass der NMDA-Antagonist MK-801 die Feuerungsaktivität des präfrontalen Kortex erhöht und dass MPEP diesen Effekt verstärkt (Homayoun und Moghaddam, 2006, Pietraszek et al., 2007).

Quarta et al. überprüften 2007 die Wirkung von Glutamat auf die Durchführung eines Aufmerksamkeitstests, sowie seine Rolle bei Nikotin-induzierter Aufmerksamkeitssteigerung an 40 Ratten. Nikotin stimuliert glutamaterge Mechanismen und kann kognitive Funktionen fördern.

Eine Gabe des GRM5-Antagonisten MPEP oder des NMDA-Rezeptor-Antagonisten (p)3-(2-Carboxypiperazin-4-Propyl)-1-Propenyl-1-Phosphonic Acid zusammen mit Nikotin führte zu einer allgemeinen Verlangsamung der Leistung, die durch eine Erhöhung von Versäumnisfehlern und Antwortlatenzen, sowie eine verminderte antizipierte Antwort charakterisiert wurde. Dieser Effekt konnte durch Nikotin rückgängig gemacht werden.

Quarta et al. schlossen 2007 aus ihren Ergebnissen, dass eine tonische Aktivierung von GRM5-Rezeptoren zur Regulierung von Aufmerksamkeitsaufgaben beizutragen scheint und dass die Stimulation nikotinerger Rezeptoren Aufmerksamkeitsdefizite rückgängig machen kann, welche durch eine beeinträchtigte Funktion des Glutamatsystems verursacht wurden.

Außerdem konnte gezeigt werden, dass nicht-kompetitive GRM5-Antagonisten die Bewegungsaktivität erhöhen und Stereotypie bei Tieren erzeugen (Sams-Dodd, 1996; Homayoun et al., 2004; Pietraszek et al., 2007). Möglicherweise korrespondieren diese Verhaltensweisen mit der Positivsymptomatik bei Schizophrenie (Sams-Dodd, 1996; Chartoff et al., 2005; Pietraszek et al., 2007).

Die GRM5-Antagonisten MPEP und MTEP verstärkten eine durch MK-801 induzierte Bewegungsaktivität in Mäusen beziehungsweise Ratten (Henry et al., 2002; Kinney et al., 2003; Homayoun et al., 2004; Pietraszek et al., 2004, 2005 und 2007). Allerdings zeigten frühere Studien keine Veränderung dieser Verhaltensweisen bei GRM5-Knockout-Mäusen und auch GRM5-Antagonisten erzeugen weder eine verstärkte Bewegungsaktivität noch induzierten sie Stereotypien in Ratten (Lu et al., 1997; Chiamulera et al., 2001; Henry et al., 2002; Kinney et al., 2003; Homayoun et al., 2004; Pietraszek et al., 2007).

Nicht-kompetitive GRM5-Antagonisten verursachen außerdem Defizite beim sensomotorischen Ausblenden, welche durch die PPI (*Prepulse-Inhibition*) gemessen werden können (Henry et al., 2002; Kinney et al., 2003; Pietraszek et al., 2007). Solche PPI-Defizite konnten auch bei

Einleitung

schizophrenen Patienten (siehe 2.1.4.2.), sowie bei GRM5-Knockout-Mäusen nachgewiesen werden (Brody et al., 2004a, b; Kinney et al., 2003; Pietraszek et al., 2007).

Studien, welche die antipsychotische Wirkung verstärkter GRM5-Funktion testeten, kamen zu unterschiedlichen Ergebnissen (Pietraszek et al., 2007). Der positive Modulator CDPBB konnte die durch Amphetamin hervorgerufene Bewegungsaktivität sowie das PPI-Defizit bei Nagetieren rückgängig machen (Lindsley et al., 2004; Kinney et al., 2005; Pietraszek et al., 2007). Bemerkenswert ist jedoch, dass auch MPEP, die so hervorgerufene Bewegungsaktivität vermindert (McGeehan et al., 2004; Pietraszek et al., 2004 und 2007).

Liu et al. untersuchten 2008 die Wirkung von ADX47273, einem positiven allosterischen Modulator (PAM) von GRM5-Rezeptoren. PAMs des GRM5-Rezeptors verstärken die Wirkung von NMDA-Rezeptoren und werden deshalb als neue Therapieoption für Schizophrenie gehandelt. ADX47273 wurde 2006 von de Paulis et al. als neuer selektiver GRM5-Rezeptor PAM vorgestellt und wurde von Liu et al. in vitro und in vivo getestet.

In einem fluorometrischen Ca^{2+} -Assay menschlicher embryonaler Nierenzellen (HEK 293), welche GRM5-Rezeptoren von Ratten exprimierten, verursachte ADX47273 eine neunfach erhöhte Antwort auf die Glutamatschwellenkonzentration (50nM).

Bei Ratten zeigte eine ADX47273-Gabe im Hippocampus und präfrontalen Kortex eine erhöhte Phosphorylierung der extrazellulär regulierten Kinase (ERK) und des cAMP-abhängigen Reaktionselement-Bindungsproteins (CREB), welche beide kritisch für Glutamat-vermittelte Transduktionsmechanismen sind. Weiterhin verminderte es die extrazellulären Dopaminspiegel im Nucleus accumbens, jedoch nicht im Striatum.

Vermeidungs- und Fluchtverhalten bei Ratten wurde in Shuttle Box Testkammern (MED Associates, St. Albans, VT) geprüft. ADX47273 verminderte dosisabhängig die Vermeidungsantwort und erhöhte das Fluchtverhalten.

An Mäusen wurde Apomorphin-induziertes Klettern getestet, welches durch ADX47273-Gabe vermindert wurde. Die durch Apomorphin-Gabe herbeigeführte Stereotypie und Katalepsie wurde jedoch kaum beeinflusst. Außerdem blockierte ADX47273, die durch Phencyclidin, Apomorphin oder Amphetamin induzierte Bewegungsaktivität. Zudem wurde die Impulsivität im 5-CSRT-Test (*five-choice serial reaction time test*) vermindert und die Wiedererkennung von Objekten in kognitiven Modellen erhöht.

Die Studie von Liu et al. zeigt also einen Einfluss von ADX47273 auf Kognition und psychotische Verhaltensweisen und befürwortet eine weitere Entwicklung zur Behandlung der Schizophrenie.

2.6. Das GRM5-Gen

In den frühen 90er Jahren wurden zwei Spleißvarianten der GRM5-cDNA gefunden (vgl. Abb. 5). Die kürzere Isoform wird als GRM5A bezeichnet, die um 96 Basenpaare längere als GRM5B (Minakami et al., 1993; Minakami et al., 1994). Die beiden Isoformen enthalten jeweils zwischen 1180 und 1212 Aminosäuren.

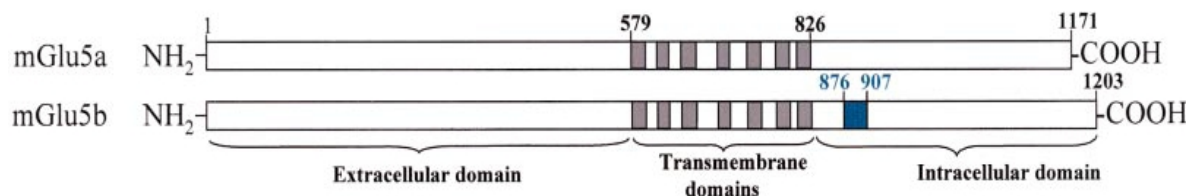


Abbildung 5: Schematische Darstellung der metabotropen Glutamatrezeptoren 5a und 5b bei Ratten (aus Hermans et al., 2001).

Das GRM5-Gen befindet sich beim Menschen auf dem Chromosomenabschnitt 11q14.2 (Acher et al., 2009).

Devon et al. bestimmten 2001 die Intron/Exon Struktur des GRM5-Gens. Das Gen ist mit mindestens 494 415 Basenpaaren sehr groß und umfasst 8 Exons, welche zwischen 127 (Exon 6) und 1738 (Exon 8) Basenpaare lang sind.

2.7. Fragestellung

Die Ätiologie der Schizophrenie ist bis heute noch nicht abschließend geklärt. Gesichert ist jedoch eine starke genetische Komponente. Fall-Kontroll-Studien sind eine sensitive Methode, um auf molekulargenetischer Ebene nach Suzeptibilitätsgenen mit kleinen Effekten bei komplexen Krankheiten wie der Schizophrenie zu suchen.

Einleitung

Veränderungen im glutamatergen System wurden in zahlreichen Studien mit Schizophrenie assoziiert. Der metabotrope Glutamatrezeptor 5 wurde mehrfach auf seine Funktionen bei Synapsenbildung, Neuronendifferenzierung und Erregungsübertragung untersucht. Bei GRM5-Knockout-Mäusen konnten Veränderungen hippocampaler Neurone gefunden werden und bei Menschen mit Schizophrenie wurden erhöhte GRM5-Rezeptor-Level in bestimmten Pyramidenzellen gefunden. Des weiteren wird das GRM5-Gen mit einer Translokation auf Chromosom 11 in Verbindung gebracht, die mit psychiatrischen Erkrankungen wie der Schizophrenie assoziiert ist.

Patienten mit Schizophrenie schneiden in zahlreichen neuropsychologischen Testverfahren schlechter ab als gesunde Kontrollprobanden. Besonders beeinträchtigt sind bei ihnen die Aufmerksamkeit, das deklarative Gedächtnis, exekutive Funktionen und Arbeitsgedächtnis. Die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit gilt als eine der wichtigsten kognitiven Defizite bei schizophrenen Erkrankten. Besonders wichtig ist sie für die Voraussage der Autonomie schizophrener Patienten, sowie für die Schwere der Negativsymptomatik.

Ziel dieser Arbeit war es, mögliche Zusammenhänge zwischen untersuchten Polymorphismen des GRM5-Gens und Schizophrenie zu erfassen. Dazu wurden Allel- und Genotypfrequenzen von über 129 schizophrenen Patienten und über 290 Kontrollprobanden auf ihre Assoziation überprüft. Weiterhin wurden die Polymorphismen auf eine mögliche Assoziation mit Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit überprüft, welche durch die neuropsychologischen Tests *Trail Making Test* Teil A und Teil B, Zahlen-Verbindungs-Test und Aufmerksamkeits- Belastungstest d2 ermittelt wurde.

3 Material und Methoden

3.1. Studienmodalitäten

3.1.1. Art der Studie

Es handelt sich bei dieser Arbeit um eine Fall-Kontroll-Assoziationsstudie.

Zwei SNPs aus dem GRM5-Gen (rs755530 und rs1874946) wurden genotypisiert und in Bezug auf ihre Assoziation zu Schizophrenie und Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit untersucht. Als Messinstrumente der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit dienten der Zahlenverbindungstest (ZVT; Oswald und Roth, 1987), der *Trail Making Test* Teil A (TMT A) und Teil B (TMT B) (*Army Individual Test Battery*, 1944) und der Aufmerksamkeits- Belastungstest d2 (Brickenkamp, 1962). Zunächst wurden die Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollprobanden bezüglich der Häufigkeiten der Allele und Genotypen überprüft. In einem zweiten Schritt wurde dann geprüft, ob Zusammenhänge zwischen Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und den einzelnen SNPs vorliegen (vgl. Abb. 6).

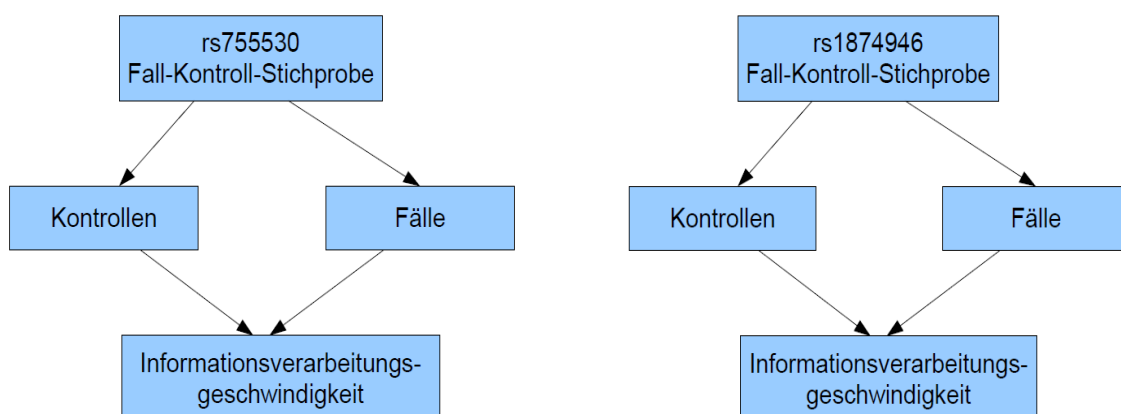


Abbildung 6: Studienmodalitäten

3.1.2. Vorbedingungen der Studiendurchführung

Die Studie wurde mit Zustimmung der lokalen Ethikkommission durchgeführt.

Mittels einer Einverständniserklärung wurden die Teilnehmer über die Zielsetzung der Studie aufgeklärt. Die Teilnahme war freiwillig und die gewonnenen Daten wurden anonymisiert. Mit beiden Teilnehmergruppen wurden neuropsychologische Tests durchgeführt. Außerdem wurde ihnen Blut abgenommen, um genetische Untersuchungen durchzuführen.

3.1.3. Teilnehmer der Studie

3.1.3.1. Kontrollprobanden

Tabelle 5: Gesamtzahl der Kontrollprobanden

Gruppe (Polymorphismus)	Gesamtzahl der Kontrollprobanden	
	Fall-Kontroll-Stichprobe	ZVT, TMT A, TMT B, D2
rs755530	318	292
rs1874946	315	290

Die Kontrollprobanden bildeten die größere Gruppe der Teilnehmer der Studie (vgl. Tab. 5 und 6). Die Rekrutierung erfolgte durch ein mehrstufiges Verfahren. Die per Zufall ausgewählten Probanden aus dem Raum München wurden zunächst angeschrieben und gebeten bei Interesse ein beigelegtes Formular zurückzusenden. Die Probanden sollten deutsch-stämmig bis zur dritten Generation und zwischen 18 und 75 Jahren alt sein. Für die Endophänotypenstudie lag die obere Altersgrenze bei 65 Jahren.

Die weitere Eingrenzung erfolgte mit Hilfe eines standardisierten Telefonscreenings, bei dem die potentiellen Probanden zu Medikamenteneinnahme, Alkohol und Drogen befragt wurden. Weiterhin wurden sie zu psychiatrischen, psychischen und neurologischen Erkrankungen, einschließlich Unfällen mit Kopfverletzungen, sowie Suizidversuchen befragt. Auch Suizide,

Material und Methoden

psychiatrische oder psychische Erkrankungen und Abhängigkeiten aller Blutsverwandten bis dritten Grades wurden notiert.

Gab es keinen Grund zum Ausschluss, wurde den Probanden ein Anamnesebogen zugeschickt. In dieser sogenannten Anamnese I werden unter anderem Fragen zu Alter, Nationalität, Lebensgeschichte, eigenen Erkrankungen und Erkrankungen der Familie behandelt. Außerdem wurde genauer auf mögliche psychiatrische und psychische Erkrankungen, Abhängigkeiten oder Suizidalität eingegangen.

Der nächste Schritt war ein ausführliches Interview mittels SKID I und SKID II (Wittchen et al., 1997). SKID I ist ein halbstrukturiertes klinisches Interview, das zur Diagnose von Achse I-Störungen, das heißt zum Beschreiben der Hauptdiagnose nach den DSM-IV Kriterien, eingesetzt wird. SKID II wird zur Diagnose von Achse-II-Störungen, das heißt Persönlichkeitsstörungen, verwendet. Belastende Lebensereignisse wurden durch das Leipziger Ereignis- und Belastungsinventar (LEBI; Richter und Guthke, 1996) und psychiatrische Diagnosen der Verwandten ersten Grades durch das Family History Assessment Modul (FHAM; Rice et al., 1995) erhoben.

Bei Probanden über 60 Jahren wurde der *Mini-Mental-Status-Test* (MMST; Kessler et al., 1990) durchgeführt. Der Wortschatztest (WST; Schmidt und Metzler, 1992) und der Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene in revidierter Form (HAWIE-R; Tewes, 1994) dienten der Erfassung der allgemeinen Intelligenz. Der *Cut-off-Score* beim MMST lag bei 26 Punkten und bei einem IQ-Gesamtwert von 80 Punkten beim HAWIE-R.

Die Kontrollprobanden wurden aus der Studie ausgeschlossen, falls es Anzeichen für Störungen der Achse I und II, eine psychiatrische Familienanamnese oder relevante neurologische Erkrankungen gab.

3.1.3.2. Patienten

Die Gruppe der Patienten setzte sich aus Personen zwischen 18 und 70 Jahren kaukasischen Ursprungs zusammen. Die Gesamtzahlen der Patientengruppe sind in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6: Gesamtzahl der Patienten

Gruppe (Polymorphismus)	Gesamtzahl der Patienten	
	Fall-Kontroll-Stichprobe	ZVT, TMT A, TMT B, D2
rs755530	138	130
rs1874946	136	129

Die Diagnose einer Schizophrenie erfolgte mit Hilfe des Strukturierten Klinischen Interviews für DSM-IV SKID I (Wittchen et al., 1997). Das DSM-IV verlangt, dass die schizophrenen Symptome seit mindestens sechs Monaten bestehen müssen, wovon mindestens für einen Monat die Symptome der akuten Episode erfüllt sein sollten. Für die Diagnose einer Schizophrenie müssen mindesten zwei der fünf Merkmale Wahnvorstellungen, Halluzinationen, desorganisierte Sprache, grob desorganisiertes oder katatones Verhalten bzw. Negativsymptome, wie flacher Affekt, Alogie oder Antriebshemmung, vorhanden sein. Auszuschließen waren eine schizoaffektive Störung, eine affektive Störung mit psychotischen Merkmalen, eine schizophreniforme, psychotische oder rein wahnhafte Störung. Außerdem durfte die Erkrankung keine Folge von Substanzmissbrauch, Abhängigkeiten, neurologischen, endokrinen und anderweitigen somatischen Erkrankungen sein. Patienten mit florider Hepatitis B und C, HIV und intravenösem Heroinkonsum wurden von der Studie ausgeschlossen. Die familiäre und berufliche Situation, Lebensgeschichte, eigene Erkrankungen, Medikamenteneinnahme, Alkohol- und Drogenkonsum, psychiatrische Behandlung und Therapie, einschließlich eventueller Suizidversuche wurde durch eine standardisierte Anamneseerhebung erfasst.

3.2. Neuropsychologische Testverfahren

3.2.1. Zahlenverbindungstest (ZVT)

Der Zahlenverbindungstest wurde 1987 von Oswald und Roth entwickelt.

Material und Methoden

Er ist unter anderem dafür geeignet milieu-unabhängige, das heißt genetisch beeinflusste, Leistungsunterschiede zu messen und bei hirnorganischen Erkrankungen das Ausmaß von Leistungseinbußen zu dokumentieren. Im Vergleich zu anderen Intelligenztests, wie z.B. dem HAWIE, erwies sich der ZVT als stärker genetisch verankert und weniger milieuabhängig. (Oswald und Roth, 1987).

Für die Durchführung des Zahlenverbindungstest werden nur wenige Materialien benötigt. Er ist ein sehr einfach durchzuführender Test, der in den verschiedensten Situationen durchgeführt werden kann. Außerdem ist der ZVT für eine sehr große Altersgruppe und zwar für Probanden zwischen 8 und 60 Jahren konzipiert. Für Personen höheren Lebensalters (55 bis 96 Jahren) existiert eine spezielle Version (ZVT-G).

Bei der Durchführung des Tests, bearbeiten die Probanden jeweils vier Blätter Papier. Auf jedem Blatt sind Zahlen von 1 bis 50 zufällig verteilt, wobei die nächst höhere Zahl sich immer in unmittelbarer Nachbarschaft befindet. Die Zahlen sollen so rasch wie möglich, ohne den Stift abzusetzen, mit Strichen verbunden werden und zwar in aufsteigender Reihenfolge. Das heißt es soll ein Strich von der eins zur zwei gezogen werden, dann ohne abzusetzen weiter zur drei und so fort. Die Zeit, die zur Bearbeitung einer Blattes benötigt wird, wird vom Versuchsleiter mit einer Stoppuhr gemessen.

Der Test kann auch im Gruppenversuch durchgeführt werden; in dieser Studie wurde jedoch nur der Einzelversuch verwendet.

Aus den vier bearbeiteten Blättern wird dann die durchschnittliche Bearbeitungszeit ermittelt. Die Normwert-Tabellen zeigen zur erreichten durchschnittlichen Zeit die T-, Standard-, C- und IQ-Werte an, sowie den Prozentrang nach Altersgruppen geordnet.

Der normale ZVT ist nur bis 60 Jahre normiert. Für die älteren Probanden wurde der Wert für die 60-Jährigen als Normwert verwendet.

3.2.2. Trail Making Test (TMT)

Der *Trail Making Test* ist ein Test zur Überprüfung der allgemeinen Gehirnfunktion (Reitan, 1955). Er wurde als Teil der *Army Individual Test Battery* (1944) zur Untersuchung von Rekruten in den USA entwickelt. Der Test erfasst visuelles *Scanning*, räumliche Sequenzierung, Arbeitsgedächtnis-, Aufmerksamkeits-, motorische und konzeptuelle Fähigkeiten und ist relativ sensitiv für

Material und Methoden

Hirnschäden (Lezak, 1995).

Höchstwahrscheinlich wird die Fähigkeit, sich mit den Zahlen und Buchstaben auseinanderzusetzen von der linken Hemisphäre getragen. Die rechte Hemisphäre wird zum Scannen der Blätter, das heißt zur räumlichen Anordnung der Zahlen und Buchstaben benötigt. Das adäquate Funktionieren des gesamten Gehirns ist essentiell für die Geschwindigkeit und Effizienz bei der Durchführung des Tests (Reitan, 1992).

Der TMT ist ein international sehr gebräuchliches Screeningverfahren zur allgemeinen Überprüfung von Hirnfunktionsleistungen (Tischler und Petermann, 2010).

Der Test besteht aus zwei Teilen. In Teil A müssen Zahlen von 1 bis 25 in Kreisen, die sich nicht in unmittelbarer Nachbarschaft befinden, mit Strichen möglichst schnell verbunden werden. Hierbei soll der Stift nicht abgesetzt werden.

In Teil B müssen Zahlen von 1 bis 13 und Buchstaben von A bis L so mit Strichen verbunden werden, dass immer abwechselnd eine Zahl und ein Buchstabe verbunden sind und zwar die Zahlen in aufsteigender Reihenfolge und die Buchstaben nach dem Alphabet. Das heißt, es sollen Striche von der 1 zum A, vom A zur 2, von der 2 zum B und so weiter gezogen werden.

Sollte der Proband während der Testausführung einen Fehler machen, muss der Versuchsleiter ihn darauf hinweisen und ihm die Möglichkeit geben diesen zu korrigieren. Das heißt, der Proband soll zum letzten korrekt verbunden Buchstaben oder zur letzten korrekt verbunden Zahl zurück gehen und dann von dort aus den richtigen Verbindungsstrich ziehen. Fehler beeinflussen das Testergebnis nur insofern, dass die Zeit zur Korrektur der Fehler in die Bearbeitungszeit eingeschlossen wird.

Wenn Teil A nach drei und Teil B nach fünf Minuten nicht beendet ist, sollte der Test abgebrochen werden, da eine Differenzierungsfähigkeit oberhalb dieser Zeiten nicht mehr gegeben ist.

Teil A und B werden separat ausgewertet. Die Bewertung erfolgt durch die Anzahl der Sekunden, die für jeden Teil benötigt werden. (Reitan, 1992). Part A erfasst zunächst Visuomotorik und visuelle Verarbeitungsgeschwindigkeit, Part B hingegen vornehmlich Arbeitsgedächtnis, kognitive Flexibilität, exekutive Funktionen und visuell-räumliche Fähigkeiten (Tischler und Petermann, 2010).

3.2.3. Aufmerksamkeits-Belastungs-Test d2

Der Aufmerksamkeits-Belastungs-Test d2 (Brickenkamp, 1962) gehört zur Kategorie der allgemeinen Leistungstests und stellt eine standardisierte Weiterentwicklung der so genannten Durchstreichtests dar. Er wurde im Institut für Sicherheit in Bergbau, Industrie und Verkehr des Technischen Überwachungs-Vereins Essen entwickelt und stützt sich auf die Untersuchungen von Lauer (1955) und Jenkins (1956).

Er misst das Vermögen eines Individuums, sich bestimmten relevanten Reizen selektiv, d.h. unter Abschirmung gegenüber irrelevanten Stimuli, ununterbrochen zuzuwenden und diese schnell und korrekt zu analysieren.

Nach Rützel (1977, S.49) lautet die Definition „Aufmerksamkeit ist Selektion“. In diesem Sinne ist der d2 ein Aufmerksamkeitstest (Brickenkamp, 2001).

Geprüft werden drei Verhaltenskomponenten:

1. das Tempo, d.h. die Menge (Quantität) des bearbeiteten Materials (Antrieb)
2. die Qualität, d.h. die Sorgfalt und Genauigkeit der Bearbeitung, die sich invers aus dem Fehleranteil erschließen lässt (Kontrolle)
3. der zeitliche Verlauf der Leistung, der Rückschlüsse auf Besonderheiten des Arbeitsverhaltens, wie Anfangserregung, Konstanz oder Instabilität, Ermüdung und dergleichen ermöglichen soll

Leistung lässt sich zurückführen auf die individuelle Koordination von Antriebs- und Kontrollfunktionen (Brickenkamp, 2001).

Der Test besteht aus den Buchstaben *d* und *p*, welche in 14 Reihen zu je 47 Zeichen angeordnet sind und oben und/oder unten mit 1 bis 4 Strichen markiert sind. Innerhalb von 20 Sekunden sollen möglichst viele der mit 2 Strichen markierten *d* (*targets*) innerhalb einer Reihe durchgestrichen werden, möglichst ohne dabei *d* mit mehr oder weniger Strichen, beziehungsweise *p* durchzustreichen. Jede Zeile enthält in unregelmäßiger Abfolge 21 oder 22 *targets*. Das Verfahren zählt einerseits die Menge der bearbeiteten Zeichen und andererseits die Qualität dieser Bearbeitung (Anzahl Fehler). Die Durchführung des Tests dauert 4 Minuten und 40 Sekunden.

Für den Test existieren Normwerte ab einem Alter von 9 Jahren bis zu einem Alter von 59 Jahren. Für ältere Probanden wurden die Normwerte der 59-Jährigen verwendet.

Material und Methoden

Die Auswertung erfolgt mittels zweier Schablonen. Die Gesamtzahl (GZ) ist der Kennwert des Bearbeitungstempos. Die Leistungsgüte ergibt sich aus dem Fehlerrohwert (F), der aus den Auslassungsfehlern (F1) und den Verwechslungsfehlern (F2) besteht, die addiert werden und prozentual auf die Leistungsmenge bezogen werden (F%). Der Konzentrationsleistungswert (KL) besteht aus der Summe aller zutreffend durchgestrichenen Zeichen, abzüglich des Fehlerrohwerths.

3.3. Laborverfahren

3.3.1. Auswahl der SNPs

In der vorliegenden Arbeit wurden zwei verschieden SNPs im GRM5-Gen untersucht.

Zunächst wurde ein Basenaustauschpolymorphismus von Cytosin nach Thymin an Stelle 87976352 auf Chromosom 11 untersucht. Das Allel mit der häufigsten Frequenz in der Bevölkerung ist das C-Allel. Der Basenaustauschpolymorphismus findet sich in Intron 4.

Der zweite untersuchte Basenaustauschpolymorphismus ist in Intron 3 lokalisiert. Dieser führt zu einem Austausch von Cytosin nach Thymin an Stelle 87996550 auf Chromosom 11. Die Allele sind in der Bevölkerung gleich verteilt.

3.3.2. DNA-Extraktion

Allen Studienteilnehmern wurde venöses Blut abgenommen. Um die Gerinnung des Blutes zu verhindern, wurden EDTA-Monovetten verwendet. Die Proben wurden kodiert, um Anonymität zu gewährleisten und bei -80°C gelagert.

Die Gewinnung der genomischen DNA erfolgte durch das QIAamp DNA Blood Maxi Kit gemäß des Handbuchs (Firma Qiagen, 2005).

Material und Methoden

Nach Auftauen des EDTA-Blutes auf Raumtemperatur wurden jeweils 5-10ml Blut mit 500µl Proteinase K versetzt, um die Leukozyten zu lysieren und die Nucleinsäuren freizusetzen. Die Beimengung von 12ml Guanidin-HCL haltigem AL-Puffer sorgte für ideale Reaktionsbedingungen für die Proteinase K.

Für eine vollständige Zelllyse wurde die Lösung dann für zwei Minuten auf dem Vortexer durchgemischt und danach für einen maximalen DNA-Ertrag 30 Minuten bei 70°C im Wasserbad unter gleichmäßigem Schütteln inkubiert.

Die Extraktion der DNA aus der Lösung erfolgte durch Bindung an eine Silikamembran. Um der DNA die Hydrathülle zu entziehen und sie so auf das Säulenmaterial zu fällen, wurde die Probe mit 10ml Ethanol (96-100%) versehen und zwei Minuten gevortext. Dann wurde sie auf die Silikamembran gegeben und sukzessive für drei Minuten bei 3000 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert. Die hierbei vorherrschenden Salz- und pH-Bedingungen sorgen dafür, dass die RNA- und DNA- bindenden Proteine ungebunden bleiben.

Zur Entfernung von RNA und Proteinverunreinigungen wurden 5ml eines Guanidin-HCL- haltigen Waschpuffers zugegeben und für eine Minute bei 5000 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert. Um die Guanidiniumsalze zu entfernen, erfolgte die Zugabe von 5ml ethanolhaltigem Waschpulver und eine anschließende 15-minütige Zentrifugation bei 5000 Umdrehungen pro Minute.

Die 5-minütige Inkubation der DNA mit 1,2ml des basischen AE-Puffers (Tris-Puffer, pH>9.0) und anschließende 5-minütige Zentrifugation bei 5000 Umdrehungen pro Minute sorgte für die Elution der DNA von der Silikamembran. Die so gewonnene DNA wurde bei -80°C gelagert und nach Einstellung der Konzentration für die Genotypisierung verwendet.

3.3.3. Bestimmung der DNA-Konzentration

Zur Konzentrationsbestimmung wurde die PicoGreen-Methode verwendet. Das ultrasensitive fluoreszierende Färbemittel PicoGreen ist hochsensitiv und interkaliert nur in doppelsträngiger DNA. Mit dieser Methode können kleinste Mengen an DNA quantifiziert werden, wobei die Intensität der Fluoreszenz direkt von der Menge der DNA abhängt.

Zunächst wurde die DNA Stammlösung (Blut, Zellen, Gewebe) 1: 10 vorverdünnt, um den Messbereich nicht zu übersteigen. Dazu wurden mit dem Roboter (*Janus Auto Mated Workstation*, Perkin Elmer) auf eine *AB gene 96 well plate* je Probe 5µl DNA und 45µl H₂O (bidest.) pipettiert.

Material und Methoden

Dann wurde eine Standard DNA Verdünnungsreihe hergestellt (vgl. Tab. 7). Hierfür wurde die DNA mit bekannter Konzentration (100ng/μl, Clontech) jeweils 1:1 mit H₂O verdünnt, wobei die jeweilige Verdünnung als Ausgangssubstanz für die nächst niedrigere Konzentration diente.

Tabelle 7: Standard-DNA-Verdünnungsreihe

	A	B	C	D	E	F	G	H
conc (ng/μl)	100	50	25	12,5	6,25	3,125	1,5625	0

Die PicoGreen Reagenzien wurden für ca. 60 Minuten bei Raumtemperatur in einem lichtundurchlässigen Behälter aufgetaut. Dann wurde eine Verdünnung von 1:200 PicoGreen mit 1xTE in einem lichtundurchlässigen 50ml Röhrchen erstellt.

Die Vorbereitung der Messplatte erfolgte mit einem Pipettierroboter (Perkin- Elmer). Auf eine Messplatte (*96 well flat bottom plate, black*, Greiner) wurden 50μl H₂O je Vertiefung (*well*) vorgelegt. In die ersten zwei Vertiefungen wurden je 5μl Standard pipettiert (100ng/μl), in die folgenden Vertiefungen wurde die DNA-Verdünnungsreihe (je 5μl) in Duplikaten auf die Messplatte pipettiert. Dann wurden pro Vertiefung 145μl Picogreen- Gemisch pipettiert. Die Messplatte wurde von einem Gripper in das Fluoreszenzmessgerät transportiert.

Die DNA Konzentrationsmessung wurde im Victor³ 1420 *Multilabelcounter* durchgeführt. Zur Bestimmung der Fluoreszenz wurde eine Anregungswelle von 485nm verwendet und die Emission bei 535nm gemessen. Die Messergebnisse wurden an den Computer (Optiplex GX620 Pentium 4 HT, Dell) weitergeleitet, der dann automatisch den Mittelwert aus den Doppelbestimmungen berechnete.

Anhand der ermittelten Konzentrationswerte wurde automatisch das Verhältnis von H₂O zu DNA-Volumen der Ausgangslösung bestimmt, das nötig ist, um eine Arbeitslösungskonzentration von 50ng/μl zu erreichen und die Verdünnung für ein Endvolumen von jeweils 500μl mittels Pipettierroboter durchgeführt.

3.3.4. Genotypisierung

Die Assays für den SNP rs755530 und den SNP rs1874946 wurden mit Hilfe der *Spectro Designer Software* (Firma Sequenom) konzipiert. Dabei wurden die Primer so entworfen, dass sie möglichst nahe an dem zu amplifizierenden SNP liegen.

Die Identifizierung der verschiedenen Genotypen der untersuchten SNPs erfolgte durch Bestimmung der molekularen Massen der Primerextensionsprodukte.

Die Analysen wurden mittels des MassArray MALDI TOF MS (*matrix assisted laser desorption/ionisation time of flight mass spectrometry*) Systems der Firma Sequenom durchgeführt.

3.3.4.1. Polymerase Kettenreaktion (PCR)

Die Polymerase Kettenreaktion ist eine 1983 entwickelte Methode zur Vervielfältigung von DNA. Mittels einer thermostabilen Polymerase kann ein DNA-Segment amplifiziert werden, das zwischen zwei Regionen bekannter Basensequenzen liegt (vgl. Tab. 8). Hierfür benötigt man *Forward*- und *Reverse*-Primer (komplementäre Oligonukleotide) (vgl. Tab. 9), die als Starterkennung für die Polymerase dienen, sowie Desoxynukleotidtriphosphate (dNTPs).

Tabelle 8: zu amplifizierende SNPs

SNP-ID	Gen	Chromosom	Position	Allel	Funktion
rs755530	GRM5	11	87976352	C/T	Intron 4
rs1874946	GRM5	11	87996550	C/T	Intron 3

Material und Methoden

Tabelle 9: Primersequenzen

SNP_ID	Primer	Primersequenz (5' - 3')	Fragmentlänge
rs755530	Primer 1	ACGTTGGATGGCTATAACTAGGCTGTTTGC	133 bp
	Primer 2	ACGTTGGATGTGGCCCTGAGAAAATGCTTG	
	Extend Primer	ATGCTTGTATTTTTTTCCTTCATGG	
rs1874946	Primer 1	ACGTTGGATGTCCAGGAATCTGGAGAAAGC	121 bp
	Primer 2	ACGTTGGATGTTTGGCCAGAGTATGACTAC	
	Extend Primer	ctAGTATGACTACATTTGCACCCTATC	

Um die den SNP flankierenden genomischen Bereich zu amplifizieren, wurde eine initiale Polymerase Kettenreaktion durchgeführt.

Die PCR-Reaktion wurde im 384er-Format in Mikrotitterplatten (Firma Abgene) durchgeführt. Mit Hilfe eines Pipettierroboters (Microlab 4000, Firma Hamilton) wurde in jedes *well* ein PCR-Cocktail gemäß Tabelle 10, sowie 2,5µl der genomischen DNA pipettiert.

Tabelle 10: Reagenzien der initialen PCR

Reagent	Volumen
Nanopure H ₂ O	1850µl
PCR Puffer mit MgCl ₂ (10x)	0,625µl
MgCl ₂ (25mM)	0,325µl
dNTP Mix (25mM)	0,100µl
Primer Mix (jeweils 500nM)	1,000µl
Genomische DNA (5-10ng/µl)	1,000µl
Hotstar Taq (5U/µl)	0,100µl

Material und Methoden

Die PCR in einem Thermocycler (GeneAmp, PCR System 9700, Firma Applied Biosystems) durchgeführt.

1. Initiale Denaturierung: zunächst wurde der Thermocycler für 5 Minuten auf 95°C erhitzt
2. Denaturierung: dann wurden die Proben für 20s auf 95°C gehalten, um die Doppelstränge der DNA zu trennen
3. *Annealing*: die Proben wurden nun für 30s auf 56°C abgekühlt, damit sich die Primer an die Einzelstränge anlagern konnten
4. *Elongation*: die Temperatur wurde für 1min auf 72°C erhöht, damit die Taq-Polymerase die Nukleotide an die Primer anfügen konnte

Schritte 2-4 wurden 45mal wiederholt, um genügend Template für das weitere Vorgehen zu erhalten.

5. Finale Extension: die Proben wurden für 3 Minuten auf 72°C gehalten und dann auf 4°C abgekühlt

Für das weitere Vorgehen wurden die Proben bei dieser Temperatur von 4°C aufbewahrt.

Um nicht mit der iPLEX-Reaktion zu interferieren, wurden die nicht bei der PCR eingebauten Nukleotide mit dem Enzym SAP (*Shrimp Alkaline Phosphatase*) inaktiviert. Hierfür wurden 2µl des SAP Mix (vgl. Tab. 11) zu jeder 5µl PCR-Reaktion hinzugegeben. Danach wurde die Reaktion vorsichtig gemischt und anschließend für 20 Minuten bei 37°C inkubiert. Die Temperatur wurde anschließend für 5 Minuten auf 85°C erhöht, um das Enzym zu inaktivieren. Schließlich wurde die Reaktion wieder auf 4°C abgekühlt.

Tabelle 11: SAP Mix

Reagent	Volumen
Nonopure H ₂ O	1,530µl
10 x SAP Puffer	0,170µl
SAP Enzym (1U/µl)	0,300µl

Material und Methoden

3.3.4.2. iPLEX-Extensionsreaktion

Für diese Reaktion wurde ein weiterer so genannter Extensionsprimer entworfen, der unmittelbar vor dem zu untersuchenden SNP (vgl. Tab. 9) bindet. Jeder Extensionsprimer wurde nur um eine Base verlängert, wodurch kurze DNA-Fragmente unterschiedlicher Masse entstanden.

In jedes *well* wurde ein iPLEX-Mix (vgl. Tab.12) pipettiert.

Tabelle 12: iPLEX-Mix

Reagent	Volumen
Nanopure H ₂ O	0,755µl
10 x iPLEX Puffer	0,200µl
iPLEX Abbruch Mix	0,200µl
Primer Mix (7µM:14µM)	0,800µl
iPLEX Enzym	0,041µl

Die Primerextension wurde erneut in einem Thermocycler durchgeführt:

1. Initiale Denaturierung: der Cycler wurde für 30s auf 94°C gebracht
2. Denaturierung: die Proben wurden für 5s auf 94°C gehalten, um die DNA-Doppelstränge zu trennen
3. *Annealing*: die Proben wurden für 5s auf 52°C abgekühlt, damit sich die Primer an die Einzelstränge anlagern konnten
4. *Elongation*: die Temperatur wurde für 5s auf 80°C erhöht, damit die Taq-Polymerase die Nukleotide an die Primer anfügen konnte

Schritte 3 und 4 wurden 5mal wiederholt. Anschließend folgten 40 Zyklen von Schritt 2 bis 4. Insgesamt wurden also 200 Zyklen durchgeführt.

5. Finale Extension: die Proben wurden drei Minuten bei 72°C gehalten und dann auf 4°C abgekühlt

3.3.4.3. *Aufreinigung der iPLEX-Reaktion*

Um störende Kationen zu entfernen, die eventuell in die MALDI-TOF-Messung interferiert hätten, wurden die Proben anschließend mit einem Inonenaustauschharz (SpectroClean Resin10053, Firma Sequenom) aufbereitet.

3.3.4.4. *MALDI-TOF MS Analyse*

Der nächste Schritt war die Übertragung des Gemischs auf Siliziumchips. Dies geschah mit dem MassARRAY Nanodispenser (Firma Sequenom).

Auf den Chips befindet sich eine 384er Matrix, die aus der organischen Säure 3-Hydroxypicolinsäure (3-HPA) besteht. Um das Analysesystem zu kalibrieren, wurde zu den Proben eine Mischung aus Oligonukleotiden bekannter Masse aufgetragen.

Die Chips wurden durch eine Vakuumschleuse in das Massenspektrometer eingeführt und im Hochvakuum wenige Nanosekunden lang einem intensiven Laserpuls ausgesetzt.

Durch dieses Vorgehen treten die Proben in einfach geladene Molekülionen über, die dann in einem elektrischen Feld beschleunigt werden. Sie erreichen eine feldfreie Beschleunigungsstrecke im Flugrohr und werden dort abhängig vom Masse-/Ladungsverhältnis aufgetrennt. Ionen mit einem hohen Masse-/Ladungsverhältnis wandern langsamer durch das Flugrohr und treffen so später auf dem Detektor auf, als Ionen mit niedrigem Masse-/Ladungsverhältnis.

Die DNA-Fragmente können also anhand ihrer unterschiedlichen Massen mittels der TYPER Analyzer 3.3.0 Software (Firma Sequenom) einem spezifischen Genotyp zugeordnet werden.

3.4. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde mit Hilfe der SPSS 16.0 Software (*Statistical Package for Social Sciences 16.0*, Inc Chicago) durchgeführt.

Material und Methoden

In einem ersten Schritt wurden die Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollprobanden bezüglich der Häufigkeiten der Allele und Genotypen mit dem zweiseitigen χ^2 -Test überprüft.

Mit einer multivarianten Varianzanalyse (MANOVA) wurde anschließend nach Zusammenhängen zwischen Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und den einzelnen SNPs gesucht. Als Covariablen wurden Geschlecht, Schulbildung und Alter einbezogen, sowie zwischen Patienten und Kontrollprobanden unterschieden. Die Genotypen und Allele gingen als unabhängige Variablen (UV), die Leistung in den Tests (ZVT, TMT-A, TMT-B, d2) als abhängige Variablen (AV) in die statistische Berechnung mit ein.

Bei den Tests zur Ermittlung der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit gingen nur die Rohwerte in die Statistiken mit ein, die Normwerte wurden nicht herangezogen.

Für alle statistischen Berechnungen wurde ein Signifikanzniveau von $p \leq 0,05$ zugrunde gelegt. Ein Trend zur Signifikanz wurde ab $p \leq 0,10$ gesehen.

4 Ergebnisse

Im Rahmen dieser Studie erfolgte die Untersuchung zweier intronischer Polymorphismen des GRM5-Gens: SNP rs755530 und SNP rs1874946.

In einem ersten Schritt wurde überprüft, ob es Unterschiede in der Allel- und Genotypenhäufigkeit zwischen der Gruppe der Kontrollprobanden und der Patientengruppe gab. Anschließend wurde untersucht, ob es eine Assoziation der Polymorphismen mit Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit gab. Hierfür wurden vier verschiedene Tests verwendet: der Zahlenverbindungstest (ZVT), der *Trail Making Test* Teil A und Teil B (TMT A und TMT B) und der Aufmerksamkeits-Belastungstest d2.

4.1. Polymorphismus rs755530

4.1.1. Genotypverteilung

In die Fall-Kontroll-Studie wurden insgesamt 456 Personen einbezogen, davon 318 Kontrollprobanden und 138 Patienten.

Der homozygote Genotyp C/C war mit 329 (72,1%) in der Gesamtstichprobe, sowie 232 (73,0%) in der Kontrollprobandengruppe und 97 (70,3%) in der Patientengruppe am häufigsten vertreten (vgl. Tab.13).

Tabelle 13: Darstellung der Genotypisierung des Polymorphismus rs755530

Gruppe	Genotyp C/C n(%)	Genotyp C/T n(%)	Genotyp T/T n(%)	Gesamt n
Kontrollprobanden	232 (73,0)	80 (25,2)	6 (1,9)	318
Patienten	97 (70,3)	37 (26,8)	4 (2,9)	138
Gesamt	329 (72,1)	117 (25,7)	10 (2,2)	456

Ergebnisse

Es konnte kein signifikanter Unterschied in der Genotypverteilung zwischen Patienten- und Kontrollgruppe festgestellt werden ($\chi^2=0,647$, $df=2$, $p=0,724$).

Mit einer multivarianten Varianzanalyse (MANOVA) wurde geprüft, ob Zusammenhänge zwischen Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und SNP rs755530 vorliegen. Als Covariablen wurden Code (Patienten vs. Kontrollprobanden), Geschlecht, Schulbildung und Alter einbezogen.

Die Genotypen und Allele gingen als unabhängige Variablen (UV), die Leistung der verschiedenen Tests als abhängige Variablen (AV) in die Berechnung mit ein.

In diesen Teil der Studie wurden insgesamt 422 Personen mit einbezogen. Davon hatten 302 Personen (71,6%) Genotyp C/C, 110 Personen (26,1%) Genotyp C/T und 10 Personen (2,4%) Genotyp T/T.

In Tabelle 14 werden die verschiedenen Testergebnisse der Gesamtstichprobe für die möglichen Genotypen dargestellt.

Tabelle 14: Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit vs. Genotypen bei SNP rs755530

Tests	Genotypen			F (df=2/408)	P
	Genotyp C/C (n=302) MW (SD)	Genotyp C/T (n=110) MW (SD)	Genotyp T/T (n=10) MW (SD)		
D2 (GZ-F)	382,56 (85,64)	372,91 (79,59)	391,60 (52,90)	0,456	0,634
ZVT (sec)	75,59 (19,98)	76,62 (19,07)	69,18 (19,07)	0,304	0,738
TMT A (sec)	25,88 (8,77)	27,81 (10,13)	21,10 (5,92)	3,309	0,038
TMT B (sec)	69,69 (25,89)	69,14 (27,91)	67,00 (18,22)	0,240	0,787

Ergebnisse

Das Ergebnis des Aufmerksamkeit- Belastungstests d2 (entspricht Gesamtzahl minus Fehleranzahl) zeigt keinen signifikanten Unterschied in der Verteilung der Genotypen ($F=0,456$, $df=2/408$, $p=0,634$).

Ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang konnte bei der Verteilung der Genotypen bei dem Ergebnis des Zahlenverbindungstest (ZVT, in Sekunden) erkannt werden ($F=0,304$, $df=2/408$, $p=0,738$).

Bei Teil A des *Trail Making Tests* (TMT A) konnte ein signifikanter Unterschied in der Verteilung der Genotypen festgestellt werden ($F=3,309$, $df=2/408$, $p=0,038$). Die Träger des Genotypen T/T zeigten hierbei die besten Ergebnisse (vgl. Abb. 7).

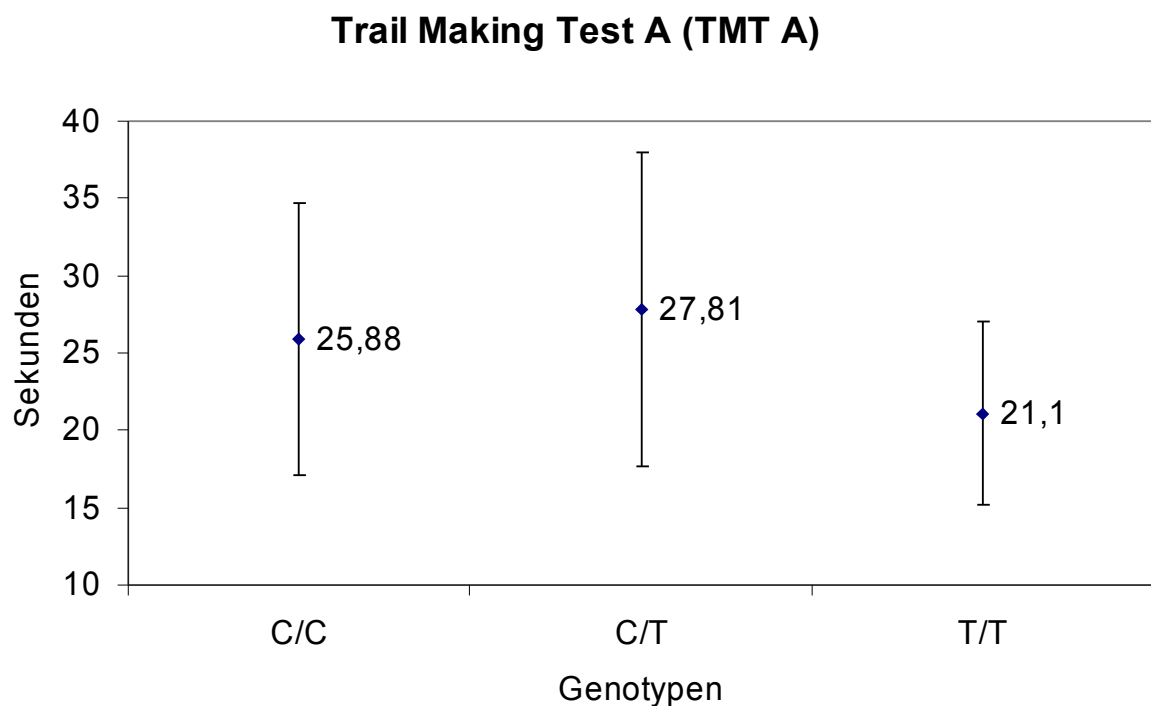


Abbildung 7: TMT A: Sekunden (MW + Standardabweichung) assoziiert mit den Genotypen des SNP rs755530

Ergebnisse

In Teil B des *Trail Making Tests* (TMT B) konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($F=0,240$, $df=2/408$, $p=0,787$).

4.1.2. T-Allelträger

Anschließend wurden Genotyp C/T und Genotyp T/T zusammengelegt. Mittels zweiseitigem χ^2 -Test wurden die T-Allelträger mit den homozygoten C-Allelträgern verglichen (vgl. Tab. 15). Die T-Allelträger sind prozentual über alle Gruppe am geringsten verteilt; zwischen 27,0% in der Kontrollprobandengruppe und 29,7% in der Patientengruppe.

Tabelle 15: T-Allelträger vs. homozygote C-Allelträger bei SNP rs755530

Gruppe	Genotyp C/C n(%)	Genotypen C/T und T/T n(%)	Gesamt n
Kontrollprobanden	232 (73,0)	86 (27,0)	318
Patienten	97 (70,3)	41 (29,7)	138
Gesamt	329 (72,1)	127 (27,9)	456

Es gab keinen signifikanten Unterschied in der Verteilung der T-Allelträger und der homozygoten C-Allelträger zwischen der Kontrollprobanden- und der Patientengruppe ($\chi^2=0,340$, $df=1$, $p=0,560$, $OR=1,140$ ($CI=0,734 - 1,772$)).

Auch bei der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den T-Allelträgern und den homozygoten C-Allelträgern erkannt werden (vgl. Tab. 16).

Ergebnisse

Tabelle 16: Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit bei T-Allelträgern vs. homozygoten C-Allelträgern (SNP rs755530)

Tests	Genotypen		F (df=1/412)	P
	Genotyp C/C (n=302) MW (SD)	Genotypen C/T und T/T (n=120) MW (SD)		
D2 (GZ-F)	382,56 (85,64)	374,47 (77,72)	0,363	0,547
ZVT (sec)	75,59 (19,98)	76,00 (18,94)	0,183	0,669
TMT A (sec)	25,88 (8,77)	27,25 (10,01)	2,706	0,101
TMT B (sec)	69,69 (25,89)	68,96 (27,18)	0,572	0,450

Der Aufmerksamkeits-Belastungstest d2 zeigte keine Assoziation zwischen Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und den T-Allelträgern ($F=0,363$, $df=1/412$, $p=0,547$).

Auch der Zahlenverbindungstest (ZVT) zeigte keine Signifikanz ($F=0,183$, $df=1/412$, $p=0,669$).

Weder bei dem *Trail Making Test* Teil A (TMT A) ($F=2,706$, $df=1/412$, $p=0,101$), noch bei Teil B (TMT B) ($F=0,572$, $df=1/412$, $p=0,450$) konnte ein Zusammenhang zwischen Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und T-Allelträgern vs. homozygoten C-Allelträgern festgestellt werden.

4.1.3. Allelverteilung

Es wurde die Verteilung der Allele C und T betrachtet. Prozentual ist Allel C in allen Stichproben am häufigsten verteilt; 83,7% in der Patientengruppe und 85,5% in der Kontrollprobandengruppe (vgl. Tab.17).

Ergebnisse

Tabelle 17: Allelverteilung bei SNP rs755530

Gruppe	Allel C n(%)	Allel T n(%)	Gesamt n
Kontrollprobanden	544 (85,5)	92 (14,5)	636
Patienten	231 (83,7)	45 (16,3)	276
Gesamt	775 (85,0)	137 (15,0)	912

Es wurde kein signifikanter Unterschied in der Verteilung der Allele C und T zwischen den verschiedenen Stichprobengruppen festgestellt ($\chi^2=0,510$, $df=1$, $p=0,475$, $OR=1,152$ ($CI=0,781-1,699$)).

Bei keinem der Tests zur Überprüfung der Informationsgeschwindigkeit konnte eine Signifikanz bei der Verteilung der Allele C und T festgestellt werden (vgl. Tab. 18).

Tabelle 18: Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit bei Allel C vs. Allel T (SNP rs755530)

Tests	Allele		F (df=1/834)	P
	Allel C (n=714) MW (SD)	Allel T (n=130) MW (SD)		
D2 (GZ-F)	381,07 (84,69)	375,78 (76,08)	0,146	0,703
ZVT (sec)	75,75 (19,82)	75,47 (18,81)	0,327	0,567
TMT A (sec)	26,18 (9,01)	26,78 (9,88)	0,920	0,338
TMT B (sec)	69,61 (26,17)	68,81 (26,55)	0,665	0,415

Beim Abschneiden des d2 (Gesamtzahl minus Fehler) gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen Allel C und Allel T ($F=0,146$, $df=1/834$, $p=0,703$).

Ergebnisse

Auch beim ZVT war kein signifikanter Unterschied zu erkennen ($F=0,327$, $df=1/834$, $p=0,920$).

Ebenso wenig gab es eine Signifikanz beim TMT A ($F=0,920$, $df=1/834$, $p=0,338$) und TMT B ($F=0,665$, $df=1/834$, $p=0,415$).

4.2. Polymorphismus rs1874946

Im nächsten Schritt wurden alle obig durchgeführten Schritte mit dem Polymorphismus rs1874946 wiederholt.

Zunächst wurden mögliche Unterschiede in der Allel- und Genotypenhäufigkeit zwischen der Gruppe der Kontrollprobanden und der Patientengruppe überprüft. Danach wurde mittels MANOVA überprüft ob es eine Assoziation der Polymorphismen mit Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit gibt.

4.2.1. Genotypverteilung

Die Genotypen der Kontrollprobandengruppe, Patientengruppe und Gesamtstichprobengruppe wurden verglichen. Mit 29 Kontrollprobanden (9,2%), 12 Patienten (8,8%) und einer Gesamtstichprobe von 41(9,1%) war Genotyp C/C am wenigsten präsent (vgl. Tab.19).

Tabelle 19: Darstellung der Genotypisierung des Polymorphismus rs1874946

Gruppe	Genotyp C/C n(%)	Genotyp C/T n(%)	Genotyp T/T n(%)	Gesamt n
Kontrollprobanden	29 (9,2)	129 (41,0)	157 (49,8)	315
Patienten	12 (8,8)	60 (44,1)	64 (47,1)	136
Gesamt	41 (9,1)	189 (41,9)	221 (49,0)	451

Ergebnisse

In der Verteilung der Genotypen gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen ($\chi^2=0,392$, $df=2$, $p=0,822$).

Zwischen der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, ermittelt durch die vier oben genannten Tests, konnte keine signifikante Assoziation zu den verschiedenen Genotypen ermittelt werden. In Tabelle 20 ist das Abschneiden der Genotypen C/C, C/T und T/T bei den einzelnen Tests dargestellt.

Tabelle 20: Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit vs. Genotypen bei SNP rs1874946

Tests	Genotypen			F (df=2/405)	P
	Genotyp C/C (n=41) MW (SD)	Genotyp C/T (n=174) MW (SD)	Genotyp T/T (n=204) MW (SD)		
D2 (GZ-F)	378,61 (76,97)	383,33(80,66)	376,55 (86,28)	0,410	0,664
ZVT (sec)	73,93 (21,12)	74,24 (18,55)	77,72 (20,63)	1,438	0,239
TMT A (sec)	26,49 (10,51)	25,75 (8,99)	26,84 (9,23)	0,755	0,471
TMT B (sec)	71,22 (33,57)	67,43 (24,70)	71,30 (26,15)	1,182	0,308

Beim Aufmerksamkeits- Belastungstest d2 konnte keine signifikante Assoziation zwischen Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und der Verteilung der Genotypen erkannt werden ($F=0,410$, $df=2/405$, $p=0,664$).

Auch beim Zahlenverbindungstest (ZVT) gab es keine signifikante Assoziation ($F=1,438$, $df=2/405$, $p=0,239$).

Die Ergebnisse des *Trail Making Tests* Teil A (TMT A) ($F=0,755$, $df=2/405$, $p=0,471$) und Teil B (TMT B) ($F=1,182$, $df=2/405$, $p=0,308$) waren bei den drei Genotypen nicht signifikant verschieden.

Ergebnisse

4.2.2. C-Allelträger

Genotyp C/C und C/T wurden nun zusammengefasst und gegenüber Genotyp T/T betrachtet, um einen möglichen Unterschied zwischen den C-Allelträgern und den homozygoten T-Allelträgern zu erkennen.

Prozentual gesehen war die Verteilung der C-Allelträger und der homozygoten T-Allelträger ausgeglichen (vgl. Tab.21).

Tabelle 21: Verteilung der C-Allelträger vs. den homozygoten T-Allelträgern bei SNP rs1874946

Gruppe	Genotyp C/C und C/T n(%)	Genotyp T/T n(%)	Gesamt n
Kontrollprobanden	158 (50,2)	157 (49,8)	315
Patienten	72 (52,9)	64 (47,1)	136
Gesamt	230(51,0)	221 (49,0)	451

Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Gruppen festgestellt werden ($\chi^2=0,294$, $df=1$, $p=0,587$, $OR=0,895$ ($CI=0,598-1,338$)).

In keinem der Tests zur Überprüfung der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den C-Allelträgern und den homozygoten T-Allelträgern erkannt werden (vgl. Tab. 22).

Ergebnisse

Tabelle 22: Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit bei C-Allelträgern vs. homozygoten T-Allelträgern (SNP rs1874946)

Tests	Genotypen		F (df=1/409)	P
	Genotypen C/C und C/T (n=215) MW (SD)	Genotyp T/T (n=204) MW (SD)		
D2 (GZ-F)	382,43 (79,82)	376,55 (86,28)	0,568	0,451
ZVT (sec)	74,18 (19,01)	77,72 (20,63)	2,596	0,108
TMT A (sec)	25,89 (9,28)	26,84 (9,23)	0,632	0,427
TMT B (sec)	68,15 (26,58)	71,30 (26,15)	0,938	0,333

Der Aufmerksamkeit-Belastungstest d2 zeigte keine signifikante Assoziation zwischen Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und den verschiedenen Allelträgern ($F=0,568$, $df=1/409$, $p=0,451$).

Der ZVT zeigte keine signifikanten Unterschiede in der Verteilung der C-Allelträger und homozygoten T-Allelträger ($F=2,596$, $df=1/409$, $p=0,108$).

Ebenfalls keine Signifikanzen zeigten TMT A ($F=0,632$, $df=1/409$, $p=0,427$) und TMT B ($F=0,938$, $df=1/409$, $p=0,333$).

Ergebnisse

4.2.3. Allelverteilung

Die Allelverteilung des Polymorphismus rs1874946 wird in Tabelle 23 dargestellt. In absoluten Zahlen war Allel C seltener vorhanden; in der Kontrollprobandengruppe 187 mal (29,7%), in der Patientengruppe 84 mal (30,9%) und in der Gesamtstichprobe 271 mal (30,0%).

Tabelle 23: Allelverteilung bei SNP rs1874946

Gruppe	Allel C n(%)	Allel T n(%)	Gesamt n
Kontrollprobanden	187 (29,7)	443 (70,3)	630
Patienten	84 (30,9)	188 (69,1)	272
Gesamt	271 (30,0)	631 (70,0)	902

Bei Verteilung der Allele C und T konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Gruppen festgestellt werden ($\chi^2=0,130$, $df=1$, $p=0,718$, $OR=0,945$ ($CI=0,694-1,287$)).

In Tabelle 24 ist das Abschneiden der Gruppen mit Allel C und Allel T bei den vier Tests gegenübergestellt.

Ergebnisse

Tabelle 24: Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit bei Allel C vs. Allel T (SNP rs1874946)

Tests	Allele		F (df=1/828)	p
	Allel C (n=256) MW (SD)	Allel T (n=258) MW (SD)		
D2(GZ-F)	381,82 (79,23)	378,58 (84,56)	0,265	0,607
ZVT (sec)	74,14 (19,32)	76,68 (20,06)	1,502	0,221
TMT A (sec)	25,99 (9,46)	26,52 (9,16)	0,104	0,747
TMT B (sec)	68, 64 (27,76)	70,15 (25,74)	0,147	0,702

Es konnte keine signifikante Assoziation zwischen der Allelverteilung und Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit erkannt werden.

Keine signifikanten Unterschiede in der Verteilung von Allel C und Allel T waren bei dem Ergebnis des d2 (F=0,265, df=1/828, p=0,607), des ZVT (F=1,502, df=1/828, p=0,221), des TMT A (F=0,104, df=1/828, p=0,747) und TMT B (F=0,147, df=1/828, p=0,702) zu erkennen.

4.3. Zusammenfassung der Ergebnisse

Es wurden zwei intronische Polymorphismen des GRM5-Gens untersucht: SNP rs755530 und SNP rs1874946.

Bei SNP rs755530 konnten keine signifikanten Unterschiede in der Allel- und Genotypenhäufigkeit, sowie keine Unterschiede zwischen T-Allelträgern und homozygoten C-Allelträgern zwischen der Gruppe der Kontrollprobanden und der Patientengruppe erkannt werden.

Ergebnisse

Außerdem konnte keine signifikante Assoziation des Polymorphismus mit Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit bei den Tests ZVT, TMT B und d2 gefunden werden.

Allerdings gab es eine Signifikanz bei der Verteilung der Genotypen beim *Trail Making Test* Teil A (TMT A) ($F=3,309$, $df=2/408$, $p=0,038$). Die Träger des Genotyp T/T zeigten hierbei die besten Ergebnisse.

Bei SNP rs1874946 konnte bei keinem der Tests eine Signifikanz festgestellt werden. Auch die Verteilung der Genotypen und Allele zwischen den verschiedenen Gruppen zeigte keine signifikanten Unterschiede.

5 Diskussion

5.1. Übersicht zu den experimentellen Funden

In dieser Fall-Kontroll-Assoziationstudie wurde die Assoziation der Polymorphismen rs755530 und rs1874946 zu Schizophrenie und Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit untersucht. Beide Polymorphismen beschreiben nicht-funktionelle Nukleotidaustausche von Cytosin nach Thymin. Es wurden zwischen 290 und 318 deutschstämmige Kontrollprobanden und zwischen 129 und 138 kaukasische Patienten in die Studie einbezogen. Die SNPs wurden zunächst mittels iPLEX-Verfahren genotypisiert und anschließend im MALDI-TOF Massenspektrometer analysiert. Die Bestimmung der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit erfolgte mittels des Zahlenverbindungstests (ZVT; Oswald und Roth, 1987), des *Trail Making Tests* Teil A (TMT A) und Teil B (TMT B) (*Army Individual Test Battery*, 1944) und des Aufmerksamkeits- Belastungstests d2 (Brickenkamp, 1962).

Aufgrund der Studienergebnisse lassen sich folgende Aussagen treffen:

Keiner der beiden untersuchten Polymorphismen auf dem GRM5-Gen konnte mit Schizophrenie assoziiert werden.

Für Polymorphismus rs755530 konnte keine signifikante Assoziation mit Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit bei den Tests ZVT, TMT B und d2 gefunden werden. Allerdings gab es eine Signifikanz bei der Verteilung der Genotypen beim *Trail Making Test* Teil A (TMT A).

Der Polymorphismus rs1874946 zeigte in keinem der Tests ein signifikantes Ergebnis.

5.2. Methodische Diskussion

Unterschiedliche klinische Diagnoseverfahren und Einschlusskriterien können sich auf Studienergebnisse auswirken. Zwischen den beiden Diagnosesystemen DSM IV und ICD 10 bestehen beträchtliche Unterschiede in Bezug darauf, wie viele und welche Patienten mit Schizophrenie diagnostiziert werden (Jansson et al., 2002). Ein Patient, der laut DSM IV eine schizophrenieforme Psychose hat, kann unter Umständen nach ICD 10 bereits mit Schizophrenie diagnostiziert werden (Remschmidt, 2011). Somit nehmen Studien, die verschiedene Diagnosesysteme verwenden, eventuell auch ein anderes Patientengut auf. Auch die inkonsequente Anwendung dieser Klassifikationssysteme oder auch anderer Einschlusskriterien können weitere Störfaktoren sein.

Die Patienten der hier vorgestellten Studie wurden mit dem DSM IV Diagnosesystem bewertet, welches aufgrund seiner präzise und streng formulierten Kriterien ein in der psychiatrischen Forschung weit verbreitetes System ist (Giegling et al. 2008) und auf die benötigte Krankheitsdauer einen größeren Wert legt als das Klassifikationssystem ICD 10.

Auch die Wahl der Kontrollprobanden kann für eventuelle Divergenzen von Studienergebnissen entscheidend sein. Unterschiede in Alters- und Geschlechtsverteilung, ethnischer Zugehörigkeit, Verwandtschaftsgrad etc. können hierbei bedeutsam sein. Werden beispielsweise überproportional viele ältere Menschen mit geringerem Bildungsgrad in eine Studie eingeschlossen, kann dies eine Auswirkung auf kognitive Parameter wie Aufmerksamkeit und Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit haben.

Mit dem Alter nimmt die Geschwindigkeit ab, mit der grundlegende kognitive Aufgaben durchgeführt werden können (Glisky et al., 2007). Es wird angenommen, dass mit steigendem Alter die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit abnimmt und dass diese verminderte Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit der Grund für verminderte Leistungen in anderen kognitiven Tests ist (Salthouse, 1996). Allerdings ist die Abnahme der kognitiven Leistungsfähigkeit mit dem Alter vom Individuum abhängig. Während einige Menschen z.B. schon mit sechzig Jahren deutliche Zeichen von kognitiver Leistungsminderung zeigen, erzielen andere z.B. noch mit achtzig Jahren sehr gute Ergebnisse in kognitiven Tests (Glisky et al., 2007).

Zu beachten ist auch, dass demenzielle Prozesse mit dem Alter zunehmen. Zu Beginn solcher Prozesse ist es möglich, dass sie unentdeckt bleiben und die betroffenen Probanden folglich nicht

Diskussion

von der Studie ausgeschlossen werden. Eventuell fallen die daraus resultierenden Testergebnisse dann schlechter aus als für das Alter der Betroffenen üblich.

Deshalb müssen die oben genannten Probleme in die Interpretation der Studienergebnisse einbezogen werden.

Probanden, die Blutsverwandte mit einer psychiatrischen Erkrankung haben, müssen vor der Aufnahme in den Kontrollpool ausgeschlossen werden. Unsere Studie verwendete hierfür das FHAM (*Family History Assessment Modul*). Mittels dieses Moduls werden affektive Syndrome, psychotische Störungen, Missbrauch und Abhängigkeit von psychotropen Substanzen sowie die antisoziale Persönlichkeitsstörung im Familienkreis ermittelt. Litten Angehörige einschließlich dritten Grades an einer solchen Erkrankung, wurden die Probanden aus der Studie ausgeschlossen, da für sie ein erhöhtes Risiko bestand ebenfalls an einer psychiatrischen Störung zu erkranken (Parnas et al., 1993; Tandon et al., 2008; Dean et al., 2010).

Weiterhin kann eine ungenügende Stichprobengröße für variierende Studienergebnisse von Bedeutung sein. Die Teilnehmerzahlen betrugen bei den Kontrollprobanden zwischen 290 und 318 und bei den Patienten zwischen 129 und 138. Damit waren sie beispielsweise geringer als bei Devon et al. 2001, die 231 Patienten mit 421 Kontrollprobanden verglichen.

Die ethnische Studienpopulation kann für differierende Resultate verantwortlich sein. In dieser Studie galt als Einschlusskriterium für den Pool der Kontrollprobanden die deutsche Abstammung. Auch Eltern und Großeltern der Kontrollprobanden mussten deutschstämmig sein. Zudem wurden die Kontrollprobanden vornehmlich im Großraum München rekrutiert. Für das Patientenkollektiv galt die kaukasische Abstammung bis hin zu den Großeltern als Einschlusskriterium.

Während der Evolution des Menschen entstanden verschiedene Haplotypen, wodurch Populationen mit unterschiedlicher Entstehungsgeschichte auch Unterschiede in genetischer Variabilität und Blockstruktur aufweisen können (Freudenberg et al., 2002). Die Variabilität der jüngeren europäischen und asiatischen Populationen ist geringer ausgeprägt, als die der entwicklungsgeschichtlich älteren afrikanischen Populationen (Stephens et al., 2001).

Die in der Einleitung vorgestellte Studie von Devon et al. (2001) wurde bei einer schottischen Population durchgeführt. Denkbar wäre, dass sich das Ergebnis dieser Studie nur auf schottische Populationen beschränkt und somit nicht bei uns replizierbar ist. Jedoch kann davon ausgegangen werden, dass sich die genetische Struktur der schottischen Populationen nicht allzu sehr von der

Diskussion

genetischen Struktur deutscher Populationen unterscheidet, da sich die beiden Länder entwicklungsgeschichtlich recht nahe stehen. Von einer Übereinstimmung der genomischen Strukturen darf dennoch nicht ausgegangen werden.

Das *International HapMap Project* (HapMap 2007) hat das Ziel, die genetischen Variationen in verschiedenen Populationen zu identifizieren und zu katalogisieren. Der Vergleich dieser Daten zeigt die Unterschiede der Allel- und Genotypverteilung in den verschiedenen Ethnizitäten (Tab. 25 und Tab. 26).

Tabelle 25: Die Genotyp- und Allelfrequenzen des SNP rs755530 der untersuchten Patienten- und Kontrollgruppe im Vergleich zu den Daten der International HapMap (2007)

	Genotyp C/C (%)	Genotyp C/T (%)	Genotyp T/T (%)	Allel C (%)	Allel T (%)
Patientengruppe	70,3	26,8	2,9	83,7	16,3
Kontrollgruppe	73,0	25,2	1,9	85,5	14,5
Europäer (Bewohner von Utah, nord- & westeuropäischer Herkunft)	83,0	13,0	3,7	89,8	10,2

Im Vergleich zur europäischen Bevölkerung zeigen sowohl die Genotyp-, als auch die Allelfrequenzen des SNP rs755530 in der Patientengruppe und der Kontrollgruppe eine relativ ähnliche Verteilung (vgl. Tab. 25).

Für SNP rs1874946 zeigen sich relativ ähnliche Verteilungen der Genotyp- und Allelfrequenzen bezogen auf die europäischen Bevölkerung. Allerdings zeigen sich deutliche Unterschiede im Vergleich zu den anderen Ethnizitäten. Hervorzuheben ist im Besonderen die Verteilung der Genotyp- und Allelfrequenzen in der afrikanischen Bevölkerung, die sich am stärksten von der Verteilung der Frequenzen in der Patienten- und Kontrollgruppe unterscheidet (vgl. Tab. 26).

Diskussion

Tabelle 26: Die Genotyp- und Allelfrequenzen des SNP rs1874946 der untersuchten Patienten- und Kontrollgruppe im Vergleich zu den Daten der International HapMap (2007)

	Genotyp C/C (%)	Genotyp C/T (%)	Genotyp T/T (%)	Allel C (%)	Allel T (%)
Patientengruppe	8,8	44,1	47,1	30,9	69,1
Kontrollgruppe	9,2	41,0	49,8	29,7	70,3
Europäer (Bewohner von Utah, nord- & westeuropäischer Herkunft)	11,7	45,0	43,3	34,2	65,8
Han Chinesen (Peking)	25,0	47,7	27,3	48,9	51,1
Japaner (Tokyo)	22,2	48,9	28,9	46,7	53,3
Afrikaner (Nigeria)	75,0	23,3	1,7	86,7	13,3

Die Schizophrenie ist eine heterogene Erkrankung, für die eine multifaktorielle Ätiologie kennzeichnend ist. Es wird angenommen, dass genetische Faktoren bei ca. 80% der Patienten für die Entwicklung einer Schizophrenie prädisponierend sind (Tandon et al., 2008). Allerdings interagieren, wie in der Einleitung erläutert, zahlreiche Umweltfaktoren miteinander und mit den genetischen Prädispositionen. Diese Umweltfaktoren können jedoch in verschiedenen Populationen unterschiedlich ausfallen und komplizieren solch einen Vergleich.

Auch die für die Entstehung der Schizophrenie bedeutsamen Gene sind sehr heterogen. Es wird kaum möglich sein den EINEN Genotyp für einen bestimmten Phänotyp der Erkrankung zu finden. Höchstwahrscheinlich handelt es sich um eine polygene Krankheit, wodurch bei einigen Patienten die einen und bei anderen Patienten teilweise oder vollständig andere Gene für die Krankheitsentstehung verantwortlich sein könnten (Tandon et al., 2008). Momentan gelten unter anderem die Gene ZNF 804A, NRG1, TCF4 APOE, COMT, DAO, DRD1, DRD2, DRD4, DTNBP1, GABRB2, GRIN2B, HP, IL1B als mögliche Suszeptibilitätsgene der Schizophrenie (Allen et al., 2008; Stefansson et al., 2009; Lencz et al., 2010; Van Winkel et al., 2010).

Es ist durchaus möglich, in einigen Studien ein bestimmtes ätiologisch bedeutsames Gen zu entdecken, während dasselbe Gen in anderen Studienpopulationen nicht oder nicht in gleichem Maß an der Krankheitsentstehung beteiligt zu sein scheint. Beispielsweise fand eine Metaanalyse von Shi

Diskussion

et al. (2008) eine signifikante Heterogenität zwischen Asiatischen und Europäischen Populationen für Polymorphismus rs1816072 des GABRB2- Gens ($p=0.0009$), sowie zwischen Fall-Kontroll-Assoziationsstudien und Familien-basierten Assoziationsstudien für Polymorphismus rs16944 in dem Gen IL1B ($p=0.023$).

Die Komplexität der Schizophrenie erschwert die Suche nach Kandidatengenen, weshalb in dieser Studie zusätzlich auf das Konzept der Endophänotypen zurückgegriffen wurde. Endophänotypen haben möglicherweise ein einfacheres Vererbungsmuster und werden eventuell von einer kleineren Zahl von Genen kodiert, als komplexe Phänotypen (Zobel et al., 2004; Allen et al., 2009). Hier wurden die Endophänotypen Aufmerksamkeit und Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit verwendet. Überprüft wurden diese Parameter mit dem Zahlenverbindungstest (ZVT), dem Aufmerksamkeits- Belastungs-Test d2 und dem *Trail Making Test* Teil A und B (TMT A, TMT B).

Polymorphismus rs755530 zeigte ein signifikantes Ergebnis beim *Trail Making Test A*, der vor allem die Visuomotorik und die visuelle Verarbeitungsgeschwindigkeit überprüft.

Der *Trail Making Test* ist leicht durchzuführen und als Screeningverfahren zur generellen Überprüfung von Hirnfunktionsleistungen empfehlenswert (Tischler und Petermann, 2010). Der Test sollte jedoch immer im Zusammenhang mit anderen Testverfahren betrachtet werden. Störfaktoren können beispielsweise eine beeinträchtigte Feinmotorik, eine verkrampfte Stifthaltung, Lesestörungen, visuell-analytische oder räumlich-konstruktive Störungen darstellen, welche unabhängig von Intelligenz- und Aufmerksamkeitsstörung schlechtere Testergebnisse verursachen (Tischler und Petermann, 2010). Soweit möglich wurden solche Störvariablen durch die strengen Einschlusskriterien eliminiert. Beispielsweise wurde darauf geachtet, dass Probanden ihre Brillen am Testtag dabei hatten und trugen. Des weiteren wurde der *Trail Making Test* nicht durchgeführt, wenn eine Verletzung der dominanten Hand vorlag.

Mangelnde Motivation ist ein weiterer wichtige Störfaktor bei der Durchführung neurokognitiver Tests. Da den Studienteilnehmern jedoch die Möglichkeit gegeben wurde die Studie jederzeit abubrechen, sollte dieser Störfaktor weitgehend minimiert werden können. Die Ergebnisse jener Probanden, die vorzeitig aus der Studie ausschieden, wurden nicht verwertet.

Die Testdurchführung erfolgte in Räumen der Universität München, wobei auf eine ruhige Umgebung ohne Störeinflüsse geachtet wurde. Alle Testleiter wurden intensiv und gemäß der

Diskussion

Testhandbücher geschult und von der Studienleitung auf objektive Durchführung und Einhaltung der Testvorgaben geprüft. Hierdurch wurde eine einheitliche und korrekte Umsetzung gewährleistet.

Dementsprechend können sowohl die signifikanten Ergebnisse im TMT A bei Polymorphismus rs755530, als auch die nicht-signifikanten Ergebnisse dieses Tests bei Polymorphismus rs1874946 und die nicht-signifikanten Ergebnisse des ZVT, d2 und TMT B beider Polymorphismen als valide angesehen werden.

5.3. Inhaltliche Diskussion

Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit ist eine komplexe Eigenschaft, die mit anderen kognitiven Parametern eng assoziiert ist. Es ist davon auszugehen, dass nur selten einzelne *Single Nucleotide* Polymorphismen für die Ausprägung solcher Eigenschaften verantwortlich sind, sondern dass diese durch ein kompliziertes Zusammenspiel genetischer Variationen und verschiedener Umweltfaktoren entstehen.

Während in dieser Studie für den Polymorphismus rs1874946 keine signifikante Assoziation zu Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit gezeigt werden konnte, zeigte der Polymorphismus rs755530 eine Signifikanz bei der Verteilung der Genotypen beim *Trail Making Test* Teil A (TMT A), jedoch nicht bei den anderen eingesetzten Tests.

Wegen mangelnder Studienlage konnten keine Referenzstudien zum Thema Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und GRM5-Rezeptoren herangezogen werden. Aus diesem Grunde wurden andere, mit Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit eng assoziierte, kognitive Parameter hinzugezogen.

Die Studie von Lu et al. (1997) zeigte einen Zusammenhang zwischen GRM5-Rezeptoren und Langzeitpotenzierung, sowie eine Assoziation zu räumlichem Lernen und Gedächtnis.

Quarta et al. (2007) entdeckten einen Zusammenhang zwischen der Gabe des GRM5-Antagonisten

Diskussion

MPEP und der Durchführung eines Aufmerksamkeitstests. MPEP verschlechterte die Aufmerksamkeit von Ratten, ein Effekt, der durch die Gabe von Nikotin rückgängig gemacht werden konnte.

Eine weitere Studie in diesem Zusammenhang (Homayoun et al., 2004) fand an Ratten statt. Die Gabe von MPEP zeigte eine Verschlechterung des Arbeitsgedächtnisses, des instrumentellen Lernens, sowie eine leicht erhöhte Dopaminabgabe im präfrontalen Kortex und Nucleus accumbens und verstärkte den Effekt von MK-801 auf die kortikale Dopaminfreisetzung, Bewegung und Stereotypie.

Die aufgeführten Studien zeigen zwar Zusammenhänge zwischen GRM5-Rezeptoren und verschiedenen kognitiven Parametern, jedoch nicht direkt zu der hier untersuchten Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit. Daher können sie zwar als Anhalt dienen, jedoch nicht zum direkten Vergleich herangezogen werden.

Ein weiterer Grund für die in fast allen Tests unserer Studie fehlende Assoziation von Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und GRM5-Rezeptoren könnte außerdem die Auswahl unserer Polymorphismen sein. Das GRM5-Gen ist ein sehr großes Gen mit einer Vielzahl an SNPs, für die eine mögliche Assoziation zu Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit bestehen könnte.

Auch für die signifikanten Ergebnisse der oben genannten Studien ist nicht bekannt auf welche Bereiche des GRM5-Gens sie zurückzuführen sind. Die dort beschriebenen Assoziationen kognitiver Parameter mit GRM5-Rezeptoren lassen daher nicht zwangsläufig auf eine gleichzeitige Assoziation dieser Parameter mit jenen SNPs schließen, die in unserer Studie untersucht wurden.

Da es keine Referenzstudien zu den in unserer Studie untersuchten Polymorphismen gibt, ist ein direkter Vergleich nicht durchführbar.

Die Verteilung der Genotypen des Polymorphismus rs755530 beim *Trail Making Test* Teil A zeigte in dieser Studie eine signifikante Assoziation zu Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit. TMT A testet vor allem die Visuomotorik und visuelle Verarbeitungsgeschwindigkeit. Das visuelle Verarbeitungssystem scheint also eine besondere Verbindung mit dem GRM5-Gen zu haben, welche in weiteren Studien untersucht werden sollte.

Abschließend ist zu sagen, dass das GRM5-Gen in zahlreichen Studien einen Zusammenhang zu

Diskussion

kognitiven Parametern gezeigt hat, von denen viele dem hier vorgestellten Parameter Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit ähneln. Auch die in dieser Studie gefundene Signifikanz deutet auf einen Zusammenhang zwischen GRM5-Rezeptoren und Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit hin. Weitere Fall-Kontroll-Assoziationsstudien zu diesem Thema wären wünschenswert.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen keinen Zusammenhang der Polymorphismen rs755530 und rs1874946 des GRM5-Gen mit Schizophrenie. Dagegen konnten in den hier aufgeführten Referenzstudien signifikante Assoziationen zwischen Schizophrenie und GRM5-Rezeptoren nachgewiesen werden.

Devon et al. entschlüsselten 2001 Teile der Intron/Exon-Struktur des GRM5-Gens und fanden in einer Fall-Kontroll-Assoziationsstudie einen signifikanten Unterschied bei der Verteilung der Allelfrequenzen zwischen schizophrenen Patienten und Kontrollprobanden. Diese Studie war jedoch auf eine Population in Schottland begrenzt, während die hier vorgestellte Studie Kontrollprobanden deutscher Abstammung und Patienten mit kaukasischer Abstammung einschloss. Aufgrund möglicher Verschiebungen im genetischen Pool kann von einem rein schottischen Ergebnis nicht auf gleichwertige Assoziationen in anderen Ländern geschlossen werden. Außerdem befand sich der hier assoziierte Mikrosatellit auf Intron 6, während unsere Polymorphismen sich auf Intron 3 beziehungsweise 4 befanden. Die Autoren geben die relativ geringe Effektstärke als Grund an, weshalb zuvor noch keine Assoziation des GRM5-Gens mit Schizophrenie erfolgt war.

Zwei weitere Referenzstudien beschäftigten sich mit Nagetieren. Kinney et al. (2003) zeigten eine modulierende Wirkung der GRM5-Rezeptoren auf Bewegungsaktivität und *Prepulse-Inhibition* (PPI), während Liu et al. (2008) einen Einfluss des GRM5-Rezeptor PAM (positiver allosterischer Modulator) ADX47273 auf Kognition und psychotische Verhaltensweisen fanden.

Kinney et al. untersuchten den Effekt von GRM5-Antagonisten, mit oder ohne zusätzlicher PCP-Gabe, auf Bewegungsaktivität und PPI des akustischen Schreckreflexes an Nagern. Weiterhin wurde die PPI bei GRM5-Knockout-Mäusen, sowie die PPI nach Gabe des GRM5-Agonisten CHPG alleine, beziehungsweise in Kombination mit Amphetamin getestet. Die gefundenen Daten legen nahe, dass der GRM5-Antagonist MPEP einzeln verabreicht keinen Effekt auf die oben genannten Parameter hat, dass er jedoch die PCP-induzierte Bewegungsaktivität und PPI-Störung verstärkt. Außerdem konnte verdeutlicht werden, dass GRM5-Knockout-Mäuse im Vergleich zum Wildtyp konsistente PPI-Defizite aufzeigen. CHPG zeigt ohne zusätzliche Mediamentengabe keine

Diskussion

Veränderung der PPI, es verbessert jedoch die durch Amphetamin hervorgerufene Störung der PPI. Beide Studien spiegeln die heutige Meinung wider, welche dem Gen eine modulierende Wirkung zuspricht und von einem Zusammenspiel mit NMDA-Rezeptoren ausgeht (Pietraszek, 2007).

Choi et al. stellten 2009 die Hypothese auf, dass eine Unterbrechung in der Entwicklung des präfrontalen Kortex (PFC) zu einer kognitiven Dysfunktion führen kann, die sich als Schizophrenie manifestiert. Der präfrontale Kortex ist einer der höchst entwickelten Regionen des Gehirns, dessen Reifung bis ins junge Erwachsenenalter andauert. Untersucht wurde *postmortales* Gewebe des Präfrontalen Kortex von 48 Personen im Alter von einem bis 49 Jahren. Es wurden genomweite Expressionsprofile des PFC angelegt (54 675 Transkripte) und diejenigen Gene identifiziert, die signifikant mit dem Alter der Probanden assoziiert waren. Es stellte sich heraus, dass 42 dieser altersabhängigen Gene gleichzeitig Suszeptibilitätsgene der Schizophrenie sind (Analyse der *Genetic Association Database*; $p < 0,001$). Die Glutamatrezeptorgene werden durch alle Altersklassen kontinuierlich herunterreguliert, wobei das GRM5-Gen die größten Veränderungen in der Expression während der ersten fünf Lebensjahre zeigte.

Diese Studie zeigt, dass eine Unterbrechung in der Entwicklung des PFC eventuell zu einer Veränderung im Expressionsmuster des GRM5-Gens führen könnte. Allerdings ist diese Überlegung bisher eher theoretisch und muss zunächst durch weitere Studien hinterfragt werden.

Wichtig für die Zukunft ist eine Feinkartierung des GRM5-Gens in Bezug auf Assoziationen zu Schizophrenie und Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, sowie weiterer kognitiver Parameter unter Berücksichtigung altersabhängig veränderter Expression.

5.4. Ausblick auf zukünftige Untersuchungen

Innerhalb dieser Studie konnte keine signifikante Assoziation der Polymorphismen rs755530 und rs1874946 des GRM5-Gens zu Schizophrenie gefunden werden. Trotzdem sollte das GRM5-Gen weiter auf einen Zusammenhang zu Schizophrenie untersucht werden.

In den letzten Jahren gab es mehr und mehr Anhaltspunkte dafür, dass metabotrope Glutamatrezeptoren eine gute Möglichkeit neuer Ansatzpunkte bei der medikamentösen Therapie

Diskussion

von Schizophrenie darstellen. Bei der Behandlung der Schizophrenie ist nicht nur die Positiv- und Negativsymptomatik zu beachten, sondern zudem die kognitiven Veränderungen, welche Defizite in der Auffassungsgabe, der Aufmerksamkeit, im Kurz- und Langzeitgedächtnis, beim Lernen und bei exekutiven Funktionen umfassen. Die Schwere der kognitiven Veränderungen bei Patienten kann zudem den Verlauf der Erkrankung und den Behandlungserfolg voraussagen (Tan et al., 2007).

Die sich heute auf dem Markt befindlichen Medikamente behandeln vor allem die Positivsymptomatik, während sie die Negativsymptomatik und kognitive Defizite nur wenig beeinflussen (Conn et al., 2009). Weiterhin wirken viele dieser Medikamente nicht bei allen Patienten ausreichend und haben sehr starke Nebenwirkungen, welche die Compliance der Patienten heruntersetzt. Es ist also wichtig neue Medikamente mit einem besseren Wirkspektrum zu finden.

Studien zeigen, dass Substanzen, welche die NMDA-Rezeptor-Funktion erhöhen, ein Potential als Therapeutika zur Behandlung von Positiv- und Negativsymptomatik, sowie kognitiven Defiziten, haben (Lindsley et al., 2006; Conn et al., 2009). Zu diesen Substanzen gehören die GRM5-Rezeptoren, bei deren Stimulation die Funktion der NMDA-Rezeptoren in Regionen, wie dem zerebralen Kortex, dem Striatum und dem Hippocampus verstärkt wird (Attucci et al., 2001; Benquet et al., 2002; Mannaioni et al., 2001; Pietraszek et al., 2007).

Die beste Möglichkeit GRM5-Rezeptoren zu stimulieren bieten positive allosterische Modulatoren (PAM), welche am allosterischen Zentrum des Rezeptors binden und dessen Antwort auf Glutamat erhöhen. Der erste identifizierte PAM 3,3'-Difluorobenzaldazin (DFB), sowie der darauf folgende CPPHA hatten Probleme mit der Löslichkeit und waren nicht für in vivo Studien geeignet (Conn et al., 2009). Die neueren PAMs CDPBP und ADX47273 sind nun auch für solche Studien geeignet. Schlumberger et al. (2010) zeigten für ADX47273 eine abschwächende Wirkung auf CAR (*conditioned avoidance response*) Verhalten bei Ratten, was auf antipsychotische Eigenschaften schließen lässt. Außerdem induzierte ADX47273 keine Katalepsie bei den Ratten. Es konnte jedoch die PCP-induzierte übermäßige Fortbewegung nicht vermindern.

In den kommenden Jahren wird ADX47273 und weitere GRM5-Rezeptor PAMs sicherlich in zahlreichen Studien weiter untersucht werden. Es sollte jedoch die Ursachenforschung der Schizophrenie und die Rolle des metabotropen Glutamatrezeptor 5 für die Entstehung dieser Erkrankung nicht vernachlässigt werden. Bisher ist die Studienlage hierzu nicht ausreichend. Vor allem sollten weitere Fall-Kontroll-Assoziationsstudien durchgeführt werden, mit dem Ziel

Diskussion

genetische Variationen sowohl in kodierenden wie auch in nicht-kodierenden Bereichen zu erkennen.

Sollten GRM5-Rezeptor PAMs zukünftig für den menschlichen Gebrauch zugelassen werden, könnten auch über diesen Weg Rückschlüsse auf die Entstehung der Schizophrenie gezogen werden. In Fall-Kontroll-Studien könnte die Wirkung dieser Medikamente auf kognitive Parameter, sowie auf Positiv- und Negativsymptomatik überprüft werden. Sollte sich die Positiv- oder Negativsymptomatik schizophrener Patienten durch ein solches Medikament bessern, wäre dies ein Hinweis auf eine Beteiligung der GRM5-NMDA-Rezeptor-Interaktion bei der Pathogenese der Schizophrenie. Weiterhin könnte überprüft werden, ob durch diese PAMs eine Besserung medikamentös induzierter psychotischer Symptome bei gesunden Kontrollprobanden auftritt. Auch Angehörige schizophrener Patienten könnten in mögliche Studien eingeschlossen werden. Beispielsweise könnte durch klinische Testverfahren überprüft werden, ob die Gabe von GRM5-Rezeptor PAMs eine Veränderung bestimmter kognitiver Parameter, wie der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, hervorruft.

Die hier vorgestellte Studie zeigte eine Signifikanz zwischen Polymorphismus rs755530 und Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, was auf einen Zusammenhang zwischen GRM5-Gen und kognitiven Parametern schließen lässt. Wichtig wäre es weitere Studien zu konzipieren, welche funktionelle Zusammenhänge, wie sie in Tiermodellen nachgewiesen werden konnten, auch in humanen Studien bestätigen.

6 Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erklärung
ACPD	(1S,3R)21-Amino-Cyclopentan-1,3-Dicarboxylic Acid
ADX47273	S-(4-Fluoro-Phenyl)-{3-[3-(4-Fluoro-Phenyl)-[1,2,4]Oxadiazol-5-yl]-Piperidin-1-yl}-Methanon
AL-Puffer	Aluminium-Puffer
AMPA	A-Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazol Propion Säure
AV	Abhängige Variablen
BLAST	Basic Local Alignment Search Tool
bp	Basenpaare
C	Cystein
cAMP	Zyklisches Adenosinmonophosphat
CAR	Conditioned Avoidance Response
CDPPB	3-Cyano-N-(1,3-Diphenyl-1H-Pyrazol-5-yl)Benzamid
CHPG	2-Chloro-5-Hydroxyphenylglycine
COOH-Terminus	Carboxy-Terminus
CPP	(p)3-(2-Carboxypiperazin-4-Propyl)-1-Propenyl-1-Phosphonic Acid
CPPHA	N-[4-Chloro-2-[(1,3-Dioxo-1,3-Dihydro-2H-Isoindol-2-yl)Methyl] Phenyl] -2-Hydroxybenzamid
CREB	cAMP-abhängiges Reaktionselement-Bindungsprotein
5-CSRTT	Five-Choice Serial Reaction Time Task
DAG	Diacylglycerol
df	Freiheitsgrade
DFB	3,3'-Difluorobenzaldazin

Abkürzungsverzeichnis

DLPFC	Dorsolateralen Präfrontalen Kortex
DNA	Desoxyribonukleinsäure
dNTP	Desoxynukleotidtriphosphat
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
EPSP	Exzitatorische/Erregende Postsynaptische Potentiale
ERK	Extrazellulär Regulierte Kinase
ERP	Event-Related Potential
FHAM	Family History Assessment Module
GDP	Guanosindiphosphat
G-Protein	Guaninnucleotid-bindendes Protein
GRM5	Metabotroper Glutamatrezeptor 5
GRM5-KO-Mäuse	Metabotroper Glutamatrezeptor 5- Knockout- Mäuse
GTP	Guanosintriphosphat
HAWIE	Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene
HCl	Salzsäure
H ₂ O	Wasser
ICD-10	Internationale Klassifikation psychischer Störungen
IP3	Inositol-1,4,5-triphosphat
IQ	Intelligenzquotient
LEBI	Leipziger Ereignis- und Belastungsinventar
LLC	Less Likely Carrier
LTP	Langzeit-Potenzierung
MANOVA	Multivariate Analyse der Varianz
MAP	Mitogen-Activated Protein
MgCl ₂	Magnesiumchlorid

Abkürzungsverzeichnis

mGluRI	Metabotrope Glutamatrezeptoren der Gruppe I
mGluR5	Metabotroper Glutamatrezeptor Subtyp 5
MK-801	Dizocilipin
ml	Milliliter
MLC	More Likely Carrier
MMST	Mini-Mental-Status-Test
MOCI	Maudsley Zwangs-Inventar
MPEP	2-Methyl-6-(Phenylethynyl)-Pyridin
mRNA	Messenger Ribonukleinsäure
MRI	Magnetic Resonance Imaging
MRS	Magnetresonanz-Spektroskopie
MRT	Magnetresonanztomographie
MTEP	3-(2-Methyl-1,3-Thiazol-4-yl)Ethynyl-Pyridin
MW	Mittelwert
n	Anzahl an Probanden/ Patienten
ng	Nanogramm
nm	Nanometer
NMDA(R)	N-Methyl-D-Aspartat (-Rezeptoren)
N-Terminus	Amino-Terminus
p	p-Wert, Signifikanz
PCP	Phencyclidin
PCR	Polymerasekettenreaktion
PET	Positronen-Emission-Tomographie
pH	Negativer dekadischer Logarithmus der Wasserstoffionenkonzentration
PIKE-L	Phosphoinositid 3 Kinase Enhancer-L
PIP2	Phosphatidylinositol-4,5-Biphosphat

Abkürzungsverzeichnis

PI3-Kinase	Phosphoinositid-3-Kinase
PKC	Proteinkinase C
PLC	Phospholipase C
PPI	Prepulse-Inhibitor
RGS4	Regulator of G protein signaling 4
RNA	Ribonukleinsäure
SAP	Shrimp Alkaline Phosphatase
SD	Standardabweichung
SKID I	Strukturelles Klinisches Interview für DSM-IV Achse I
SKID II	Strukturelles klinisches Interview für DSM-IV Achse II
SNP	Single Nucleotide Polymorphism
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
T	Thymin
Taq	Thermostabile Polymerase
Tris	Tris(hydroxymethyl)-aminomethan, Trometamol
UTR	Untranslatierte Region
UV	Unabhängige Variablen
μl	Mikroliter
χ^2 -Test	Chi-Quadrat-Test

7 Literaturverzeichnis

Abi-Dargham A, Mawlawi O, Lombardo I, Gil R, Martinez D, Huang Y, Hwang DR, Keilp J, Kochan L, Van Heertum R, Gorman JM, Laruelle M (2002): Prefrontal dopamine D1 receptors and working memory in schizophrenia. *Journal of Neuroscience* 1;22(9):3708-19.

Abi-Saab WM, D'Souza DC, Moghaddam B, Krystal JH (1998): The NMDA antagonist model for schizophrenia: promise and pitfalls. *Pharmacopsychiatry* 31(2):104-109.

Acher F, Conn PJ, Duvoisin R, Ferraguti F, Flor PJ, Hampson D, Johnson MP, Monn J, Nakanishi S, Nicoletti F, Pin J-P, Schoepp DD, Shigemoto R (2009): Metabotropic glutamate receptors: mGlu₅. IUPHAR database: <http://www.iuphar-db.org/PRODDATABASE/ObjectDisplayForward?objectId=293>.

Alagarsamy S, Rouse ST, Gereau RW 4th, Heinemann SF, Smith Y, Conn PJ (1999): Activation of N-methyl-D-aspartate receptors reverses desensitization of metabotropic glutamate receptor, mGluR5, in native and recombinant systems. *Annals of the New York Academy of Science* 868:526–530.

Alagarsamy S, Rouse ST, Junge C, Hubert GW, Gutman D, Smith Y, Conn PJ (2002): NMDA-induced phosphorylation and regulation of mGluR5. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 73:299–306.

Aleman A, Hijman R, de Haan EH, Kahn RS (1999): Memory impairment in schizophrenia: a meta-analysis. *American Journal of Psychiatry* 156(9):1358-1366.

Aleman A, Kahn RS, Selten JP (2003): Sex differences in the risk of schizophrenia: evidence from meta-analysis. *Archives of General Psychiatry* 60(6):565-71.

Allen AJ, Griss ME, Folley BS, Hawkins KA, Pearlson GD (2009): Endophenotypes in Schizophrenia: A selective review. *Schizophrenia Research* 109:24-37.

Allen, N. C., Bagade, S., McQueen, M. B., Ioannidis, J. P., Kavvoura, F. K., Khoury, M. J., Tanzi, R. E. und Bertram, L. (2008): Systematic meta-analyses and field synopsis of genetic association studies in

Literaturverzeichnis

schizophrenia: the SzGene database. *Nature Genetics* 40(7): 827-34.

Ango F, Prézeau L, Muller T, Tu JC, Xiao B, Worley PF, Pin JP, Bockaert J, Fagni L (2001): Agonist-independent activation of metabotropic glutamate receptors by the intracellular protein Homer. *Nature* 411(6840):962-5.

Antonova E, Kumari V, Morris R, Halari R, Anilkumar A, Mehrotra R, Sharma T (2005): The relationship of structural alterations to cognitive deficits in schizophrenia: a voxelbased morphometry study. *Biological Psychiatry* 58:457-467.

Appels MC, Sitskoorn MM, Westers P, Lems E, Kahn RS (2003): Cognitive dysfunctions in parents of schizophrenic patients parallel the deficits found in patients. *Schizophrenia Research* 63(3):285-93.

Aschenbrenner S, Tucha O, Lange KW (2000): RWT Regensburger Wortflüssigkeits-Test Handanweisung. Göttingen, Bern, Toronto, Seattle: Hogrefe.

Attucci S, Carla V, Mannaioni G, Moroni F (2001): Activation of type 5metabotropic glutamate receptors enhances NMDA responses in mice cortical wedges. *British Journal of Pharmacology* 132:799–806.

Bailer U, Aschauer H, Kasper S (2002): Genetik der Schizophrenie. *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie* 3(3):25-31.

Bastiani C, Mendel J (2006): Heterotrimeric G proteins in *C. Elegans*. *WormBook*. 2(13):1-25.

Bebbington P, Kuipers L (1994): The predictive utility of expressed emotion in schizophrenia: an aggregate analysis. *Psychological Medicine* 24(3):707-18.

Benarroch EE (2008): Metabotropic glutamate receptors: Synaptic modulators and therapeutic targets for neurologic disease. *Neurology* 270:964-968.

Benquet P, Gee CE, Gerber U (2002): Two distinct signaling pathways upregulate NMDA receptor responses via two distinct metabotropic glutamate receptor subtypes. *Journal of Neuroscience* 22:9679–9686.

Literaturverzeichnis

Benson MA, Newey SE, Martin-Rendon E, Hawkes R, Blake DJ (2001): Dysbindin, a novel coiled-coil-containing protein that interacts with the dystrobrevins in muscle and brain. *Journal of Biological Chemistry* 276:24232-24241.

Berger M (2009): *Psychische Erkrankungen. Klinik und Therapie*. 3.Auflage. München: Elsevier GmbH. Urban und Fischer.

Bilder RM, Goldman RS, Robinson D, Reiter G, Bell L, Bates JA, Pappadopulos E, Willson DF, Alvir JM, Woerner MG, Geisler S, Kane JM, Lieberman JA (2000): Neuropsychology of first-episode schizophrenia: initial characterization and clinical correlates. *American Journal of Psychiatry* 157(4):549-59.

Bilder RM, Reiter G, Bates J, Lencz T, Szeszko P, Goldman RS, Robinson D, Lieberman JA, Kane JM (2006): Cognitive Development in Schizophrenia: Follow-Back from the First Episode. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 28(2):270-282.

Birnbaumer L, Campbell KP, Catterall WA, Harpold MM, Hofmann F, Horne WA, Mori Y, Schwartz A, Snutch TP, Tanabe T, et al. (1994): The naming of voltage-gated calcium channels. *Neuron* 13:505-506.

Blackwood DHR, Fordyce A, Walker MT, St. Clair DM, Porteous DJ, Muir WJ (2001): Schizophrenia and Affective Disorders—Cosegregation with a Translocation at Chromosome 1q42 That Directly Disrupts Brain-Expressed Genes: Clinical and P300 Findings in a Family. *American Journal of Human Genetics* 69(2):428–433.

Blednov YA, Harris RA (2008): Metabotropic glutamate receptor 5 (mGluR5) regulation of ethanol sedation, dependence and consumption: relationship to acamprosate actions. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 11(6):775–793.

Bonilha L, Molnar C, Horner MD, Anderson B, Forster L, George MS, Nahas Z. (2007): Neurocognitive deficits and prefrontal cortical atrophy in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research* 101(1-3):142-51.

Bowie CR, Leung WW, Reichenberg A (2008): Predicting schizophrenia patients' real-world behavior with specific neuropsychological and functional capacity measures. *Biological Psychiatry* 63(5):505-11.

Literaturverzeichnis

Braff DL, Geyer MA, Swerdlow NR. (2001): Human studies of prepulse inhibition of startle: normal subjects, patient groups, and pharmacological studies. *Psychopharmacology (Berl)*. 156(2-3):234-58.

Braff DL (1993): Information processing and attention dysfunctions in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 19(2):233-59.

Braff DL, Freedman R, Schork NJ, Gottesman II. (2007): Deconstructing schizophrenia: an overview of the use of endophenotypes in order to understand a complex disorder. *Schizophrenia Bulletin* 33(1):21-32.

Brébion G, Amador X, Smith MJ, Gorman J (1998): Memory impairment and schizophrenia: the role of processing speed. *Schizophrenia Research* 30:31-39.

Brickenkamp R. (2001). Test d2 Aufmerksamkeits-Belastungs-Test, Manual, 9., überarbeitete Auflage. Göttingen, Bern, Toronto, Seattle: Hogrefe.

Brody SA, Conquet F, Geyer MA (2004a) Effect of antipsychotic treatment on the prepulse inhibition deficit of mGluR5 knockout mice. *Psychopharmacology (Berl)* 172:187–195.

Brody SA, Dulawa SC, Conquet F, Geyer MA (2004b): Assessment of a prepulse inhibition deficit in a mutant mouse lacking mGlu5 receptors. *Molecular Psychiatry* 9:35–41.

Brown AS, Cohen P, Harkavy-Friedman J, Babulas V, Malaspina D, Gorman JM, Susser ES (2001): A.E. Bennett Research Award. Prenatal rubella, premorbid abnormalities and adult schizophrenia. *Biological Psychiatry* 49(6):473-86.

Byrne M, Agerbo E, Ewald H, Eaton WW, Mortensen PB. (2003): Parental age and risk of schizophrenia: a case-control study. *Archives of General Psychiatry* 60(7):673-8.

Byrne M, Agerbo E, Bennedsen B, Eaton WW, Mortensen PB. (2007): Obstetric conditions and risk of first admission with schizophrenia: a Danish national register based study. *Schizophrenia Research* 97(1-3):51-9.

Calkins ME, Dobie DJ, Cadenhead KS, Olincy A, Freedman R, Green MF, Greenwood TA, Gur RE, Gur RC, Light GA, Mintz J, Nuechterlein KH, Radant AD, Schork NJ, Seidman LJ, Siever LJ, et al. (2007): The

Literaturverzeichnis

Consortium on the Genetics of Endophenotypes in Schizophrenia: Model Recruitment, Assessment, and Endophenotyping Methods for a Multisite Collaboration. *Schizophrenia Bulletin* 33(1): 33-48.

Cannon TD, Bearden CE, Hollister JM, Rosso IM, Sanchez LE, Hadley T (2000): Childhood cognitive functioning in schizophrenia patients and their unaffected siblings: a prospective cohort study. *Schizophrenia Bulletin* 26(2):379-93.

Cannon TD (2005): The inheritance of intermediate phenotypes for schizophrenia. *Current Opinion in Psychiatry* 18:135-140.

Casabona G, Knopfel T, Kuhn R, Gasparini F, Baumann P, Sortino MA, Copani A, Nicoletti F (1997): Expression and coupling to polyphosphoinositide hydrolysis of Group I metabotropic glutamate receptors in early postnatal and adult rat brain. *European Journal of Neuroscience* 9:12–17.

Chartoff EH, Heusner CL, Palmiter RD (2005): Dopamine is not required for the hyperlocomotor response to NMDA receptor antagonists. *Neuropsychopharmacology* 30:1324–1333.

Chen EYH, Lam LCW, Chen RYL, Nguyen DGH, Kwok CL, Au JW (2001): Neurological signs and sustained attention impairment in schizophrenia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 251:1–5.

Chen EYH, Wong HY, Hui CLM, Tang JY, Chiu CP, Lam MM, Sham PC (2009): Phenotyping psychosis: Room for neurocomputational and content-dependent cognitive endophenotypes? *Cognitive Neuropsychiatry* 14(4/5):451-472.

Chiamulera C, Epping-Jordan MP, Zocchi A, Marcon C, Cottiny C, Tacconi S, Corsi M, Orzi F, Conquet F (2001): Reinforcing and locomotor stimulant effects of cocaine are absent in mGluR5 null mutant mice. *Nature Neuroscience* 4:873–874.

Choi KH, Zepp ME, Higgs BW, Weickert CS, Webster MJ (2009): Expression profiles of schizophrenia susceptibility genes during human prefrontal cortical development. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*. 34(6):450-8.

Literaturverzeichnis

- Chouinard S, Poulin J, Stip E, Godbout R. (2004): Sleep in untreated patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin* 30(4):957-67.
- Chowdari KV, Mirnics K, Semwal P, Wood J, Lawrence E, Bhatia T, Deshpande SN, B K T, Ferrell RE, Middleton FA, Devlin B, Levitt P, Lewis DA, Nimgaonkar VL (2002): Association and linkage analyses of RGS4 polymorphisms in schizophrenia. *Human Molecular Genetics* 11(12):1373-1380.
- Chumakov I, Blumenfeld M., Guerassimenko O, Cavarec L, Palicio M, Abderrahim H, Bougueleret L, Barry C, Tanaka H, La Rosa P, Puech A, Tahri N, Cohen-Akenine A, et al. (2002): Genetic and physiological data implicating the new human gene G72 and the gene for Damino acid oxidase in schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Science USA* 99(21):13675-13680.
- Clements JD (1996): Transmitter timecourse in the synaptic cleft: its role in central synaptic function, *Trends Neuroscience* 19(5):163-171.
- Cohen BD, Rosenbaum G, Luby ED, Gottlieb JS (1962): Comparison of phencyclidine hydrochloride (Sernyl) with other drugs. Simulation of schizophrenic performance with phencyclidine hydrochloride (Sernyl), lysergic acid diethylamide (LSD-25), and amobarbital (Amytal) sodium; II. Symbolic and sequential thinking. *Archives of General Psychiatry* 6:395-401.
- Comer RJ (2001): *Klinische Psychologie*. 2. deutsche Auflage. Heidelberg, Berlin: Spektrum Akademischer Verlag.
- Conn PJ, Lindsley CW, Jones CK (2009): Activation of metabotropic glutamate receptors as a novel approach for the treatment of schizophrenia. *Trends of Pharmacological Science* 30(1):25-31.
- Conn PJ, Patel J (1994). *The metabotropic glutamate receptors*. Totowa: Humana Press Inc.
- Cornblatt BA, Keilp JG (1994): Impaired attention, genetics, and the pathophysiology of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 20(1):31-46.
- Cornblatt B, Obuchowski M, Roberts S, Pollack S, Erlenmeyer-Kimling L (1999): Cognitive and behavioral precursors of schizophrenia. *Development of Psychopathology* 11(3):487-508.

Literaturverzeichnis

- Corvin AP, Morris DW, McGhee K, Schwaiger S, Scully P, Quinn J, Meagher D, Clair DS, Waddington JL, Gill M (2004): Confirmation and refinement of an 'at-risk' haplotype for schizophrenia suggests the EST cluster, Hs.97362, as a potential susceptibility gene at the Neuregulin-1 locus. *Molecular Psychiatry* 9(2):208-13.
- Croucher MJ, Thomas LS, Ahmadi H, Lawrence V, Harris JR (2001): Endogenous sulphur-containing amino acids: potent agonists at presynaptic metabotropic glutamate autoreceptors in the rat central nervous system. *British Journal of Pharmacology* 133(6):815-24.
- Davies BM, Beech HR (1960): The effect of 1-arylcylohexylamine (sernyl) on twelve normal volunteers. *Journal of Mental Science* 106:912-924.
- De Paulis T, Hemstapat K, Chen Y, Zhang Y, Saleh S, Alagille D, Baldwin RM, Tamagnan GD, and Conn PJ (2006): Substituent effects of N-(1,3-diphenyl-1H-pyrazol-5-yl)benzamides on positive allosteric modulation of the metabotropic glutamate-5 receptor in rat cortical astrocytes. *Journal of Medicinal Chemistry* 49:3332-3344.
- Dean K, Stevens H, Mortensen PB, Murray RM, Walsh E, Pedersen CB (2010): Full spectrum of psychiatric outcomes among offspring with parental history of mental disorder. *Archives of General Psychiatry* 67(8):822-9.
- Devon RS, Anderson S, Teague PW, Muir WJ, Murray V, Pelosi AJ, Blackwood DH, Porteous DJ (2001): The genomic organisation of the metabotropic glutamate receptor subtype 5 gene, and its association with schizophrenia. *Molecular Psychiatry* 6:311-314.
- Devon RS, Porteous DJ (1997): Physical mapping of a glutamate receptor gene in relation to a balanced translocation associated with schizophrenia in a large Scottish family. *Psychiatric Genetics* 7:165-169.
- De Wilde OM, Bour LJ, Dingemans PM, Koelman JH, Linszen DH (2007): A meta-analysis of P50 studies in patients with schizophrenia and relatives: differences in methodology between research groups. *Schizophrenia Research* 97(1-3):137-51.
- De Witte P, Littleton J, Parot P, Koob G (2005): Neuroprotective and abstinence-promoting effects of

Literaturverzeichnis

acamprosate: elucidating the mechanism of action. *CNS Drugs* 19:517–37.

Diamond JS, Jahr CE (1997): Transporters buffer synaptically released glutamate on a submillisecond time scale. *Journal of Neuroscience* 17(12):4672-4687.

Dickinson D, Ramsey ME, Gold JM (2007): Overlooking the obvious: a meta-analytic comparison of digit symbol coding tasks and other cognitive measures in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 64(5):532-42.

Dohrenwend BP, Levav I, Shrout PE, Schwartz S, Naveh G, Link BG, Skodol AE, Stueve A (1992): Socioeconomic status and psychiatric disorders: the causation-selection issue. *Science* 255(5047):946-52.

Docherty NM, St-Hilaire A, Aakre JM, Seghers JP (2009): Life events and high-trait reactivity together predict psychotic symptom increases in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 3:638-45.

Dölen G, Bear MF (2008): Role for metabotropic glutamate receptor 5 (mGluR5) in the pathogenesis of fragile X syndrome. *Journal of Physiology* 586(6):1503–1508.

Ebert D, Loew T (2005). *Psychiatrie systematisch*. 6. Auflage. Bremen: Uni-Med Verlag AG.

Egan MF, Straub RE, Goldberg TE, Yakub I, Callicott JH, Hariri AR, Mattay VS, Bertolino A, Hyde TM, Shannon-Weickert C, Akil M, Crook J, Vakkalanka RK, Balkissoon R, Gibbs RA, Kleinman JE, Weinberger DR (2004): Variation in GRM3 affects cognition, prefrontal glutamate, and risk for schizophrenia. *Proceedings of National Academy of Sciences USA* 101(34):12604-12609.

Fagni L, Chavis P, Ango F, Bockaert J (2000): Complex interactions between mGluRs, intracellular Ca²⁺ stores and ion channels in neurons. *Trends Neuroscience* 23(2):80-8.

Falkai P., Maier W(2006): Fortschritte in der neurobiologischen Erforschung der Schizophrenie. Perspektiven für neue Therapieansätze. *Der Nervenarzt* 2(77):65-76.

Fallgatter AJ, Ehlis AC, Herrmann MJ, Hohoff C, Reif A, Freitag CM, Deckert J (2010): DTNBP1 (Dysbindin) gene variants modulate prefrontal brain function in schizophrenic patients - support for the

Literaturverzeichnis

glutamate hypothesis of schizoprenias. *Genes Brain and Behavior* 9(5):489-97.

Farr CD, Gafken PR, Norbeck AD, Doneanu CE, Stapels MD, Barofsky DF, Minami M, Saugstad JA (2004): Proteomic analysis of native metabotropic glutamate receptor 5 protein complexes reveals novel molecular constituents. *Journal of Neurochemistry* 91(2): 438–450.

Fioravanti M, Carlone O, Vitale B, Cinti ME, Clare L (2005): A Meta-Analysis of Cognitive Deficits in Adults with a Diagnosis of Schizophrenia. *Neuropsychology Review* 5 (2): 73-95.

Flint AC, Dammerman RS, Kriegstein AR (1999): Endogenous activation of metabotropic glutamate receptors in neocortical development causes neuronal calcium oscillations. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 96: 12144–12149.

Frank W (2007). *Psychiatrie* (15. Auflage). München: Elsevier GmbH. Urban und Fischer.

Freudenberg J, Cichon S, Nöthen MM, Propping P (2002): Blockstruktur des menschlichen Genoms: Ein Organisationsprinzip der genetischen Variabilität. *Deutsches Arzteblatt*. 99(47):A-3190/B-2691/C-2506.

Furuta A, Martin LJ (1999): Laminar segregation of the cortical plate during corticogenesis is accompanied by changes in glutamate receptor expression. *Journal of Neurobiology* 39:67–80.

Gaugel S in Kircher T und Gauggel S (2008): *Neuropsychologie der Schizophrenie: Symptome, Kognition, Gehirn*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag.

Geddes JR, Verdoux H, Takei N, Lawrie SM, Bovet P, Eagles JM, Heun R, McCreadie RG, McNeil TF, O'Callaghan E, Stöber G, Willinger U, Murray RM (1999): Schizophrenia and complications of pregnancy and labor: an individual patient data meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin* 25(3):413-23.

Gereau RW 4th, Conn PJ (1995): Roles of specific metabotropic glutamate receptor subtypes in regulation of hippocampal CA1 pyramidal cell excitability. *Journal of Neurophysiology* 74(1):122-9.

Ghose S, Crook JM, Bartus CL (2008): Metabotropic glutamate receptor 2 and 3 gene expression in the human prefrontal cortex and mesencephalon in schizophrenia. *International Journal of Neuroscience*

Literaturverzeichnis

118(11):1609–1627.

Giegling, I., Hartmann, A.-M., Genius, J., Benninghoff, J., Moller, H. J. und Rujescu, D. (2008): Systems biology and complex neurobehavioral traits. *Pharmacopsychiatry* 41(1):32-6.

Glahn DC, Ragland JD, Abramoff A, Barrett J, Laird AR, Bearden CE, Velligan DI (2005): Beyond hypofrontality: a quantitative meta-analysis of functional neuroimaging studies of working memory in schizophrenia. *Human Brain Mapping* 25(1):60-9.

Glisky EL (2007): *Changes in Cognitive Function in Human Aging. Brain Aging: Models, Methods, and Mechanisms*. Boca Raton, Florida: CRC Press.

Goldman-Rakic PS (1994): Working memory dysfunction in schizophrenia. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience* 6(4): 348-357.

Gottesmann II, Gould TD (2003): The Endophenotype Concept in Psychiatry: Etymology and Strategic Intentions. *American Journal of Psychiatry* 160:636-645.

Gupta DS, McCullumsmith RE, Beneyto M, Haroutunian V, Davis KL, Meador-Woodruff JH (2005): Metabotropic glutamate receptor protein expression in the prefrontal cortex and striatum in schizophrenia. *Synapse* 57(3):123-131.

Gur RE, Calkins ME, Gur RC, Horan WP, Nuechterlein KH, Seidman LJ, Stone WS (2007): The Consortium of the Genetics of Schizophrenia: Neurocognitive Endophenotypes. *Schizophrenia Bulletin* 33(1):49-68.

Häfner, H., an der Heiden, W. (1999): The course of schizophrenia in the light of modern follow-up studies: the ABC and WHO studies. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 249(4):14-26.

Härting C., Markowitsch H.J., Neufeld H., Calabrese P., Deisinger K., Kessler J. (1999): *WMS-R Wechsler Gedächtnistest- Revidierte Fassung, Manual*. Bern, Göttingen, Toronto, Seattle: Huber.

Hannan AJ, Blakemore C, Katsnelson A, Vitalis T, Huber KM, Bear M, Roder J, Kim D, Shin HS, Kind PC

Literaturverzeichnis

(2001): PLC-beta1, activated via mGluRs, mediates activity-dependent differentiation in cerebral cortex. *Nature Neuroscience* 4(3):282-8.

HapMap (2007). "http://www.hapmap.org/cgi-perl/gbrowse/hapmap24_B36/."

Harris JG, Adler LE, Young DA, Cullum CM, Rilling LM, Cicerello A, Intemann PM, Freedman R (1996): Neuropsychological dysfunction in parents of schizophrenics. *Schizophrenia Research* 20(3):253-60.

Harrison PJ, Law AJ, Eastwood SL (2003): Glutamate receptors and transporters in the hippocampus in schizophrenia. *Annals of New York Academy of Science* 1003:94-101.

Harrison PJ, Weinberger DR (2005): Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence. *Molecular Psychiatry* 10(1):40-68.

Hartman, M., Steketee, M. C., Silva, S., et al (2002): Working memory and schizophrenia: evidence for slowed encoding. *Schizophrenia Research* 59:99 –113.

Hayashi T, Umemori H, Mishina M, Yamamoto T (1999): The AMPA receptor interacts with and signals through the protein tyrosine kinase Lyn. *Nature (Lond.)* 397:72-76.

Hazell AS (2007): Excitotoxic mechanisms in stroke: an update of concepts and treatment strategies. *Neurochemistry International* 50(7-8):941-53.

Heaton R., Goldin J. (2003): Wisconsin Card Sorting Test, Computer Version 4, Research Edition, User's Manual. Florida: Psychological Assessment Resources, Inc.

Heidebrand G, Weiser M, Rabinowitz J, Hoff AL, DeLisi LE, Csernansky JG (2004): Correlates of cognitive deficits in first episode schizophrenia. *Schizophrenia Research* 68:1-9.

Heinrichs RW, Zakzanis KK (1998): Neurocognitive deficit in schizophrenia: A quantitative review of the evidence. *Neuropsychology* 12(3):426-445.

Helmstaedter et al. (2001). Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT). Göttingen, Bern, Toronto,

Literaturverzeichnis

Seattle. Hogrefe.

Henry SA, Lehmann-Masten V, Gasparini F, Geyer MA, Markou A (2002): The mGluR5 antagonist MPEP, but not the mGluR2/3 agonist LY314582, augments PCP effects on prepulse inhibition and locomotor activity. *Neuropharmacology* 43:1199–1209.

Hermans E, Challiss J (2001): Structural, signalling and regulatory properties of the group I metabotropic glutamate receptors: prototypic family C G-protein-coupled receptors. *Biochemistry Journal* 359 (465–484).

Holthausen EAE, Wiersma D, Sitskoorn MM, Dingemans PM (2003): Long-Term Memory Deficits in Schizophrenia. *Neuropsychology* 17(4):539-547.

Homayoun H, Moghaddam B (2006): Bursting of prefrontal cortex neurons in awake rats is regulated by metabotropic glutamate 5 (mGlu5) receptors: rate-dependent influence and interaction with NMDA receptors. *Cerebral Cortex* 16:93–105.

Homayoun H, Stefani MR, Adams BW, Tamagan GD, Moghaddam B (2004): Functional Interaction Between NMDA and mGlu5 Receptors: Effects on Working Memory, Instrumental Learning, Motor Behaviors, and Dopamine Release. *Neuropsychopharmacology* 29:1259–1269.

Hong LE, Tagamets M, Avila M, Wonodi I, Holcomb H, Thaker GK (2005): Specific motion processing pathway deficit during eye tracking in schizophrenia: a performance-matched functional magnetic resonance imaging study. *Biological Psychiatry* 57(7):726-32.

Izumoto Y, Inoue S, Yasuda N. (1999): Schizophrenia and the influenza epidemics of 1957 in Japan. *Biological Psychiatry* 46(1):119-24.

Jansson L, Handest P, Nielsen J, Saebye D, Parnas J (2002): Exploring boundaries of schizophrenia: a comparison of ICD-10 with other diagnostic systems in first-admitted patients. *World Psychiatry* 1(2):109-114.

Jacobs PA, Brunton M, Frackiewicz A, Newton M, Cook PJJ, Robson EB (1970): Studies on a family with three cytogenetic markers. *Annals of Human Genetics (Lond)* 33:325–336.

Literaturverzeichnis

Javitt D, Zukin SR (1991): Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 148:1301-1308.

Jentsch JD., Redmond DEJ, Elsworth, JD, Taylor JR, Youngren KD, Roth RH (1997): Enduring cognitive deficits and cortical dopamine dysfunction in monkeys after long-term administration of phencyclidine. *Science* 277(5328):953-955.

Jeon YW, Polich J (2003): Meta-analysis of P300 and schizophrenia: patients, paradigms, and practical implications. *Psychophysiology* 40(5):684-701.

Johnson MB, Kawasawa YI, Mason CE, Krsnik Z, Coppola G, Bogdanović D, et al (2009): Functional and evolutionary insights into human brain development through global transcriptome analysis. *Neuron* 62:494–509.

Johnson-Selfridge M, Zalewski C (2001): Moderator variables of executive functioning in schizophrenia: meta-analytic findings. *Schizophrenia Bulletin* 27(2):305-316.

Kammermeier PJ, Worley PF (2007): Homer 1a uncouples metabotropic glutamate receptor 5 from postsynaptic effectors. *Proceedings of National Academy of Science USA* 104(14):6055-60.

Khashan AS, Abel KM, McNamee R, Pedersen MG, Webb RT, Baker PN, Kenny LC, Mortensen PB. (2008): Higher risk of offspring schizophrenia following antenatal maternal exposure to severe adverse life events. *Archives of General Psychiatry* 65(2):146-52.

Keefe RS, Eesley CE, Poe MP (2005): Defining a cognitive function decrement in schizophrenia. *Biological Psychiatry* 57(6):688-91.

Kendler KS, Gruenberg AM, Kinney DK (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(6):456-468.

Kerner JA, Standaert DG, Penney JB Jr, Young AB, Landwehrmeyer GB (1997): Expression of group one metabotropic glutamate receptor subunit mRNAs in neurochemically identified neurons in the rat

Literaturverzeichnis

neostriatum, neocortex, and hippocampus. *Brain Research Molecular Brain Research* 48:259–269.

Keshavan MS, Tandon R, Boutros NN, Nasrallah HA (2008): Schizophrenia, "just the facts": what we know in 2008, Part 3: neurobiology. *Schizophrenia research* 106(2-3):89–107.

Kilts CD (2001): The changing roles and targets for animal models of schizophrenia. *Biological Psychiatry* 50:845-855.

Kim CH, Lee J, Lee JY, Roche KW (2008): Metabotropic glutamate receptors: phosphorylation and receptor signaling. *Journal Neuroscience Research* 86(1):1-10.

Kim JS, Kornhuber HH, Schmid-Burgk W, Holzmüller B (1980): Low cerebrospinal fluid glutamate in schizophrenic patients and a new hypothesis on schizophrenia. *Neuroscience Letters* 20(3):379-82.

King S, Dixon MJ (1999): Expressed emotion and relapse in young schizophrenia outpatients. *Schizophrenia Bulletin* 25(2):377-86.

Kinney GG, Burno M, Campbell UC, Hernandez LM, Rodriguez D, Bristow LJ, Conn PJ (2003): Metabotropic glutamate subtype 5 receptors modulate locomotor activity and sensorimotor gating in rodents. *Journal of Pharmacological and Experimental Therapy* 306:116–123.

Kinney GG, O'Brien JA, Lemaire W, Burno M, Bickel DJ, Clements MK, Chen TB, Wisnoski DD, Lindsley CW, Tiller PR, Smith S, Jacobson MA, Sur C, Duggan ME, Pettibone DJ, Conn PJ, Williams DL Jr (2005): A novel selective positive allosteric modulator of metabotropic glutamate receptor subtype 5 has in vivo activity and antipsychotic-like effects in rat behavioral models. *Journal of Pharmacol and Experimental Therapy* 313:199–206.

Konradi C, Heckers S (2003): Molecular aspects of glutamate dysregulation: implications for schizophrenia and its treatment. *Pharmacological Therapy* 97(2):153-179.

Kraepelin, E (1896): *Dementia praecox*. *Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte*. Leipzig, Barth. 5. Auflage ed.

Literaturverzeichnis

- Kremen WS, Seidman LJ, Faraone SV, Tsuang MT (2008): IQ decline in cross-sectional studies of schizophrenia: methodology and interpretation. *Psychiatry research* 158(2):181-94.
- Lautenbacher S, Möser C. (2004): Neuropsychologie der Schizophrenie. In: S. Lautenbacher und S. Gauggel (Hrsg.). *Neuropsychologie psychischer Störungen*. 285-299. Berlin: Springer.
- Lehrl S, Fischer B (1990): A basic information psychological parameter (BIP) for the reconstruction of concepts of intelligence. *European Journal of Personality* 4(4):259-286.
- Lencz T, Szeszko PR, DeRosse P, Burdick KE, Bromet EJ, Bilder RM, Malhotra AK (2010): A schizophrenia risk gene, ZNF804A, influences neuroanatomical and neurocognitive phenotypes. *Neuropsychopharmacology* 35(11):2284-91.
- Levy DL, O'Driscoll G, Matthysse S, Cook SR, Holzman PS, Mendell NR. (2004): Antisaccade performance in biological relatives of schizophrenia patients: a meta-analysis. *Schizophrenia Research* 1;71(1):113-25.
- Lezak M. (1995). *Neuropsychological assessment* (3rd ed.). New York: Oxford University Press.
- Li D, Collier DA, He L (2006): Meta-analysis shows strong positive association of the neuregulin 1 (NRG1) gene with schizophrenia. *Human Molecular Genetics* 15;15(12):1995-2002.
- Lindsley CW, Shipe WD, Wolkenberg SE, Theberge CR, Williams DL Jr, Sur C, Kinney GG (2006): Progress towards validating the NMDA receptor hypofunction hypothesis of schizophrenia. *Current Topics of Medical Chemistry* 6:771–785.
- Lindsley CW, Wisnoski DD, Leister WH, O'brien JA, Lemaire W, Williams DL Jr, Burno M, Sur C, Kinney GG, Pettibone DJ, Tiller PR, Smith S, Duggan ME, Hartman GD, Conn PJ, Huff JR (2004): Discovery of positive allosteric modulators for the metabotropic glutamate receptor subtype 5 from a series of N-(1,3-diphenyl-1H-pyrazol-5-yl)benzamides that potentiate receptor function in vivo. *Journal of Medical Chemistry* 47:5825–5828.
- Lipska BK, Weinberger DR (2000): To model a psychiatric disorder in animals: schizophrenia as a reality test. *Neuropsychopharmacology* 23(3):223-39.

Literaturverzeichnis

- Liu F, Grauer S, Kelley C, Navarra R, Graf R, Zhang G, Atkinson PJ, Popiolek M, Wantuch C, Khawaja X, Smith D, Olsen M, Kouranova E, Lai M, Pruthi F, Pulicicchio C, Day M, et al. (2008): ADX47273 [S-(4-fluoro-phenyl)-{3-[3-(4-fluoro-phenyl)-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl]-piperidin-1-yl}-methanone]: a novel metabotropic glutamate receptor 5-selective positive allosteric modulator with preclinical antipsychotic-like and procognitive activities. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapy* 327(3):827-39.
- Lodge D and Anis NA (1982): Effects of phencyclidine on excitatory amino acid activation of spinal interneurons in the cat. *European Journal of Pharmacology* 77(2-3):203-204.
- López-Bendito G, Shigemoto R, Fairén A, Luján R (2002): Differential distribution of group I metabotropic glutamate receptors during rat cortical development. *Cerebral Cortex* 12(6):625-38.
- Lu YM, Jia Z, Janus C, Henderson JT, Gerlai R, Wojtowicz JM, Roder JC (1997): Mice lacking metabotropic glutamate receptor 5 show impaired learning and reduced CA1 long-term potentiation (LTP) but normal CA3 LTP. *Journal Neuroscience* 17:5196-5205.
- Luby ED, Cohen BD, Rosenbaum G., et al (1959): Study of a new schizophrenomimetic drug - sernyl. A.M.A. *Archives of Neurology and Psychiatry* 81:113-119.
- Luján R, Nusser Z, Roberts JDB, Shigemoto R, Somogyi P (1996): Perisynaptic location of metabotropic glutamate receptors mGluR1 and mGluR5 on dendrites and dendritic spines in the rat hippocampus. *European Journal of Neuroscience* 8:1488–1500.
- Luján R, Roberts JDB, Shigemoto R, Somogyi P (1997): Differential plasma membrane distribution of metabotropic glutamate receptors mGluR1, mGluR2 and mGluR5, relative to neurotransmitter release sites. *Journal of Chemical Neuroanatomy* 13:219–241.
- Maiese K, Vincent A, Lin SH, Shaw T (2000): Group I and group III metabotropic glutamate receptor subtypes provide enhanced neuroprotection. *Journal of Neuroscience Research* 62(2):257-72.
- Malaspina D (2001): Paternal factors and schizophrenia risk: de novo mutations and imprinting. *Schizophr Bull.* 27(3):379-93. Review.

Literaturverzeichnis

Malhotra AK, Adler CM, Kennison SD, et al. (1997): Clozapine blunts N-methyl-D-aspartate antagonist-induced psychosis: a study with ketamine. *Biological Psychiatry* 42(8):664-8.

Mannaioni G, Marino MJ, Valenti O, Traynelis SF, Conn PJ (2001). Metabotropic glutamate receptors 1 and 5 differentially regulate CA1 pyramidal cell function. *Journal of Neuroscience* 21:5925–5934.

Mattson MP (2003): Excitotoxic and excitoprotective mechanisms: abundant targets for the prevention and treatment of neurodegenerative disorders. *Neuromolecular Medicine* 3(2):65-94.

Mattson MP (2009): Glutamate and Neurotrophic Factors in Neuronal Plasticity and Disease. Annual New York Academy of Sciences. Author manuscript; PMCID: PMC2614307.

McGeehan AJ, Janak PH, Olive MF (2004) Effect of the mGluR5 antagonist 6-methyl-2 (phenylethynyl)pyridine (MPEP) on the acute locomotor stimulant properties of cocaine, d-amphetamine, and the dopamine reuptake inhibitor GBR12909 in mice. *Psychopharmacology(Berl)* 174:266–273.

Meador-Woodruff JH, Healy DJ (2000): Glutamate receptor expression in schizophrenic brain. *Brain Research Review* 31(2-3):288-94.

Meldrum BS (2000): Glutamate as a Neurotransmitter in the Brain: Review of Physiology and Pathology. *Journal of Nutrition*. 130:1007S-1015S.

Meyer U, Feldon J, Schedlowski M, Yee BK (2005): Immunological stress at the maternal-foetal interface: a link between neurodevelopment and adult psychopathology. *Brain Behavioral Immunology* 20(4):378-88.

Meyer-Lindenberg A, Weinberger DR (2006): Intermediate phenotypes and genetic mechanisms of psychiatric disorders. *Nature Reviews Neuroscience* 7:220-231.

Minakami R, Katsuki F, Sugiyama H (1993): A variant of metabotropic glutamate receptor subtype 5: an evolutionally conserved insertion with no termination codon. *Biochemical Biophysical Research Communications* 194(2):622-7.

Minakami R, Katsuki F, Yamamoto T, et al. (1994): Molecular cloning and the functional expression of two

Literaturverzeichnis

isoforms of human metabotropic glutamate receptor subtype 5. *Biochemical Biophysical Research Communications* 199(3):1136-43.

Möller H-J, Deister A (2005): Schizophrenie. In Möller H.-J., Laux G., Kapfhammer H.P. (Hrsg.). *Psychiatrie und Psychotherapie*. 2. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer.

Möser C, Krieg JC, Zihl J, Lautenbacher S. (2006): Attention and memory deficits in schizophrenia: the role of symptoms of depression. *Cognitive Behavioral Neurology* 19(3):150-6.

Moghaddam B, Adams B, Verma A, Daly D. (1997): Activation of glutamatergic neurotransmission by ketamine: a novel step in the pathway from NMDA receptor blockade to dopaminergic and cognitive disruptions associated with the prefrontal cortex. *Journal of Neuroscience* 17(8):2921-2927.

Mohamed S, Fleming S, Penn DL, Spaulding W (1999): Insight in schizophrenia: its relationship to measures of executive functions. *Journal of Nervous and Mental Disease* 187(9):525-31.

Mohamed S, Paulsen JS, O'Leary D, Arndt S, Andreasen N. (1999): Generalized cognitive deficits in schizophrenia: a study of first-episode patients. *Archives of General Psychiatry* 56(8):749-754.

Morrens M, Hulstijn W, Sabbe B (2007): Psychomotor Slowing in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 33(4):1038–1053.

Mortensen PB, Pedersen CB, Westergaard T, Wohlfahrt J, Ewald H, Mors O, Andersen PK, Melbye M (1999): Effects of family history and place and season of birth on the risk of schizophrenia. *New England Journal of Medicine* 340(8):603-8.

Muñoz A, Liu X-B, Jones EG (1999): Development of metabotropic glutamate receptors from trigeminal nuclei to barrel cortex in postnatal mouse. *Journal of Comparative Neurology* 409:549–566.

Nakanishi S (1992): Molecular diversity of glutamate receptors and implications for brain function. *Science*, 258(5082):597-603.

Nakanishi S, Nakajima Y, Masu M, Ueda Y, Nakahara K, Watanabe D, Yamaguchi S, Kawabata S, Okada

Literaturverzeichnis

- M (1998): Glutamate receptors: brain function and signal transduction. *Brain Research Reviews* 26(2-3):230-5.
- Newcomer, J. W. and Krystal, J. H. (2001): NMDA receptor regulation of memory and behavior in humans. *Hippocampus*, 11(5):529-542.
- Norton N, Moskvina V, Morris DW (2006): Evidence that interaction between neuregulin 1 and its receptor erbB4 increases susceptibility to schizophrenia. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics* 141B(1):96-101.
- Nuechterlein KH, Dawson ME (1984): Information processing and attentional functioning in the developmental course of schizophrenic disorders. *Schizophrenia Bulletin* 10(2):160-203.
- Nuechterlein K., Asarnow R. (2004): *Manual for PC Software for 3-7 Continuous Performance Test*. California: UCLA.
- Nusser Z, Mulvihill E, Streit P, Somogyi P (1994): Subsynaptic segregation of metabotropic and ionotropic glutamate receptors as revealed by immunogold localization. *Neuroscience* 61:421–427.
- O'Carroll R (2000): Cognitive impairment in schizophrenia. *Advances in Psychiatric Treatment* 6:161-168.
- O'Donovan MC, Craddock N, Norton N, Williams H, Peirce T, Moskvina V, Nikolov I, Hamshire M, Carroll L, Georgieva L, Dwyer S, Holmans P, Marchini JL, Spencer CC, Howie B, Leung HT, Hartmann AM, Möller HJ, Morris DW, Shi Y, Feng G, Hoffmann P, Propping P, Vasilescu C, Maier W, Rietschel M, Zammit S, Schumacher J, Quinn EM, Schulze TG, Williams NM, Giegling I, Iwata N, Ikeda M, Darvasi A, Shifman S, He L, Duan J, Sanders AR, Levinson DF, Gejman PV, Cichon S, Nöthen MM, Gill M, Corvin A, Rujescu D, Kirov G, Owen MJ, Buccola NG, Mowry BJ, Freedman R, Amin F, Black DW, Silverman JM, Byerley WF, Cloninger CR (2008): Identification of loci associated with schizophrenia by genome-wide association and follow-up. *Nature Genetics* 40(9):1053-5.
- 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. Sequenom.

Literaturverzeichnis

Offermanns S, Schultz G (1994): Complex information processing by the transmembrane signaling system involving G proteins. *Naunyn Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* 350: 329-338.

Ohnuma T, Augood SJ, Arai H, McKenna PJ, Emson PC (1998): Expression of the human excitatory amino acid transporter 2 and metabotropic glutamate receptors 3 and 5 in the prefrontal cortex from normal individuals and patients with schizophrenia. *Brain Research of Molecular Brain Research* 56:207-217.

Ohnuma T, Tessler S, Arai H, Faull RL, McKenna PJ, Emson PC (2000): Gene expression of metabotropic glutamate receptor 5 and excitatory amino acid transporter 2 in the schizophrenic hippocampus. *Brain Research of Molecular Brain Research* 85:24–31.

Ojeda N, Peña J, Sánchez P, Elizagárate E, Ezcurra J (2008): Processing speed mediates the relationship between verbal memory, verbal fluency, and functional outcome in chronic schizophrenia. *Schizophrenia Research* 101(1-3):225-33.

Olney JW, Farber NB (1995): Glutamate receptor dysfunction and schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 52:998-1007.

O'Malley KL, Jong YJI, Gonchar Y, Burkhalter A, Romano C (2003): Activation of metabotropic glutamate receptor mGlu5 on nuclear membranes mediates intranuclear Ca^{2+} changes in heterologous cell types and neurons. *Journal of Biological Chemistry* 278:28 210–28 219.

Oswald WD, Roth E (1987): *Der Zahlen-Verbindungs-Test*, 2. überarbeitete und erweiterte Auflage. Göttingen, Bern, Toronto, Seattle: Hogrefe.

Ozawa S, Kamiya H, Tsuzuki K (1998): Glutamate receptors in the mammalian central nervous system. *Progress in Neurobiology* 54(5):581-618.

Parnas J, Cannon TD, Jacobsen B, Schulsinger H, Schulsinger F, Mednick SA (1993): Lifetime DSM-III-R diagnostic outcomes in the offspring of schizophrenic mothers: results from the Copenhagen High-Risk Study. *Archives of General Psychiatry* 50(9):707-714.

Paz RD, Tardito S, Atzori M, Tseng KY(2008): Glutamatergic Dysfunction in Schizophrenia: from basic

Literaturverzeichnis

neuroscience to clinical psychopharmacology. *European Neuropsychopharmacology* 18(11):773–786.

Pierrefiche O, Daoust M, Naassila M (2004): Biphasic effect of acamprosate on NMDA but not on GABAA receptors in spontaneous rhythmic activity from the isolated neonatal rat respiratory network. *Neuropharmacology* 47:35–45.

Pietraszek M, Gravius A, Schafer D, Weil T, Trifanova D, Danysz W (2005): mGluR5, but not mGluR1, antagonist modifies MK-801-induced locomotor activity and deficit of prepulse inhibition. *Neuropharmacology* 49:73–85.

Pietraszek M, Nagel J, Gravius A, Schäfer D, Danysz W (2007): The role of group I metabotropic glutamate receptors in schizophrenia. Review Article. *Amino Acids* 32:173–178.

Pietraszek M, Rogoz Z, Wolfarth S, Ossowska K (2004): Opposite influence of MPEP, an mGluR5 antagonist, on the locomotor hyperactivity induced by PCP and amphetamine. *J Physiol Pharmacol* 55:587–593.

Pin JP, Acher F, Conn PJ, Duvoisin R, Ferraguti F, Flor PJ, Hampson D, Johnson MP, Monn J, Nakanishi S, Nicoletti F, Schoepp DD, Shigemoto R (2009): Metabotropic glutamate receptors, introductory chapter. IUPHAR database:[http://www.iuphar-db.org/PRODDATABASE/FamilyIntroduction Forward?familyId=40](http://www.iuphar-db.org/PRODDATABASE/FamilyIntroductionForward?familyId=40).

Porteous, D (2008): Genetic causality in schizophrenia and bipolar disorder: out with the old and in with the new. *Current Opinion Genetic Development* 18(3):229-34.

Qiagen (2005): QIAamp DNA Blood Midi/Maxi Handbook (2nd ed.). Hilden.

Qin S, Zhao X, Pan Y (2005): An association study of the N-methyl-D-aspartate receptor NR1 subunit gene (GRIN1) and NR2B subunit gene (GRIN2B) in schizophrenia with universal DNA microarray. *European Journal of Human Genetics* 13(7):807-14.

Quarta D, Naylor CG, Morris HV, Patel S, Genn RF, Stolerman IP (2007): Different effects of ionotropic and metabotropic glutamate receptor antagonists on attention and the attentional properties of nicotine. *Neuropharmacology* 53:421-430.

Literaturverzeichnis

- Quiñones RM, Calderín YC, Domínguez M, Bravo TM, Berazaín AR, García A, Caballero A, Reyes MM (2009): Heritability of Trail Making Test performance in multiplex schizophrenia families: implications for the search for an endophenotype. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 259(8):475-81.
- Raz S, Raz N (1990): Structural brain abnormalities in the major psychoses: A quantitative review of the evidence from computerized imaging. *Psychological Bulletin* 108(1):93–108.
- Reitan RM (1992): Trail Making Test, Manual for Administration and Scoring. Arizona: Reitan Neuropsychology Laboratory.
- Remschmidt H, Theisen FM (2001): Definition und Klassifikation. S. 15. Aus: Schizophrenie. Berlin, Heidelberg, New York: Springer.
- Ritter M (2005): Hormone in Physiologie. Deetjen P, Speckmann E-J, Hescheler J. 4.Auflage. München, Jena: Elsevier, Urban und Fischer.
- Rodnick EH, Shakow D (1940): Set in the schizophrenic as measured by a composite reaction time index. *American Journal of Psychiatry* 97:214-225.
- Rodríguez-Sánchez JM, Crespo-Facorro B, González-Blanch C, Pérez-Iglesias R, Álvarez-Jiménez M, Martínez O, Vázquez-Barquero JL(2008): Cognitive Functioning and Negative Symptoms in First. *Neurotoxicity Research* 14(2,3):227-235.
- Rodríguez-Sánchez JM, Crespo-Facorro B, González-Blanch C, Perez-Iglesias R, Vázquez-Barquero JL; PAFIP Group Study (2007): Cognitive dysfunction in first-episode psychosis: the processing speed hypothesis. *British Journal of Psychiatry Supplement* 51:107-10.
- Rong R, Ahn JY, Huang H, Nagata E, Kalman D, Kapp JA, Tu J, Worley PF, Snyder SH, Ye K (2003): PI3 kinase enhancer-Homer complex couples mGluRI to PI3 kinase, preventing neuronal apoptosis. *Nature Neuroscience* 6(11):1153-61.
- Rosenbaum G, Cohen BD, Luby ED, Gottlieb JS, Yelen D (1959): Comparison of sernyl with other drugs:

Literaturverzeichnis

simulation of schizophrenic performance with sernyl, LSD-25, and amobarbital (amytal) sodium; I. Attention, motor function, and proprioception. *Archives of General Psychiatry* 1:651-656.

Rowland LM, Bustillo JR, Mullins PG, Jung RE, Lenroot R, Landgraf E, Barrow R, Yeo R, Lauriello J, Brooks WM (2005): Effects of ketamine on anterior cingulate glutamate metabolism in healthy humans: a 4-T proton MRS study. *American Journal of Psychiatry*. 162(2):394-6.

Rützel, E. (1977): Aufmerksamkeit in Brickenkamp R. (2001): Test d2 Aufmerksamkeits-Belastungs-Test, Manual, 9., überarbeitete Auflage. Bern, Göttingen, Toronto, Seattle: Hogrefe.

Rund BR, Borg NE (1999): Cognitive deficits and cognitive training in schizophrenic patients: a review. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 100(2):85-95.

Rujescu D, Bender A, Keck M (2006): A pharmacological model for psychosis based on N-methyl-D-aspartate receptor hypofunction: molecular, cellular, functional and behavioral abnormalities. *Biological Psychiatry*. 15;59(8):721-9.

Salamé P, Danion J-M, Peretti S, Cuervo C (1998): The state of functioning of working memory in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 30:11-29.

Salthouse TA (1996): The processing-speed theory of adult age differences in cognition. *Psychology Review* 103(3):403-28.

Sams-Dodd F (1996): Phencyclidine-induced stereotyped behaviour and social isolation in rats: a possible animal model of schizophrenia. *Behavioral Pharmacology* 7:3–23.

Sánchez P, Ojeda N, Peña J, Elizagárate E, Yoller AB, Gutiérrez M, Ezcurra J (2009): Predictors of longitudinal changes in schizophrenia: the role of processing speed. *Journal of Clinical Psychiatry*. 70(6):888-96.

Sanders AR, Duan J, Levinson DF, Shi J, He D, Hou C, Burrell GJ, Rice JP, Nertney DA, Olincy A, Rozic P, Vinogradov S, Buccola NG, Mowry BJ, Freedman R, Amin F, Black DW, Silverman JM, Byerley WF, Crowe RR, Cloninger CR, Martinez M, Gejman PV (2008): No significant association of 14 candidate genes

Literaturverzeichnis

with schizophrenia in a large European ancestry sample: implications for psychiatric genetics. *American Journal of Psychiatry*. 165(4):497-506.

Saoud M, d'Amato T, Gutknecht C, Triboulet P, Bertaud JP, Marie-Cardine M, Daléry J, Rochet T (2000): Neuropsychological deficit in siblings discordant for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 26(4):893-902.

Schatz J (1998): Cognitive processing efficiency in schizophrenia: generalized vs domain specific deficits. *Schizophrenia Research* 30(1):41-9.

Schenkel LS, Silverstein SM (2004): Dimensions of premorbid functioning in schizophrenia: a review of neuromotor, cognitive, social, and behavioural domains. *Genetic, Social, and General Psychology Monogr.* 130:241-270.

Schlumberger C, Pietraszek M, Gravius A, Danysz W (2010): Effects of a positive allosteric modulator of mGluR5 ADX47273 on conditioned avoidance response and PCP-induced hyperlocomotion in the rat as models for schizophrenia. *Pharmacological Biochemistry and Behavior* 95(1):23-30.

Schneider K (1967): *Klinische Psychopathologie*, 8. erg. Auflage.

Schumacher J, Abon Jamra R, Freudenberg J, Becker T, Ohlraun S, Otte AC, Tullius M, Kovalenko S, Bogaert AV, Maier W, Rietschel M, Propping P, Nöthen MM, Cichon S (2004): Examination of G72 and D-aminoacid oxidase as genetic risk factors for schizophrenia and bipolar affective disorder. *Mol Psychiatry* 9: 203-207. *Psychiatric Genetics* 9:183-186.

Seidman LJ, Yurgelun-Todd D, Kremen WS, Woods BT, Goldstein JM, Faraone SV, Tsuang MT (1994): Relationship of prefrontal and temporal lobe MRI measures to neuropsychological performance in chronic schizophrenia. *Biological Psychiatry* 15;35(4):235-46.

Selten JP, Cantor-Graae E, Kahn RS (2007): Migration and schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry*. 20(2):111-5. Review.

Semple DM, McIntosh AM, Lawrie SM (2005): Cannabis as a risk factor for psychosis: systematic review. *Journal of Psychopharmacology* 19(2):187-94.

Literaturverzeichnis

- She W-C, Quairiaux C, Albright MJ, Wang YC, Sanchez DE, Chang PS, Welker E, Lu HC (2009): Roles of mGluR5 in synaptic function and plasticity of the mouse thalamocortical pathway. *European Journal of Neuroscience* 29(7):1379–1396.
- Shi J, Gershon ES, Liu C (2008): Genetic associations with schizophrenia: Meta-analyses of 12 candidate genes. *Schizophrenia Research* 104(1-3):96-107.
- Shigemoto R, Kinoshita A, Wada E, Nomura S, Ohishi H, Takada M, Flor PJ, Neki A, Abe T, Nakanishi S, Mizuno N (1997): Differential presynaptic localization of metabotropic glutamate receptor subtypes in the rat hippocampus. *Journal of Neuroscience* 17:7503–7522.
- Sitskoorn MM, Aleman A, Ebisch SJ, Appels MC, Kahn RS (2004): Cognitive deficits in relatives of patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophrenia Research* 1;71(2-3):285-95.
- Smith GS, Schloesser R, Brodie JD, Dewey SL, Logan J, Vitkun SA, Simkowitz P, Hurley A, Cooper T, Volkow ND, Cancro R (1998): Glutamate modulation of dopamine measured in vivo with positron emission tomography (PET) and 11C-raclopride in normal human subjects. *Neuropharmacology* 18(1):18-25.
- Smith TE, Boyce EM (1962): The relationship of the trail making test to psychiatric symptomatology. *Journal of clinical psychology*, Jg. 18:450–454.
- Snitz B, Daum I (2001): The neuropsychology of schizophrenia: a selective review. *Zeitschrift für Neuropsychologie* 12(1):3-7.
- Spooren W, Ballard T, Gasparini F, Amalric M, Mutel V, Schreiber R (2003): Insight into the function of Group I and Group II metabotropic glutamate (mGlu) receptors: behavioural characterization and implications for the treatment of CNS disorders. *Behavioral Pharmacology* 14(4):257-277.
- St Clair D, Blackwood D, Muir W, Carothers A, Walker M, Spowart G, Gosden C, Evans HJ (1990): Association within a family of a balanced autosomal translocation with major mental illness. *Lancet* 336:13-16.
- Steen RG, Hamer RM, Lieberman JA (2005): Measurement of brain metabolites by 1H magnetic resonance

Literaturverzeichnis

spectroscopy in patients with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychopharmacology*. 30(11):1949-62. Review.

Stefansson H, Ophoff RA, Steinberg S, Andreassen OA, Cichon S, Rujescu D, Werge T, Pietiläinen OPH, Mors O, Mortensen PB, et al. (2009): Common variants conferring risk of schizophrenia. *Nature* 460:744-747.

Stephens JC, Schneider JA, Tanguay DA, Choi J, Acharya T, Stanley SE, Jiang R, Messer CJ, Chew A, Han JH, Duan J, Carr JL, et al. (2001): Haplotype variation and linkage disequilibrium in 313 human genes. *Science* 293:489–493.

Sternweis, PC, Smrcka AV (1993): G proteins in signal transduction: the regulation of phospholipase C. *Ciba Found Symp*. 176:96–106; discussion 106–111.

Steullet P, Neijt HC, Cuénod M, Do KQ (2006): Synaptic plasticity impairment and hypofunction of NMDA receptors induced by glutathione deficit: relevance to schizophrenia. *Neuroscience*. 137(3):807-19.

Stone JM, Morrison PD, Pilowsky LS (2007): Glutamate and dopamine dysregulation in schizophrenia- a synthesis and selective review. *Journal of Psychopharmacology*. ISSN 0269-8811. London, Los Angeles, New Delhi, Singapore: Sage Publications Ltd.

Straub RE, Jing Y, MacLean CJ, Ma Y, Webb BT, Myakishev MV, Harris-Kerr C, Wormley B, Sadek H, Kadambi B, Cesare AJ, Gibberman A, Wang X, O'Neill FA, Walsh D, Kendler KS (2002): Genetic variation in the 6p22.3 gene DTNBP1, the human ortholog of the mouse dysbindine gene, is associated with schizophrenia. *American Journal of Human Genetics* 71:337-348.

Stuart Gibbons A, Scarr E, McOmish CE, Hannan AJ, Thomas EA, Dean B (2008): Regulator of G-protein signalling 4 expression is not altered in the prefrontal cortex in schizophrenia. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 42(8):740–5.

Sturm W, Willmes K (1999): Verbaler Lerntest (VLT) Handanweisung. Göttingen, Bern, Toronto, Seattle: Hogrefe.

Literaturverzeichnis

Sturm W, Willmes K (1999): Nonverbaler Lerntest (NVLT) Handanweisung. Göttingen, Bern, Toronto, Seattle: Hogrefe.

Szumliński KK, Kalivas PW, Worley PF (2006): Homer proteins: implications for neuropsychiatric disorders. *Current Opinion in Neurobiology* 16(3):251-7.

Tan HY, Callicott JH, Weinberger DR (2007): Dysfunctional and compensatory prefrontal cortical systems, genes and the pathogenesis of schizophrenia. *Cerebral Cortex* 17(1):171-81.

Tandon R, Keshavan MS, Nasrallah HA (2008): Schizophrenia, "Just the Facts": what we know in 2008, Part 1: overview. *Schizophrenia research* 100(1-3):4–19.

Tandon R, Keshavan MS, Nasrallah HA (2008): Schizophrenia, "just the facts" what we know in 2008, Part 2. Epidemiology and etiology. *Schizophrenia research* 102(1-3):1–18.

Tandon R, Keshavan MS, Nasrallah HA (2009): Schizophrenia, "just the facts" 4. Clinical features and conceptualization. *Schizophrenia research* 110(1-3):1–23.

Théberge J, Bartha R, Drost DJ, Menon RS, Malla A, Takhar J, Neufeld RW, Rogers J, Pavlosky W, Schaefer B, Densmore M, Al-Semaan Y, Williamson PC (2002): Glutamate and glutamine measured with 4.0 T proton MRS in never-treated patients with schizophrenia and healthy volunteers. *American Journal of Psychiatry* 159(11):1944-6.

Tewes U (1994): HAWIE-R: Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991. Bern, Göttingen, Toronto, Seattle: Huber.

Tischler L, Petermann F (2010): Trail Making Test. *Zeitschrift für Psychiatrie, Psychologie und Psychotherapie* 58(1):79–81.

Tochigi M, Suga M, Ohashi J, et al. (2006): No association between the metabotropic glutamate receptor type 3 gene (GRM3) and schizophrenia in a Japanese population. *Schizophrenia Research* 88(1-3):260-264.

Torrey EF, Miller J, Rawlings R, Yolken RH (1997): Seasonality of births in schizophrenia and bipolar

Literaturverzeichnis

disorder: a review of the literature. *Schizophrenia Research* 7;28(1):1-38.

Trepel M (2004): *Neuroanatomie: Struktur und Funktion*; 3. Auflage; München: Elsevier GmbH, Urban und Fischer Verlag.

Tsai G, Coyle JT (2002): Glutamatergic mechanisms in schizophrenia. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 42:165–79.

Tsuang MT, Tohen M, Zahner GEP (1995): *Textbook in Psychiatry epidemiology*. New York: Wiley-Liss.

Van den Pol AN, Romano C, Ghosh P (1995): Metabotropic glutamate receptor mGluR5 subcellular distribution and developmental expression in hypothalamus. *The Journal of Comparative Neurology* 362(1):134-50.

Tuche O, Lange KW (2004): TL-D, Turm von London-Deutsche Version, Manual. Göttingen, Bern, Toronto, Seattle, Oxford, Prag: Hogrefe.

Van Hooft JA, Giuffrida R, Blatow M, Monyer H (2000): Differential expression of group I metabotropic glutamate receptors in functionally distinct hippocampal interneurons. *Journal of Neuroscience* 15;20(10):3544-51.

Van Winkel R, Esquivel G, Kenis G, Wichers M, Collip D, Peerbooms O, Rutten B, Myin-Germeys I, Van Os J. (2010): Review: Genome-wide findings in schizophrenia and the role of gene-environment interplay. *CNS Neuroscience and Therapeutics* 16(5):185-92.

Wagner M (2004): Genetische Aspekte der Neuropsychologie psychischer Störungen. In: S. Lautenbacher and S. Gauggel (Hrsg.). *Neuropsychologie psychischer Störungen*. 147-166. Berlin: Springer.

Walters JT, Corvin A, Owen MJ, Williams H, Dragovic M, Quinn EM, Judge R, Smith DJ, Norton N, Giegling I, Hartmann AM, Möller HJ, Muglia P, Moskvina V, Dwyer S, O'Donoghue T, Morar B, Cooper M, Chandler D, Jablensky A, Gill M, Kaladjeva L, Morris DW, O'Donovan MC, Rujescu D, Donohoe G (2010): Psychosis susceptibility gene ZNF804A and cognitive performance in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 67(7):692-700.

Literaturverzeichnis

Williams SH (2005): Medications for treating alcohol dependence. *American Family Physician* 72:1775–80.

Wing JK, Cooper JE, Sartorius N (1974): Measurement and classification of psychiatric symptoms; An instruction manual for the PSE and Catego program. Cambridge University Press.

Wright IC, Rabe-Hesketh S, Woodruff PW, David AS, Murray RM, Bullmore ET (2000): Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 157(1):16-25.

Zheng F, Gallagher JP (1992): Metabotropic glutamate receptors are required for the induction of long-term potentiation. *Cell* 9:163–172.

Zobel A, Maier W (2004): Endophänotypen - ein neues Konzept zur biologischen Charakterisierung psychischer Störungen. *Nervenarzt* 75:205-214.

8 Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde in der Psychiatrischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München durchgeführt. Ich danke Herrn Prof. Dr. med. P. Falkai als Leiter dieser Klinik und Herrn Prof. Dr. med. H.-J. Möller als ehemaligem Leiter dieser Klinik.

Herrn Prof. Dr. med. D. Rujescu möchte ich für die Möglichkeit zur Durchführung der vorliegenden Arbeit in seiner Forschungsgruppe meinen Dank aussprechen. Des Weiteren möchte ich Frau Dr. rer. biol. hum. I. Giegling und Herrn Prof. Dr. med. D. Rujescu für die Auswahl und Vergabe des Themas und im Besonderen für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung meiner Ergebnisse danken.

In außerordentlichem Maße möchte ich mich bei Dr. rer. biol. hum. A. Hartmann für die kompetente Unterstützung bei Fragen bezüglich des Laborteils und vor allem für das unermüdliche Korrekturlesen meiner Arbeit bedanken.

Ein herzlicher Dank geht an Frau Dr. rer. biol. hum. Heike Konnerth für die präzise Einarbeitung und die sehr gute Betreuung während des praktischen Teiles meiner Arbeit. Sie hatte selbst im größten Stress die Geduld sich meinen Fragen zu widmen und mir mit Rat und Tat zur Seite zu stehen.

Bedanken möchte ich mich auch bei allen Mitarbeitern und Doktoranden der Arbeitsgruppe, die mich oft in der praktischen Umsetzung unterstützt haben. Insbesondere danke ich Marianne Hsieh für die gute und humorvolle Zusammenarbeit und Stefanie Schübler für die mentale Unterstützung und die hilfreichen Anregungen beim Zusammenschreiben meiner Arbeit. Auch meiner Familie danke ich für ein stets offenes und geduldiges Ohr.

Mein Dank gilt auch allen Probanden, die sich zur Teilnahme an dieser Studie bereit erklärt haben.