

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

Direktor: Herr Prof. Dr. med. Peter Falkai

**Einfluss von Polymorphismen des DAO-Gens auf Schizophrenie
und den Endophänotyp Gedächtnisleistung**

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

vorgelegt von
Janina Seebach

aus
Starnberg

2014

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. D. Rujescu

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. Nils Peters

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

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

Tag der mündlichen Prüfung: 27.02.2014

*Nicht den Tod sollte man fürchten,
sondern dass man nie beginnen wird zu leben*

Marcus Aurelius

Meiner Familie, besonders meinem Sohn Leon Maximilian,
in Liebe und Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung.....	1
2. Einleitung	3
2.1. Schizophrenie	3
2.1.1. Epidemiologie.....	3
2.1.2. Symptome.....	4
2.1.3. Klassifikation.....	5
2.1.4. Subtypen	8
2.1.5. Verlauf.....	10
2.1.6. Prognose	11
2.1.7. Ätiologie	12
2.2. Genetik und Endophänotypen der Schizophrenie	22
2.2.1. Genetische Befunde der Schizophrenie	22
2.2.2. Endophänotypen	28
2.3. Gedächtnis	32
2.3.1. Genetische Aspekte des Gedächtnisses	33
2.3.2. Klassifikation des Gedächtnisses.....	34
2.3.3. Anatomie des Gedächtnisses	38
2.3.4. Neurophysiologie des Gedächtnisses.....	39
2.4. Das glutamaterge System	43
2.4.1. Der NMDA-Rezeptor	43
2.4.2. Die NMDA-Rezeptor-Hypothese der Schizophrenie	45
2.5. Das DAO-Gen.....	47
2.5.1. Lokalisation und Funktion des DAO-Gens.....	47
2.5.2. Bisherige Studienlage zur Thematik.....	50
2.6. Fragestellung	57
3. Material und Methoden.....	59
3.1. Studiendesign.....	59
3.1.1. Studienbedingungen	59
3.1.2. Studienteilnehmer	59
3.1.3. Rekrutierung	60
3.1.4. Ein- und Ausschlusskriterien	61
3.1.5. Auswahlverfahren durch neuropsychologische Testung	62
3.2. WMS-R (Wechsler Memory Scale Revised)	68
3.2.1. Durchführung der Subtests	69
3.2.2. Auswertung der WMS-R	75
3.2.3. Statistische Gütekriterien der WMS-R	78
3.3. Laborverfahren	80
3.3.1. DNA-Extraktion	80
3.3.2. Konzentrationsbestimmung der DNA	82
3.3.3. Genotypisierung.....	85
3.4. Statistische Auswertung	91

4. Ergebnisse	93
4.1. Fall-Kontroll-Assoziationsstudie	94
4.1.1. Analyse des Polymorphismus rs4964762	94
4.1.2. Analyse des Polymorphismus rs2070586	97
4.2. Endophänotypenstudie	100
4.2.1 Analyse des Polymorphismus rs4964762	100
4.2.2. Analyse des Polymorphismus rs2070586	107
5. Diskussion	112
5.1. Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse	112
5.2. Diskussion der Methoden	113
5.3.1. Ethnische Abstammung	116
5.3.2. Studiendesign	119
5.3.3. Zusammensetzung der Gruppe	120
5.3.4. Einschluss- und Klassifikationskriterien	122
5.3.5. Gedächtnistestung.....	123
5.3. Diskussion der Ergebnisse	124
5.4. Ausblick	132
6. Abkürzungsverzeichnis	135
7. Abbildungsverzeichnis	137
8. Tabellenverzeichnis	139
9. Literaturverzeichnis	141
10. Danksagung	205

1. Zusammenfassung

Das Gedächtnis ist ein neurokognitiver Bereich, der bei schizophrenen Patienten und ihren gesunden Angehörigen häufig eingeschränkt ist. Auch neurostrukturelle Auffälligkeiten bei Patienten und ihren Verwandten in Form von reduzierten präfrontalen und temporalen Gehirnteilen weisen darauf hin, da diese bei Gedächtnisfunktionen eine wichtige Rolle spielen. Zudem sind das Glutamatsystem und insbesondere der NMDA-Rezeptor für Gedächtnisvorgänge entscheidend und häufig auch bei der Schizophrenie beeinträchtigt. Das DAO-Gen auf dem langen Arm von Chromosom 12 ist aufgrund mehrerer genetischer Studien sowohl ein Kandidatengene für die Schizophrenie als auch an Gedächtnisprozessen als bekannter modulierender Faktor des NMDA-Rezeptors beteiligt.

In dieser Arbeit wurden die beiden Polymorphismen rs4964762 und rs2070586 des DAO-Gens in Form einer Fall-Kontroll-Assoziationsstudie auf einen Zusammenhang mit der Schizophrenie an einem kaukasischen Kollektiv von 137 an Schizophrenie erkrankten Patienten und 310 gesunden Kontrollprobanden untersucht. Dazu war es notwendig die beiden SNPs durch das iPLEX-Verfahren zu genotypisieren. Zusätzlich wurde der Einfluss der beiden Polymorphismen auf Leistungen verschiedener Gedächtnisbereiche als mögliche Endophänotypen der Schizophrenie durch den WMS-R-Gedächtnistest überprüft.

Während sich in der Fall-Kontroll-Assoziationsstudie kein Zusammenhang der Allele und Genotypen mit der Erkrankung feststellen ließ, zeigte sich in der Endophänotypenstudie ein signifikanter Einfluss des SNP rs4964762 auf Teilbereiche des Gedächtnisses. So fielen die Leistungen von Heterozygoten dieses Polymorphismus im Gedächtnisbereich Aufmerksamkeit/Konzentration schlechter aus als bei homozygoten Genotypen (AA, TT). Eine gleichsinnige Tendenz war für das visuelle Gedächtnis und die verzögerte visuelle Wiedergabe feststellbar. Ähnlich hierzu waren signifikant schlechtere Ergebnisse von A-Trägern bzw. T-Trägern gegenüber von Homozygoten (AA, TT) in den Kategorien verzögerte visuelle Wiedergabe und Aufmerksamkeit/Konzentration sowie eine solche Tendenz bei der verzögerten verbalen Wiedergabe auffällig. Bei der Gegenüberstellung der A- und T-Allele des Polymorphismus insgesamt zeigte sich dagegen in keiner Gedächtniskategorie ein signifikanter Unterschied.

1. Zusammenfassung

Durch die Ergebnisse dieser Studie ist nicht davon auszugehen, dass die beiden untersuchten Polymorphismen direkt einen Zusammenhang mit der schizophrenen Erkrankung haben. Dagegen ist ein Einfluss des SNP rs4964762 auf Teilbereiche des Gedächtnisses als Endophänotyp der Schizophrenie durchaus vorstell- und erklärbar. Weitere Studien an größeren Kollektiven und molekularbiologische Studien (z.B. im Tiermodell) sind jedoch notwendig, um sicherere Aussagen zum Einfluss auf das Gedächtnis oder auf die ätiopathogenetische Relevanz für die Schizophrenie treffen zu können.

2. Einleitung

2.1. Schizophrenie

2.1.1. Epidemiologie

Die Schizophrenie ist eine häufige psychiatrische Erkrankung, die zu den endogenen Psychosen gerechnet wird. Systematische Daten existieren erst seit der Definition der Erkrankung in den letzten Jahrzehnten. Seitdem wurde sowohl von steigenden (Bray et al. 2006) als auch von sinkenden Raten berichtet (Woogh 2001). Der Grund hierfür könnte in divergierenden Angaben zur allgemeinen Häufigkeit, in unterschiedlichen Erhebungsmethoden und in nicht einheitlichen Diagnosekriterien gerade in älteren Studien liegen (Eaton et al. 2007; Narrow et al. 2002; Regier et al. 1998; Kendell et al. 1993; Anthony et al. 1985).

Die Häufigkeit der Schizophrenie scheint dabei unabhängig von geographischen (Saha et al. 2006; Andreasen 2000) und kulturellen Aspekten (Sartorius et al. 1986) zu sein. Die Inzidenzrate liegt je nach angewandten Diagnosekriterien bei 8-43/100.000 pro Jahr (Tandon et al. 2008a; McGrath et al. 2004; Jablensky et al. 1992; WHO 1978), die Punktprävalenz um 4,6 pro 1000 Einwohner (Saha et al. 2005; Jablensky 2000) und die Lebenszeitprävalenz je nach Studienlage zwischen 0,7-12/1000 (Tandon et al. 2008a; Saha et al. 2005).

Lange wurde davon ausgegangen, dass Männer und Frauen etwa gleich häufig betroffen sind (Häfner et al. 1997). Neuere Studien konnten jedoch eine erhöhte Inzidenz bei Männern nachweisen (McGrath et al. 2004; Aleman et al. 2003) bei gleicher Prävalenzrate beider Geschlechter. Dies wäre durch das krankheitsassoziierte erhöhte Mortalitätsrisiko von Männern oder durch differierende Umweltfaktoren zwischen den Geschlechtern erklärbar (Tandon et al. 2008a). Hambrecht et al. machen dagegen eine Unterdiagnostizierung bei Frauen, uneinheitliche Diagnosekriterien und Methoden für die Geschlechterdifferenz verantwortlich (Hambrecht et al. 1994; Hambrecht et al. 1992). Es gibt zudem Studien, die einen x-chromosomalen genetischen Einfluss in Betracht ziehen (Andreasen 2000).

Die Schizophrenie kann in nahezu jedem Alter auftreten. Der genaue Krankheitsbeginn ist wegen der schleichenden Entwicklung und der variablen Symptome allerdings schwer festzustellen (Häfner 2000; Beiser et al. 1993). Es zeigt sich ein Häufigkeitsgipfel zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr, wobei Männer durchschnittlich etwa fünf Jahre früher erkranken als Frauen (Häfner et al. 1998; Angermeyer et al. 1987). Dies führte neben der Tatsache, dass

2. Einleitung

Spätschizophrenien bei Frauen häufiger sind (ab dem 40. Lebensjahr im deutschsprachigen Raum, ab dem Alter von 55 Jahren im englischsprachigen Bereich) und Frauen einen späteren zweiten Manifestationsgipfel zeigen, zur Theorie eines schützenden Einflusses von Östrogenen (Häfner 2003a). Diese These konnte aber in weiteren Studien nicht bestätigt werden (Perrez et al. 2005).

Sehr selten erkranken auch Kinder ab dem achten Lebensjahr. Dabei ist die *Early Onset Schizophrenia* (EOS) mit Beginn vor dem 20. Lebensjahr zu unterscheiden von der selteneren *Very Early Onset Schizophrenia* (VEOS) mit Beginn vor dem 13. Lebensjahr. Eine so frühe Manifestation ist dabei mit einer schlechteren Prognose behaftet (Vyas et al. 2012).

2.1.2. Symptome

Nicht ein einzelnes Symptom für sich ist spezifisch für die Schizophrenie, nahezu alle psychischen Funktionen können betroffen sein (Andreasen 2000). Neben neurokognitiven Auffälligkeiten existieren eine Reihe unterschiedlichster Beeinträchtigungen, die auch zwischen den Patienten sehr heterogen sind.

Grundsätzlich können die Bereiche Konzentration, Aufmerksamkeit, inhaltliches und formales Denken, Icherleben, Wahrnehmung, Intentionalität, Antrieb, Affektivität und Psychomotorik eingeschränkt sein (Wobrock et al. 2004a).

Störungen des Affekts (z.B. Affektarmut, Anspannung, Ängstlichkeit, depressive Verstimmung, Affektlabilität) und des Antriebs (z.B. sozialer Rückzug) sind besonders im Frühverlauf häufig und gehen dem Ausbruch der Erkrankung oft Jahre voraus (Yung et al. 1996). Depressive Symptome kommen bei der Mehrzahl der Fälle im Krankheitsverlauf vor, wobei sie in allen Phasen auftreten können. Es ist allerdings ungeklärt, inwieweit sie Ausdruck der Erkrankung selbst sind oder als Komorbidität, Folge einer Komorbidität (z.B. Substanzabusus) oder Folge der antipsychotischen Therapie auftreten (Wiedemann 2011).

Störungen der Psychomotorik sind häufig und treten im Sinne von hyperkinetischer (v.a. in Kombination mit Positivsymptomen) oder hypokinetischer Motorik (v.a. in Kombination mit Negativsymptomen) im Rahmen der Schizophrenie auf (Marsden 1982). Sie können von einzelnen Bewegungen (z.B. Manierismen, Stereotypien) bis hin zu komplexen Störungen reichen (z.B. Katatonie, Stupor). Mit Einführung der antipsychotischen Therapie ist das Vollbild der Katatonie jedoch selten geworden (Fink 2013).

Charakteristisch sind auch formale (bis hin zum Wortsalat) und inhaltliche Denkstörungen (Wahnsymptome jeglicher Form wie Verfolgungs-, Beeinträchtigungs-, Liebes-,

2. Einleitung

Eifersuchtswahn). Sinnestäuschungen (am häufigsten akustische Halluzinationen) und Ich-Störungen (Veränderung der „Ichhaftigkeit“, veränderte Grenze zwischen dem Ich und der Umwelt) sind ebenfalls typische Symptome (Möller et al. 2008).

Die Mehrzahl der Patienten zeigt zudem eine mangelnde Intrusion und verleugnet oder missdeutet Krankheitszeichen und die Erkrankung an sich. Dieses Symptom ist noch wenig verstanden, Gegenstand neuerer Forschungsarbeiten (Raffard et al. 2008; Amador et al. 1993) und scheint mit einer schlechteren Prognose assoziiert zu sein (Tandon et al. 2008b).

Zur Beschreibung und Abstufung der Intensität von Symptomen existieren heute eine Reihe von Skalen wie die PANSS (*Positive and Negative Syndrome Scale*, Kay et al. 1987) oder die AMDP (Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie 2006). Im Rahmen der Schizophrenie müssen die Symptome in einer bestimmten Intensität und über einen definierten Zeitraum vorhanden sein, um gegen verwandte Störungen wie beispielsweise die schizoaffektive Störung abgegrenzt zu werden (Möller et al. 2008; Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie 2006; Kay et al. 1987).

2.1.3. Klassifikation

Frühere Klassifikationsmodelle

Da die Schizophrenie eine sehr heterogene Krankheit mit einer Vielzahl von Erscheinungsformen ist, gab es schon früh zahlreiche Versuche, Symptome in Kategorien einzuordnen. Emil Kraepelin unterschied mit dem hebephrenen, katatonen und paranoiden Untertyp drei Formen der „Dementia praecox“ (Häfner 2000).

Eugen Bleuler teilte die Symptome der Schizophrenie in Primärsymptome (Lockerung der Assoziation, Benommenheitszustände, Disposition zu Halluzinationen, Tremor, Pupillendifferenzen, Ödeme, katatone Anfälle) und Sekundärsymptome ein, die durch die Auseinandersetzung des Erkrankten mit den Primärsymptomen entstehen (Zerfahrenheit, Symbolisierungen, Affektstörungen, Störungen von Gedächtnis und Orientierung, Automatismen, Blödsinn, Wahnideen, Autismus, Unberechenbarkeit, Abulie, Negativismus, Halluzinationen, Stereotypien, Katalepsie). Zudem grenzte er charakteristische dauerhafte Grundsymptome von akzessorischen Symptomen ab, die nur zeitweilig und auch bei anderen Erkrankungen vorkommen (Bleuler 1911).

Der Heidelberger Psychiater Kurt Schneider schlug eine Einteilung vor, die auch in den

2. Einleitung

heutigen Klassifikationssystemen aufgegriffen ist. Er unterschied Symptome ersten Ranges mit hoher Hinweiskraft auf eine schizophrene Erkrankung und Symptome zweiten Ranges mit geringerer Aussagekraft für die Diagnostik (Schneider 1957), wie in Tabelle 1 verdeutlicht.

Tabelle 1: Erst- und Zweitrangsymptome nach Schneider

Symptome 1. Ranges	Symptome 2. Ranges
Stimmenhören - kommentierende Stimmen - dialogisierende Stimmen	Alle übrigen Sinnestäuschungen - andere akustische - optische - olfaktorische - zöenästhetische
Gedankenlautwerden	Wahneinfälle
Leibliche Beeinflussungserlebnisse	Ratlosigkeit
Wahnwahrnehmungen	Verstimmungen
Ich-Störungen - Gedankenausbreitung - Gedankeneingebung - Gedankenentzug - Gefühl des Gemachten	Gefühlsverarmung

Symptome der Schizophrenie lassen sich seit den siebziger Jahren auch in Positiv- und Negativsymptome unterteilen (Andreasen et al. 1982). Positivsymptome (auch Plusssymptome) haben einen produktiven Charakter, kommen also zum ursprünglichen Denk- und Verhaltensspektrum hinzu. Zu ihnen gehören inhaltliche Denkstörungen (z.B. Verfolgungswahn), formale Denkstörungen, Sinnestäuschungen (z.B. Akoasmen), Ich-Störungen (z.B. Gedankeneingebung) und ein desorganisiertes Verhalten. Bei Negativsymptomen (auch Minussymptomen) steht dagegen der Verlust bisherigen Erlebens oder Verhaltens im Vordergrund. Neben dynamischer Entleerung werden darunter auch kognitive und motorische Defizite, depressive Nachschwankungen und sozialer Rückzug zusammengefasst (Möller et al. 2008; Häfner 2000; Andreasen et al. 1982). Negativsymptome sind in der Gesamtdauer der Erkrankung meist stabiler, sprechen weniger auf die Behandlung an und haben deutlichere Auswirkungen im Alltagsleben des Patienten (Ross et al. 2006; Häfner 2000).

2. Einleitung

Heutige Klassifikation

In der heutigen Zeit wird die Schizophrenie diagnostiziert und klassifiziert nach den Kriterien der „*International Classification of Diseases*“ (ICD-10 1992), der WHO (*World Health Organisation*/Weltgesundheitsorganisation) oder des „*Diagnostic and Statistical Manual*“ (DSM-IV 1994) der *American Psychiatric Association* (APA).

Nach der ICD-10-Klassifikation, die im klinischen Bereich Europas häufiger verwendet wird, müssen charakteristische Symptome über einen Monat oder länger bestehen. Je nachdem wie kennzeichnend das Symptom für die Erkrankung ist, reicht ein sehr typisches Symptom (z.B. Gedankenlautwerden, Gedankeneingebung, Kontrollwahn, Beeinflussungswahn, kommentierende oder dialogische Stimmen) oder es müssen mindestens zwei andere Charakteristika (z.B. Gedankenabreißen oder Einschiebungen in den Gedankenfluss, katatone Symptome, „negative“ Symptome wie auffällige Apathie) für die Diagnose vorliegen (ICD-10 1992).

Die Klassifikation der DSM-IV wird wegen exakterer Kriterien v.a. in der Forschung und auch in dieser Arbeit verwendet (Möller et al. 2008). Danach müssen mindestens zwei charakteristische floride Symptome für mindestens einen Monat vorliegen (Wahn, Halluzinationen, desorganisierte Sprechweise, grob desorganisiertes oder katatones Verhalten oder negative Symptome) und zu sozialen und/oder beruflichen Leistungseinbußen führen. Insgesamt haben Zeichen des Störungsbildes für mindestens sechs Monate vorzuliegen (auch prodromale oder residuale Phasen mit negativen Symptomen). Andere Erkrankungen wie (schizo-)affektive Störungen, Substanzeinfluss oder tiefgreifende Entwicklungsstörungen müssen ausgeschlossen sein (DSM-IV 1994).

Diese Klassifikationssysteme sind nahezu ausschließlich an klinischen Auffälligkeiten orientiert, wobei nicht ein einzelnes klinisches Symptom definierend ist (Ross et al. 2006). Für die Erforschung von Pathophysiologie und Ätiologie heterogener Erkrankungen sind genauer umschriebene und messbare Kriterien sinnvoll. Hierbei können Endophänotypen (z.B. neuropsychologische Funktionen wie Gedächtnis) hilfreich sein (Tandon et al. 2008b; Ross et al. 2006; Andreasen 2000). Eine Übersicht über die Klassifikationsmöglichkeiten der Schizophrenie bietet die folgende Abbildung (Abbildung 1).

2. Einleitung

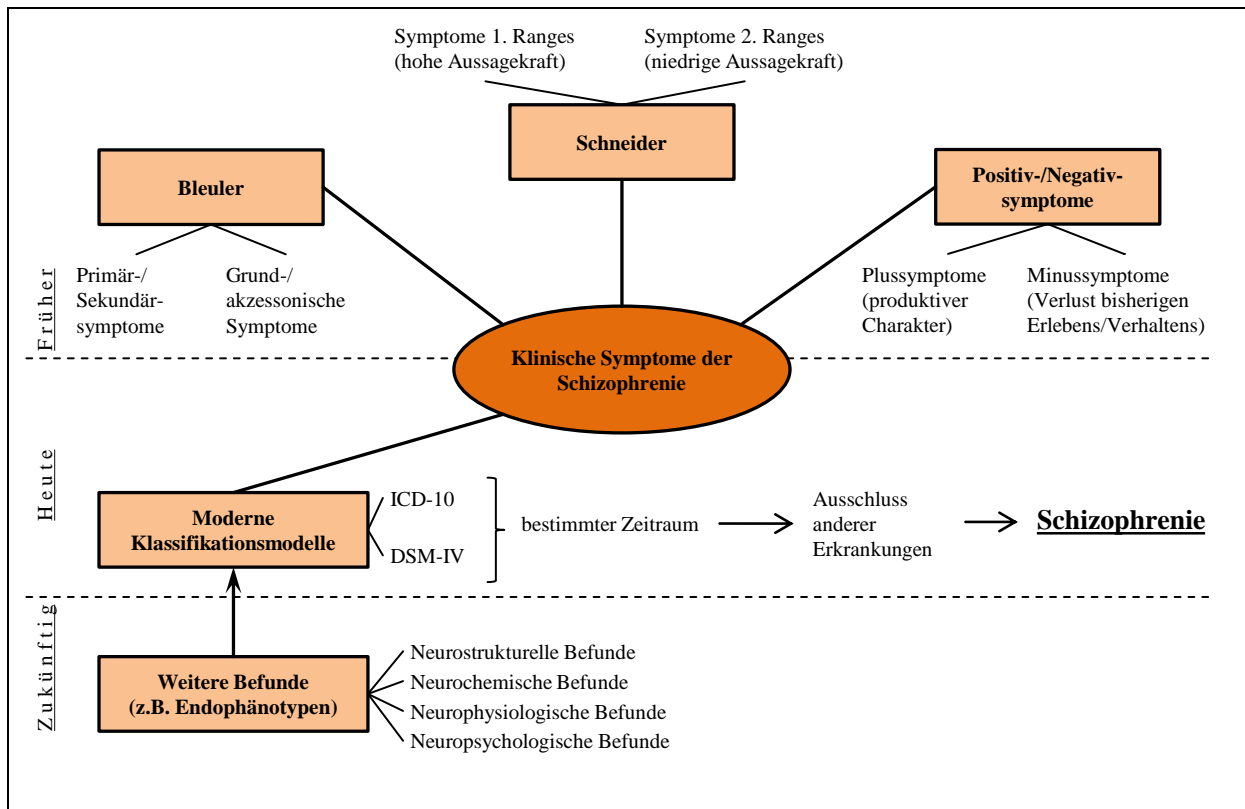


Abbildung 1: Klassifikationsmodelle der Schizophrenie

2.1.4. Subtypen

Im DSM-IV existieren neben den schon früher von Kraepelin beschriebenen Formen der hebephrenen, katatonen und paranoiden Schizophrenie auch der undifferenzierte sowie der residuale Typ (Wittchen et al. 1997; DSM-IV 1994). Mischformen und Überschneidungen sind allerdings häufig und die Subtypen können im weiteren Krankheitsverlauf ineinander übergehen (Möller et al. 2008; Ebert et al. 2005; Machleidt et al. 1997).

Der hebephrene Typ, im DSM-IV auch desorganisierter Typus genannt, ist die Form mit der schlechtesten Prognose. Nach frühem Beginn der Symptome, meist im 15. bis 25. Lebensjahr, stehen desorganisierte Sprache, Auffälligkeiten im Verhalten und verflachter oder inadäquater Affekt bei verminderter Schwingungsfähigkeit im Vordergrund (Möller et al. 2008; Ebert et al. 2005; Comer 2001; Machleidt et al. 1997; Wittchen et al. 1997; DSM-IV 1994).

Der paranoide Typ ist die häufigste Unterform der Schizophrenie und zeichnet sich durch ausgeprägte Wahnphänomene oder akustische Halluzinationen sowie Beschäftigung mit diesen aus. Charakteristischerweise beginnt dieser Typ nach dem 40. Lebensjahr (Möller et al. 2008; Ebert et al. 2005; Comer 2001; Machleidt et al. 1997; Wittchen et al. 1997; DSM-IV

2. Einleitung

1994).

Ausgeprägte und verschiedenartige Störungen der Psychomotorik sind Hauptmerkmal der katatonen Schizophrenie. Sowohl motorische Unbeweglichkeit (Mutismus bis hin zu Katatonie und Stupor) als auch Willkürbewegungen (Haltungstereotypien, Manierismen, Grimassieren) oder übermäßige, nicht zweckgerichtete motorische Aktivität (Raptus) sind dabei möglich. Eine früher oft tödliche Extremform ist die perniziöse Katatonie. Dabei sind die Patienten bei vollem Bewusstsein nicht bewegungsfähig, so dass es sich um einen dringenden psychiatrischen Notfall handelt (Möller et al. 2008; Ebert et al. 2005; Comer 2001; Machleidt et al. 1997; Wittchen et al. 1997).

Sind bei bestehender Schizophrenie weder die Kriterien für einen paranoiden, desorganisierten oder katatonen Typ erfüllt, handelt es sich um einen undifferenzierten Typus. Die residuale Form der Schizophrenie tritt oftmals bei langem Krankheitsverlauf auf nach Abklingen einer neuerlichen produktiven Episode. Es stehen Persönlichkeitsveränderungen und Negativsymptome wie Affektverflachung, Konzentrationsstörungen, Antriebs- und Interessenverlust sowie sozialer Rückzug im Vordergrund. Ein reines Residuum ist hierbei von einem gemischten Residuum mit noch teilweise bestehender Positivsymptomatik zu unterscheiden (Möller et al. 2008; Ebert et al. 2005; Wobrock et al. 2004a; Comer 2001).

Da sich die oben genannten Subtypen überschneidenden und rein klinisch orientiert sind, erscheinen sie als wirkliche Klassifikation zur Einteilung von Ätiologie und Prognose unzureichend (Tandon et al. 2008b; Peralta et al. 2007; Zobel et al. 2004; Helmes et al. 2003; Machleidt et al. 1997), so dass neuere Modelle existieren.

1980 stellte Tim Crow nach ätiopathogenetischen und prognostischen Aspekten eine weitere Möglichkeit der Subtypisierung vor, angelehnt an die Positiv- und Negativsymptomatik der Erkrankung. Bei Patienten mit Typ-I-Schizophrenie stehen v.a. Positivsymptome bei fehlender intellektueller Beeinträchtigung im Vordergrund. Sie haben nach eher akuter Symptomatik einen reversiblen Verlauf mit gutem Ansprechen auf die neuroleptische Therapie. Demgegenüber sind Negativsymptome beim Typ-II vorherrschend. Es liegen oft hirnstrukturelle Veränderungen vor und intellektuelle Leistungseinbußen sind möglich. Nach eher chronischem Verlauf besteht eine ungünstigere Prognose (Crow 1985).

Der Psychiater Peter Liddle schlug dagegen eine dimensionale Subtypisierung nach den Kriterien der Hauptsymptomatik vor. Dabei werden die Kategorien psychotische Dimension (Realitätsverzerrung), Desorganisation (z.B. Denkstörungen, bizarres Verhalten) und negative Dimension (Verarmung der Psychomotorik) betrachtet (Liddle 1987).

2. Einleitung

Zunehmend sind neurostrukturelle, neurophysiologische und neurokognitive Ansätze, auch im Sinne der Endophänotypen, zur exakteren Subtypisierung in der Diskussion (Tandon et al. 2008b; Ross et al. 2006; Maier et al. 1999). Die verschiedenen Subtypen zeigt die nachfolgende Abbildung.

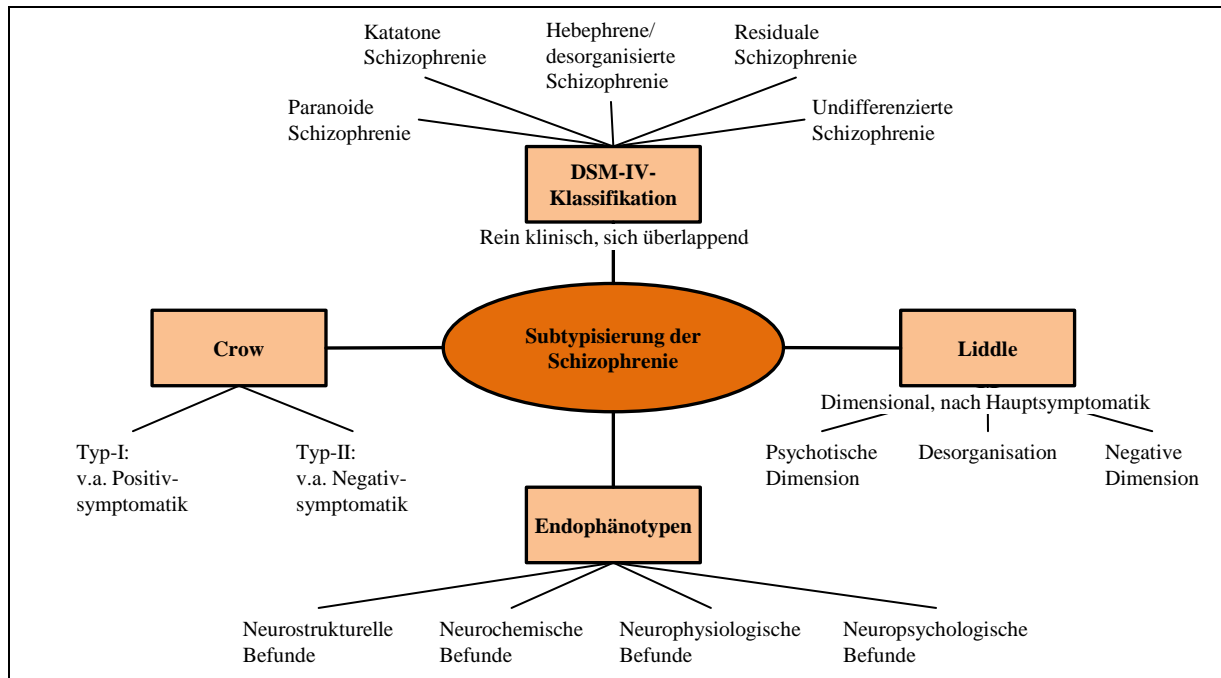


Abbildung 2: Subtypisierung der Schizophrenie

2.1.5. Verlauf

So heterogen die Symptome der Schizophrenie, so verschieden ist auch ihr intra- und interindividueller Verlauf. Grundsätzlich existieren jedoch vier Phasen. Die prämorbid Phase beinhaltet mögliche diskrete und unspezifische kognitive, psychomotorische, emotionale und soziale Auffälligkeiten (Schenkel et al. 2004). Ein niedriges prämorbides Funktionsniveau (z.B. geringer Bildungsgrad, soziale Isolation) ist dabei mit einem frühen Erkrankungsbeginn, vermehrten Negativsymptomen und kognitiven Defiziten im weiteren Verlauf gekennzeichnet (Jeppesen et al. 2008; MacBeth et al. 2008). In der Prodromalphase, die der akuten Phase Monate bis Jahre vorausgeht, kommt es zu einem Leistungsabfall des Betroffenen. Oft sind auch affektive Störungen, Schlaf- und Konzentrationsstörungen sowie sozialer Rückzug vorhanden (Klosterkötter et al. 2008; Häfner et al. 2003b). Abgemilderte Positivsymptome können vorkommen, Negativsymptome stehen jedoch meist im Vordergrund. Nach durchschnittlich fünf Jahren (Klosterkötter et al. 2008) beginnt die akute, floride Phase, in der

2. Einleitung

Positivsymptome für meist Wochen bis Monate zunehmend in den Vordergrund treten. Danach folgt die Residualphase, bei der, ähnlich wie in der Prodromalphase, oft Negativsymptome typisch sind (Comer 2001). Es kann danach zur Vollremission mit Rückbildung aller Symptome kommen. Häufiger ist eine mangelnde Wiederherstellung des ursprünglichen Leistungsniveaus. 40% der Erkrankten beschreiben ihre Situation jedoch nach durchschnittlich etwa sechs Jahren als deutlich gebessert (Hegarty et al. 1994).

Nach dem ersten Ausbruch der Erkrankung können die Phasen unterschiedlich aufeinander folgen. Grundsätzlich werden positive Symptome im Langzeitverlauf seltener, Negativsymptome deutlicher, während kognitive Defizite im Langzeitverlauf stabil zu sein scheinen (Tandon et al. 2008b). Selten (16%) kommt es zu einer einzelnen, voll- oder teilremittierten Episode. Häufiger ist die episodische Form mit Phasen der Remission zwischen akuten Exazerbationen. Zwischen den Exazerbationen können keine oder wenige Residualsymptome vorhanden sein (41%). Jedoch ist eine Zunahme der Residualsymptome mit jeder Krankheitsepisode (42%) typischer. Ein kontinuierlicher Verlauf mit durchgehend psychotischen Symptomen ist ebenso möglich wie unspezifische Verläufe der Schizophrenie (Shepherd et al. 1989).

2.1.6. Prognose

Bei über 50% der Patienten nimmt die Krankheit einen ungünstigen, rezidivierenden Verlauf mit Residualsymptomatik und massiven Störungen der sozialen Integration (Möller et al. 2008). Ein Ende der Erkrankung mit voller oder teilweise vorhandener Besserung ist allerdings in jedem Stadium möglich und im individuellen Fall schwer vorherzusagen (Harrison et al. 2001).

Prädiktoren für einen negativen Verlauf sind neben Cannabiskonsum und männlichem Geschlecht ein frühes Erkrankungsalter, die Häufigkeit akuter Phasen, später Behandlungsbeginn (Moore et al. 2007; Clarke et al. 2006; Malla et al. 2006; Andreasen 2000) und ein schleichender Beginn, der häufig zu chronischen Verläufen führt. Positive Prognosefaktoren sind dagegen weibliches Geschlecht, gutes prämorbidem Funktionsniveau, höhere Intelligenz, stabile Partnerschaft, akuter Krankheitsbeginn mit auslösendem Faktor, fehlende Affektflachung, seltene Krankheitsepisoden, Behandlungsakzeptanz und gutes Ansprechen auf frühere Behandlungen (Flyckt et al. 2006; Wobrock et al. 2004b; Shepherd et al. 1989).

2. Einleitung

Prognostisch auffällig ist auch eine deutlich erhöhte Mortalitätsrate schizophrener Patienten gegenüber der Allgemeinbevölkerung (Meyer et al. 2009; Saha et al. 2007). Die altersgemittelte Mortalitätsrate ist nahezu verdoppelt, die durchschnittliche Lebenszeit um etwa 15 bis 20 Jahre verkürzt (Tandon et al. 2008b; Harris et al. 1998; Newman et al. 1991). Dies liegt zum einen an einer erhöhten Unfallhäufigkeit (Saha et al. 2007; Brown et al. 2000a), psychiatrischen (v.a. Substanzmissbrauch) und somatischen Komorbiditäten (v.a. kardiovaskuläre Erkrankungen). Zum anderen ist die Zahl an Suiziden gegenüber der Allgemeinbevölkerung um den Faktor 50 erhöht, etwa 10% der Erkrankten versterben durch Selbsttötung (Möller et al. 2008; Andreasen 2000; Brown et al. 2000a).

Durch die Häufigkeit der Erkrankung, den chronischen Verlauf, die sozialen Einschränkungen (Arbeitslosigkeit, Obdachlosigkeit), häufige Incompliance und die aufwändige Therapie wurden bereits 1998 jährlich etwa vier bis neun Milliarden Euro in Deutschland für die Versorgung von schizophrenen Patienten ausgegeben (Kissling et al. 1999). Dies führt neben den enormen Folgen für die Lebensqualität der Patienten und seiner Angehörigen (Eack et al. 2007; Browne et al. 2000) zu dem Wunsch nach einem genaueren Verständnis der Krankheitsentstehung. Nur dadurch wird zukünftig eine verbesserte, evtl. sogar kausale Behandlung möglich sein (Giegling et al. 2008; Ross et al. 2006).

2.1.7. Ätiologie

Die genaue Ursache der Schizophrenie ist noch nicht bekannt, wobei von einer multifaktoriellen Genese auszugehen ist (Andreasen 2000). Das Zusammenspiel von genetischen, hirnanatomischen, soziodemographischen, psychosozialen und anderer Faktoren führt in noch unbekannter, wechselseitiger Beeinflussung zum Ausbruch der Erkrankung (Tandon et al. 2008a; Cheng et al. 2006). Nach dem Vulnerabilitäts-Stress-Modell von Zubin und Spring besteht bei manchen Personen durch angeborene, aber auch erworbene Faktoren eine permanente Grundanfälligkeit/Vulnerabilität (Zubin et al. 1977). Zusätzlicher endo- oder exogener Stress kann dann bei Überschreiten einer gewissen Schwelle zu einem Ausbruch oder Rezidiv führen (Wobrock et al. 2004a; Nüchterlein et al. 1984). Ein ähnliches aber neueres Modell, geht von der „*Two-Hit*-Theorie“ aus. Ein „*First Hit*“ entsteht durch eine v.a. genetisch bedingte Hirnentwicklungsstörung im zweiten Trimenon, die zur Schizophrenie prädisponiert. Tritt anschließend weiterer Stress im Sinne des „*Second Hit*“ auf, kommt es zum Ausbruch der Erkrankung (Maynard et al. 2001; Bayer et al. 1999).

2. Einleitung

Das Vulnerabilitäts-Stress-Modell ist in Abbildung 3 zusammengefasst.

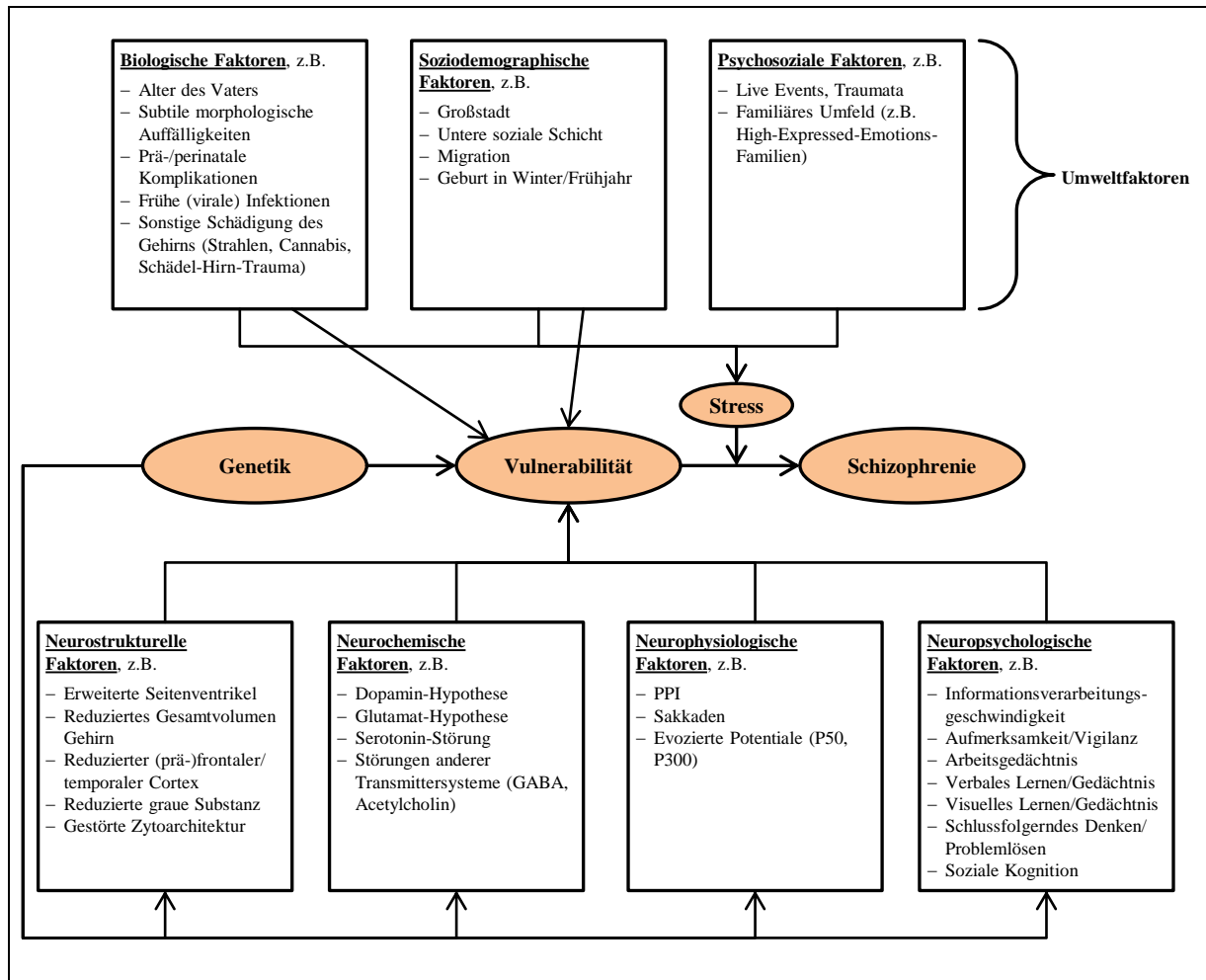


Abbildung 3: Vulnerabilitäts-Stress-Modell

Psychosoziale Faktoren

Schon die Tatsache, dass akute Episoden der Schizophrenie häufig in belastenden Lebenssituationen auftreten (z.B. Todesfälle, Auszug aus dem Elternhaus, Heirat, Arbeitsplatzwechsel oder Berentung), legt einen psychosozialen Einfluss auf die Erkrankung nahe und wird in der Life-Event- und in der Traumaforschung näher untersucht (Morgan et al. 2006; Read et al. 2005; Cullberg 2003; Morrison et al. 2003).

Bis in den sechziger Jahren biologische und v.a. genetische Ursachen für die Schizophrenie identifiziert wurden, standen zahlreiche psychosoziale Theorien wie das Prinzip der „schizophrenogenen Mutter“ im Vordergrund. Dies wurde 1948 von der deutsch-amerikanischen Ärztin Frieda Fromm-Reichmann entworfen. Obwohl diese Theorie wissenschaftlich nicht bestätigt werden konnte, tauchte die Idee, dass die Eltern die Erkrankung der Kinder mit auslösen, u.a. 1997 im Buch der deutschen Psychiaterin Marga

2. Einleitung

Kreckel „Macht der Väter, Krankheit der Söhne“ wieder auf (Häfner 2000).

Ebenfalls in der Familie liegt die Ursache der Schizophrenie nach der „*Double-Bind-Theorie*“ von Bateson und Ruesch, wonach es durch unlösbare andauernde Vermittlung sich widersprechender Botschaften der Eltern bei ihren Kindern zur Erkrankung kommen soll (Ruesch et al. 1995). Nach heutiger Ansicht ist auch diese These nicht weiter zu stützen (Häfner 2000).

Durch eine Untersuchung an einer Londoner Klinik in den 70er Jahren wurde das „*High-Expressed Emotions-Konzept*“ entwickelt. Dabei wurden Tonaufnahmen von Interviews in Familien schizophrener Patienten ausgewertet. Extreme Emotionalität in der Familie ergab einen deutlichen Zusammenhang mit Verlauf, Rückfallrisiko und Prognose der Erkrankung (Breitborde et al. 2007; Pharoah et al. 2006; King 2000). Angehörige einer Familie mit hoher Emotionalität hatten in 48% eine erneute psychotische Phase, Patienten bei Familien mit niedriger Emotionalität nur in 21% der Fälle.

Dass das familiäre Klima Einfluss auf den Verlauf einer Schizophrenie haben kann, legt auch eine Studie von 1994 nahe. Kinder, die in dysfunktionale Familien adoptiert werden, haben demnach ein höheres Risiko für Schizophrenie als Kinder mit Adoption durch Familien mit positiver Atmosphäre (Tienari et al. 1994). Allerdings ist der ätiologische Anteil von familiären Umgebungsfaktoren als sehr gering zu betrachten, beispielsweise im Vergleich mit dem genetischen Risiko, was auch durch Zwillings- und Adoptionsstudien belegt wird (Maier et al. 1999).

Soziodemographische Faktoren

Soziodemographische Merkmale scheinen ebenfalls eine Rolle bei der Schizophrenie zu spielen. So ist eine nicht erklärbare erhöhte Inzidenz und Prävalenz bei Migranten festzustellen (Tandon et al. 2008a; Cantor-Graae et al. 2005). Dabei kommt wahrscheinlich sozialer Ausgrenzung eine wichtige Rolle zu (Cooper 2008; Boydell et al. 2001).

Das überproportionale Vorkommen von Schizophrenie in unteren sozialen Schichten kann durch die „*Drifthythese*“ erklärt werden (Dohrenwend et al. 1992). Danach kommt es bei den oft noch jungen Erkrankten zur Stagnation in Ausbildung und Beruf und später evtl. zudem zum sozialen Abstieg (Häfner 2000). Doch auch vermehrte soziale Stressoren, Toxine oder Infektionen in niedrigeren sozialen Schichten wären als Erklärung dafür denkbar (Tandon et al. 2008b).

Die Inzidenz der Schizophrenie, nicht aber die Prävalenz, zeigt sich in Großstädten erhöht (Tandon et al. 2008b; Saha et al. 2006, Wobrock et al. 2004a), wobei der Grund hierfür noch

2. Einleitung

nicht bekannt ist. Früher wurde im Rahmen der Selektions-Hypothese eher von einem sekundären Phänomen ausgegangen. Erkrankte würden demnach aufgrund eines anonymeren Milieus und niedrigerer Mieten verstärkt das Leben in der Großstadt wählen (Dohrenwend et al. 1992). Allerdings zeigte sich, dass eine Kindheit in der Stadt zu einem erhöhten Risiko führt, was gegen die Selektions-Hypothese sprechen würde (Mortensen et al. 1999).

Auch bei Menschen, die im späten Winter oder Frühjahr zur Welt kamen ist das relative Risiko, zumindest bei Geburt in der Großstadt, um den Faktor 1,2-1,5 erhöht (Davies et al. 2003; Torrey et al. 1997). Erklärungsmodelle wie vermehrte pränatale Infektionen, Mangelernährung und ein erhöhtes Mutationsrisiko liegen vor, sind aber noch unbestätigt (Malaspina et al. 2008; Tandon et al. 2008a).

Nach neueren Studien scheint das Risiko an einer Schizophrenie zu erkranken bei erhöhtem Alter des Vaters zum Zeitpunkt der Zeugung größer zu sein (Rosenfield et al. 2009; Wohl et al. 2007; El-Saadi et al. 2004; Byrne et al. 2003). Dies wäre im Sinne von erhöhten Mutationsraten und epigenetischen Phänomenen erklärbar (Perrin et al. 2009; Torrey et al. 2009).

Prä-/Perinatale Komplikationen und immunologische Faktoren

Schädigungen des Gehirns können ebenfalls eine Rolle für die Entstehung der Schizophrenie spielen. Prä- bzw. perinatale Komplikationen wie Hypoxie, Plazentainsuffizienz, Geburtskomplikationen oder geringes Geburtsgewicht (Byrne et al. 2007; Walker et al. 2004; Fish et al. 1992) erhöhen das relative Risiko um den Faktor 1,5-2,0 (Bailer et al. 2002). Erkrankte zeigen prozentual einen vermehrten Anteil an Geburtskomplikationen und weisen eine schlechtere Prognose auf (Rohde et al. 2007; Walker et al. 2004).

Manche Theorien bringen besonders virale mütterliche Infektionen in der frühen Schwangerschaft mit der Krankheitsentstehung in Zusammenhang (Meyer et al. 2007; Penner et al. 2007; Ross et al. 2006). Dies ist allerdings noch unzureichend belegt. Studien bezüglich Influenza (Mednick et al. 1994; Barr et al. 1990; Mednick et al. 1988), Rubella-Virus (Brown et al. 2001; Brown et al. 2000b) und anderer Infektionen wie HSV (Herpes simplex Virus), CMV (Cytomegalievirus), Poliovirus und Toxoplasma gondii (Brown 2006; Ross et al. 2006) erbrachten unterschiedliche Ergebnisse (Falkai 2008; Tandon et al. 2008a). Durch die auf die Infektion folgende Immunantwort im Zeitraum der Gehirnentwicklung scheint das Risiko für Schizophrenie erhöht (Edwards 2007; Ashdown et al. 2006; Ross et al. 2006; Meyer et al. 2005). Die genetische Forschung konnte inzwischen Gene in der MHC-Region (Major

2. Einleitung

Histocompatibility Complex-Region), die eine wichtige Rolle im Immunsystem spielen, mit der Erkrankung in Zusammenhang bringen (Glessner et al. 2009; Stefansson et al. 2009).

Neurostrukturelle Faktoren

Eine neuronale Entwicklungsstörung könnte als Ursache der Erkrankung in Frage kommen (Ross et al. 2006; Maier et al. 1999). Durch v.a. pränatale Störungen in der Entwicklung bestimmter Hirnstrukturen soll es demnach zur Vulnerabilität der Patienten und bei zusätzlichen Stressfaktoren zum Ausbruch der Erkrankung kommen (Ross et al. 2006; Andreasen 2000; Cornblatt et al. 1999; Maier et al. 1999). Das Fehlen neurodegenerativer Marker wie die Zunahme von Gliazellen (Falkai et al. 1999; Maier et al. 1999), Verzögerungen in der motorischen und sprachlichen Entwicklung (Cannon et al. 2002; Jones et al. 1994; Fish et al. 1992) und subtile morphologische Auffälligkeiten (Compton et al. 2007; Weinberg et al. 2007) stützen diese These. Zudem ist das typische Erkrankungsalter der Schizophrenie um das zwanzigste Lebensjahr auch der Zeitpunkt, an dem die Reifung des Gehirns seinen Abschluss erlangt (Ross et al. 2006; Andreasen 2000). Gerade im Rahmen dieser Theorie gewann die anatomische Untersuchung von Hirnstrukturen an Bedeutung. Dabei ließen sich zahlreiche Auffälligkeiten bei schizophrenen Patienten darstellen.

In der In-vivo-Bildgebung wurden in CT- und MRT-Studien erweiterte Seitenventrikel (Ross et al. 2006; Steen et al. 2006; Cahn et al. 2002; Shenton et al. 2001; Wright et al. 2000; McCarley et al. 1999) sowie ein vergrößerter dritter (Ross et al. 2006; Shenton et al. 2001; McCarley et al. 1999) und vierter Ventrikel (Comer 2001) festgestellt. Durch die linksbetonte Asymmetrie der Ventrikelerweiterung und sonstige Auffälligkeiten der normalen Hirnasymmetrie wird eine Störung der Lateralisation des normalerweise linksdominierten Gehirns diskutiert (Wright et al. 2000; DeLisi et al. 1997; DeLisi et al. 1994). Dass es mehr Links- und Beidhänder (Dragovic et al. 2005; Sommer et al. 2001) bei schizophrenen Patienten gibt, stützt diese Theorie (Keshavan et al. 2008; Tandon et al. 2008b; Crow 2002).

Oft zeigte sich zudem eine Abnahme des Gesamtvolumens des Gehirns (Steen et al. 2006; Woods et al. 2005; Cahn et al. 2002; Wright et al. 2000; Ward et al. 1996), die im Verlauf der Erkrankung teilweise noch zunahm (DeLisi 2008; Cahn et al. 2002). Weitere Studien zur Bestimmung von Veränderungen des Gehirns ließen reduzierte Volumina erkennen im Bereich des v.a. linken Temporallappens und seiner Strukturen (Ross et al. 2006; Lawrie et al. 1998; Nelson et al. 1998), im präfrontalen Cortex des Frontallappens (Ross et al. 2006; Lawrie et al. 2001) und in subkortikalen Strukturen wie Basalganglien, Thalamus und Cerebellum (Steen et al. 2006; Narr et al. 2004; Lawrie et al. 2001; Wright et al. 2000; Lawrie

2. Einleitung

et al. 1999). Die graue Substanz war von der Volumenreduktion besonders betroffen (Arango et al. 2008; Keshavan et al. 2008; Wright et al. 1999; Menon et al. 1995), v.a. im Bereich des Cerebellums (Cahn et al. 2002), des fronto-striato-thalamischen Systems sowie des Temporallappens (Honea et al. 2005).

Die Veränderungen scheinen jedoch nicht spezifisch für die Schizophrenie zu sein und die Datenlage ist inkonsistent. Allerdings sind sie zu einem hohen Maße erblich und könnten somit, auch im Rahmen von Endophänotypen, zur Erforschung der genetischen Komponente der Schizophrenie beitragen (Barré et al. 2001; Lawrie et al. 2001; Thompson et al. 2001; Bartley et al. 1997).

Mit der Einführung der funktionellen Bildgebung durch PET (Positronenemissionstomographie) und SPECT (Single-Photon-Emissions-Computertomographie) sowie fMRT (Funktionellen Kernspintomographie) und MRS (Magnetresonanzspektroskopie) ergaben sich weitere Möglichkeiten zur ätiologischen Erforschung der Schizophrenie. Wichtigster Ansatzpunkt ist hierbei eine herabgesetzte präfrontale kortikale Aktivität bei Patienten, aber auch gesunden Angehörigen (McGuire et al. 2007; Davidson et al. 2003; Andreasen et al. 1997). Diese „metabolische Hypofrontalität“ zeigte sich unter Ruhe-, als auch unter Stimulationsbedingungen durch neuropsychologische Testung (Hill et al. 2004; Buchsbaum et al. 1982) und scheint in einem hohen Maße genetisch bedingt zu sein (Keshavan et al. 2008). In der fMRT hatten schizophrene Patienten überdurchschnittlich häufig eine temporal verminderte Hirnaktivität bei Aufgaben zum Sprachverständnis sowie eine frontale Minderaktivität bei Aufgaben zum verbalen Arbeitsgedächtnis sowie andere Abweichungen bei Aufgaben zu Exekutivfunktionen und Gedächtnis in variablen Hirnregionen (McGuire et al. 2007; Andreasen et al. 1997).

Neuropathologische Studien brachten bisher keinen pathognomonischen Befund, doch eine Reihe von subtilen Veränderungen (Keshavan et al. 2008; Ross et al. 2006). Makroskopisch konnte neben einem verminderten Gehirngewicht mit verbreiteter Ventrikelgröße und verminderter cerebraler Asymmetrie eine veränderte Struktur im Bereich des limbischen Systems (u.a. Amygdala, Hippocampus) gefunden werden (Keshavan et al. 2008; Cullen et al. 2006; Heckers et al. 2002; Harrison 1999). Auch eine veränderte neuronale Dichte und Größe (Ross et al. 2006; Pierri et al. 2003; Selemon et al. 2003; Harrison 1999), eine verminderte gliale Dichte (Selemon et al. 2003; Harrison 1999) und Störungen der Zytoarchitektur, beispielsweise im Hippocampus (Pennington et al. 2008; Cullen et al. 2006; Ross et al. 2006; Sweatt 2004), waren nachweisbar.

2. Einleitung

Durch die Vielzahl struktureller und funktioneller Auffälligkeiten ist heute davon auszugehen, dass nicht eine einzelne Hirnregion, sondern die gestörte neuronale Konnektivität verschiedener Bereiche verantwortlich ist (Keshavan et al. 2008; Möller et al. 2008; Ross et al. 2006). Im MRS wird eine funktional gestörte neuronale Verbindung als reduziertes Signal von NAA (N-Acetyl Aspartat) in einigen Hirnregionen deutlich (Keshavan et al. 2008). Besonders präfrontal und hippocampal zeigten sich Auffälligkeiten bei schizophrenen Patienten bereits in der Prodromalphase, aber auch bei anderen psychiatrischen Störungen und gesunden Angehörigen (Keshavan et al. 2008).

Neurochemische Faktoren

Im Rahmen der Tatsache, dass Stress als Umweltfaktor zur Manifestation der Schizophrenie beiträgt, erscheint auch die Erforschung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinde sinnvoll. Tatsächlich ist ein Zusammenhang zwischen erhöhter Cortisolsekretion und verbreiterten Ventrikeln, Symptomstärke und neurokognitiven Defiziten bei schizophrenen Patienten nachweisbar (Keshavan et al. 2008; Halari et al. 2004; Walder et al. 2000).

Gängiger und besser erforscht als Störungen der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinde sind Dysbalancen von Neurotransmittersystemen. Nach aktuellem Forschungsstand ist am ehesten davon auszugehen, dass nicht die Störung eines einzelnen Systems verantwortlich ist. Vielmehr handelt es sich um ein gestörtes Gleichgewicht der unterschiedlichen Neurotransmitter und ihre Wechselwirkung untereinander (Carlsson et al. 2001).

Am bekanntesten und besten erforscht ist die Dopaminhypothese, die eine dopaminerge Überaktivität für psychotische Symptome verantwortlich macht (Carlsson et al. 2006; Carlsson et al. 1963). Die Wirkung von dopamin-antagonistischen Neuroleptika gegen psychotische Symptome und die Auslösung psychotischer Symptome durch dopaminfreisetzende hoch dosierte Amphetamine bekräftigen die Hypothese (Stone et al. 2007; Ross et al. 2006; Baumeister et al. 2002; Reynolds 2002). Eine erweiterte Form der Dopaminhypothese macht eine präfrontale, mesokortikale Unteraktivität für die Negativsymptome und kognitive Einschränkungen verantwortlich sowie eine sekundäre Überaktivität von dopaminergen Neuronen im mesolimbischen System für die Auslösung von Positivsymptomen (Ross et al. 2006; Abi-Dargham et al. 2003; Davis et al. 1991). Bei Patienten ließ sich im PET und post mortem eine erhöhte Dichte von insbesondere Typ2-Dopaminrezeptoren ausmachen, was allerdings durch die neuroleptische Behandlung ebenfalls erklärbar ist (Stone et al. 2007; Comer 2001; Zakzanis et al. 1998; Reynolds et al.

2. Einleitung

1983).

Schon in den 1980er Jahren wurde festgestellt, dass die Partydroge Phencyclidin (PCP) und Ketamin als NMDA-Rezeptorantagonisten schizophrenieähnliche Psychosen auslösen können (Javitt et al. 2004; Newcomer et al. 1999; Olney et al. 1999). Die auf diesen Beobachtungen beruhende Glutamathypothese geht von einer regionalen Unter- bzw. Überfunktion des glutamatergen Systems aus. Eine Überaktivität von mesolimbischen Dopamin wird für die Positivsymptome der Schizophrenie, eine Unteraktivität in diesem Bereich für negative, kognitive und affektive Symptome verantwortlich gemacht (Schwartz et al. 2012). Diese Fehlaktivitäten scheinen durch eine gestörte Affinität des NMDA-Rezeptors, eine präfrontale Vermehrung des Kainat-Rezeptors und eine verminderte Kainat-, NMDA- und AMPA-Rezeptoren-Dichte im Hippocampus und im präfrontalen Kortex zustande zu kommen (Mössner et al. 2008; Moghaddam 2003; Olney et al. 1999; Olney et al. 1995). Schwierig ist allerdings die Unterscheidung zwischen kausaler und sekundärer Minderfunktion des Glutamats, da zahlreiche Interaktionen zum dopaminergen und GABAergen System bestehen. Möglicherweise ist auch das dopaminerge für Positiv- und das glutamaterge System für Negativsymptome verantwortlich (Stone et al. 2007).

Eine Ursache für die Unterfunktion des Glutamatsystems und die Rezeptoraffinitätsveränderungen könnte dabei genetischer Ätiologie sein. Nach einer Studie von Mössner et al. 2008 weisen schizophrene Patienten beispielsweise gehäuft das A-Allel und den Genotyp AA im SNP rs6465084 des GRM3-Gens auf. Dies führt über komplexe und noch nicht sicher erforschte Mechanismen über den GRM3-Rezeptor zu einer erhöhten Glutamatkonzentration im synaptischen Spalt (Mössner et al. 2008; Egan et al. 2004). Zudem existiert eine indirekte Glutamatvermehrung im synaptischen Spalt durch eine verminderte Bildung von glialen Glutamat-Transportern EAAT2 (Excitatory amino-acid transporter 2). Dessen Expression wird vom GRM3-Gen reguliert (Egan et al. 2004). Dadurch staut sich insgesamt Glutamat im synaptischen Spalt auf (Mössner et al. 2008).

Die Rolle des Serotoninsystems (insbesondere 5-HT_{2A}- Rezeptoren) wird ebenfalls diskutiert speziell im Hinblick auf die Wirksamkeit von atypischen Neuroleptika wie Clozapin, v.a. auf die Negativsymptomatik der Schizophrenie (Terry et al. 2008). Auch Störungen des cholinergen Systems im präfrontalen Kortex (Raedler et al. 2007; Freedman et al. 2003; Adler et al. 1998) und des GABAergen-Systems (Lewis et al. 2005; Reynolds et al. 2001) waren Gegenstand der Forschung einiger Studiengruppen.

2. Einleitung

Zunehmend werden veränderte Aktivitäten von Neurotransmittern jedoch nicht als auslösender Faktor sondern vielmehr als Ausdruck einer neuronalen Entwicklungsstörung gesehen (Howes et al. 2009; Thome et al. 1998).

Neurophysiologische Faktoren

Es gibt neurophysiologische Auffälligkeiten, die häufig bei schizophrenen Personen nachweisbar sind.

Im autonomen Nervensystem von Erkrankten sind eine herabgesetzte Schmerzempfindlichkeit (Potvin et al. 2008; Tandon et al. 2008b; Virit et al. 2008) und eine verminderte elektrodermale Aktivität auffällig (Wobrock et al. 2004a). Zudem zeigten schizophrene Patienten (Turetsky et al. 2009; Atanasova et al. 2008, Brewer et al. 2003) und teilweise ihre gesunden Angehörigen (Turetsky et al. 2008) ein gestörtes Riechempfinden.

Im EEG (Elektroenzephalogramm) werden eine frontale Verlangsamung und diskrete Besonderheiten in der räumlichen Energieverteilung zwischen den EEG-Frequenzbändern deutlich (Wobrock et al. 2004a). Patienten mit Auffälligkeiten im EEG weisen zudem einen signifikant schwereren Krankheitsverlauf auf (Manchanda et al. 2008). Neben einem prognostischen Wert könnte das EEG auch im Bereich der Frühdiagnostik an Wertigkeit gewinnen (Zimmermann et al. 2010).

Zahlreiche Besonderheiten sind bei Untersuchungen zu ereigniskorrelierten Potentialen nachweisbar. Die Latenz eines solchen Potentials drückt dabei den Zeitaspekt des Informationsverarbeitungsprozesses aus, die Amplitude spiegelt den Ausprägungsgrad der Verarbeitung wider. Die P50-Komponente, die als positiver Peak auf akustische Reize folgt, ist bei wiederholtem Stimulus bei Erkrankten gegenüber Kontrollprobanden verändert (Bramon et al. 2004; Wobrock et al. 2004a). Die bereits neurostrukturell bei schizophrenen Patienten auffällig erscheinenden Bereiche des Frontallappens und Hippocampus oder eine Misskommunikation zwischen beiden könnten für die veränderte P50-Komponente verantwortlich sein (Keshavan et al. 2008). Sie spiegelt einen Aufmerksamkeits- und Vigilanzverlust wider. Manche Studien konnten zudem eine Reduktion der P300-Amplitude bei schizophrenen Patienten feststellen, die als späte positive Welle nach 300 ms auf akustische oder visuelle Stimuli folgt, wenn als Reaktion beispielsweise auf einen Knopf gedrückt werden soll (Jeon et al. 2003). Als Ausdruck höherer kognitiver Leistungen sind die Veränderungen allerdings ebenso bei gesunden Angehörigen und anderen psychiatrischen Störungen darstellbar (Keshavan et al. 2008; Maier et al. 1999) und evtl. abhängig vom Stadium der Erkrankung (Jeon et al. 2003). Auch PN- (*Processing Negativity*) Werte als

2. Einleitung

Summe der CNV- (*Contingent Negative Variation*) Amplituden 400 ms poststimulatorisch zeigten verringerte Amplituden. PN-Werte bilden dabei reizinduzierte Aufmerksamkeits- und Wahrnehmungsprozesse ab (Kircher et al. 2008). Schizophrene Kinder weisen nach evozierten Potentialen außerdem keine physiologische P1/N1-Rechts-Asymmetrie (Verhältnis der frühesten positiven und negativen Amplitude) auf.

MMN stellt einen weiteren auffälligen Befund der Schizophrenie dar. Der negative Impuls bei der Präsentation mehrerer gleichartiger akustischer Potentiale, die durch andere Stimuli unterbrochen werden, zeigt bei schizophrenen Patienten eine reduzierte Amplitude (Umbricht et al. 2005). Grundsätzlich spiegelt sich hierbei ein Zustand der akustischen Informationsverarbeitung wider und der Befund scheint relativ spezifisch für die Schizophrenie zu sein (Keshavan et al. 2008; Umbricht et al. 2005; Umbricht et al. 2003).

Im Bereich der Augenfolgebewegungen sind ebenfalls Auffälligkeiten darstellbar. Beim Sakkadieren muss der Proband einem bewegten Objekt mit den Augen folgen und bei schizophrenen Patienten zeigen sich dabei anormale Einstellbewegungen (Keshavan et al. 2008). Auch die Bereiche Prosakkaden, also einfache Sakkaden zu neu aufgetretenen Reizen und antizipatorische Sakkaden mit zusätzlich gestellten Erwartungen differieren vom gesunden Kollektiv (Keshavan et al. 2008; Maier et al. 1999). Bei Antisakkaden müssen Probanden genau in die umgekehrte Richtung zum gesetzten Reiz schauen. Neben einer erhöhten Latenzzeit waren auch mehr Aufholsakkaden zur Korrektur bei Erkrankten erforderlich (Hutton et al. 2006).

Die Startle-Reaktion ist die phylogenetisch alte motorische Schreckreaktion, z.B. Zwinkern, zum Schutz des Individuums auf plötzlich auftretende akustische, visuelle oder taktile Reize (Meincke et al. 2001; Swerdlow et al. 2000). Die Intensität der Reaktion ist von unterschiedlichen Faktoren abhängig. So kann beispielsweise durch Sensibilisierung eine verstärkte Antwort erfolgen. Andererseits kommt es nach dem PPI (Prepulse Inhibition)-Modell durch einen vorangegangenen schwächeren Reiz 30-500 Millisekunden vor dem eigentlichen Startle-Reiz zu einer Abnahme der Reaktion um 15-25% (Meincke et al. 2001). Bei Patienten mit Schizophrenie ist diese Prepulse Inhibition geringer ausgeprägt (Perrez et al. 2005; Meincke et al. 2001; Koch et al. 1997). Sie zeigen zudem eine auffällige Startle-Reaktion an sich (Howard et al. 1992). Wie andere neurophysiologische Auffälligkeiten (P50/300, MMN) ist dies Zeichen einer gestörten sensorischen Reizfilterung (Keshavan et al. 2008) und könnte zur Erklärung neurokognitiver Störungen der Schizophrenie beitragen.

Neuroanatomische, -chemische und -physiologische Besonderheiten mit einbezogen, wird die Schizophrenie als komplexe Störung der neuronalen Verbindungen im Bereich von

2. Einleitung

Dendriten, Synapsen, Neurotransmittern und Transduktionswegen gesehen (Andreasen 2000), wobei genetischen Faktoren dafür eine entscheidende Rolle zukommt.

2.2. Genetik und Endophänotypen der Schizophrenie

2.2.1. Genetische Befunde der Schizophrenie

2.2.1.1. Allgemeine genetische Befunde

Umweltfaktoren für sich allein scheinen nur einen geringen Einfluss auf die Entstehung der Erkrankung zu haben (Caspi et al. 2006). Erst in der Interaktion mit genetischen Veränderungen entsteht die Schizophrenie.

Familienstudien, bereits schon von Kraepelin begonnen, ließen früh die Vermutung auf einen Einfluss genetischer Faktoren zur Entstehung der Schizophrenie aufkommen. Das Risiko bei erkrankten Angehörigen ist mit 1-16% gegenüber der Allgemeinbevölkerung mit 0-2% deutlich erhöht (Maier et al. 1999). Es steigt exponentiell mit dem Verwandtschaftsgrad zu einem schizophrenen Angehörigen (Giegling et al. 2008) und auch mit der Anzahl der Erkrankten in der Verwandtschaft. Zudem haben schwer erkrankte Patienten häufiger mehrere erkrankte Angehörige als leicht erkrankte (Bailer et al. 2002). Das Risiko an einer Schizophrenie zu erkranken beträgt 9% bei einem schizophrenen Geschwisterkind, 13% bei einem erkrankten Elternteil, 46% bei zwei erkrankten Elternteilen, 17% bei zweieiigen und 48% bei eineiigen Zwillingen (Comer 2001). Andererseits haben 60-80% der schizophrenen Patienten keine erkrankten Angehörigen (Perrez et al. 2005; Bailer et al. 2002). Die Risikoverteilung ist in Abbildung 4 dargestellt.

2. Einleitung

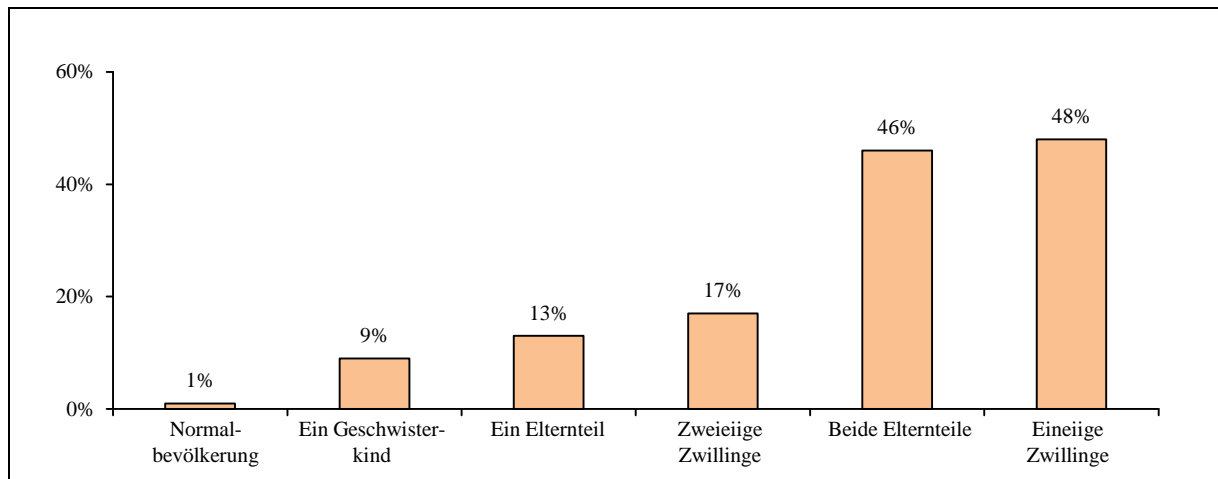


Abbildung 4: Risiko für Schizophrenie je nach Verwandtschaftsgrad (Darstellung der Daten nach Comer 2001)

In Zwillingsstudien ließen sich erhöhte Konkordanzraten eineiiger im Vergleich mit zweieiigen Zwillingen feststellen. Während zweieiige Zwillinge eine Konkordanzrate von etwa 15% aufweisen, zeigt sich bei eineiigen Zwillingen (und damit identischem genetischen Material) eine Rate von etwa 50% (Möller et al. 2008). Obwohl dies die Bedeutung der Gene für die Entstehung der Schizophrenie unterstreicht, beweist die unvollständige Konkordanz eineiiger Zwillinge die Bedeutung nicht-genetischer Ursachen für die Krankheitsentstehung (Nöthen et al. 2005; Owen et al. 2005; Maier et al. 1999). Zudem könnten die ähnlichen intrauterinen Umweltbedingungen, die bei eineiigen Zwillingen durch die gemeinsame Plazenta vorliegen (im Gegensatz zu zweieiigen Zwillingen), zu dieser Konkordanzrate beitragen (Reiss et al. 1991). Ein interessanter Befund von Zwillingsstudien ist, dass die genetische Übertragung auch durch phänotypisch Gesunde geschehen kann. Bei Nachkommen monozygoter Zwillinge zeigen sich erhöhte Erkrankungsraten nicht nur bei den Nachkommen des erkrankten, sondern auch des nicht erkrankten Zwillings (Bailer et al. 2002; Maier et al. 1999; Gottesman et al. 1989).

Adoptionsstudien erbringen den deutlichsten Hinweis auf eine genetische Komponente (Bailer et al. 2002; Kendler et al. 1994; Kety et al. 1994), da zwischen genetischen und umweltbedingten Faktoren differenziert werden kann. Der Anteil von genetischen Faktoren beträgt danach zwischen 50% und 87% (Maier et al. 1999). Kinder, die bei ihrem schizophrenen Elternteil aufwuchsen, wiesen ähnliche oder sogar niedrigere Erkrankungsraten auf als solche, die nach der Geburt ihrer Familie mit schizophrenem Elternteil entzogen wurden und in einer gesunden Familie aufwuchsen (Maier et al. 1999; Kety et al. 1994). Zudem zeigten Kinder aus gesunden Familien, die früh von einer Familie mit schizophrenem Elternteil adoptiert wurden, keine erhöhte Erkrankungsrate. Dies legt

2. Einleitung

einen geringen Einfluss von familiären Umgebungsfaktoren auf die Krankheitsentstehung nahe (Kety et al. 1994).

Dass die genetische Komponente evtl. noch höher ist als aus den Raten der Schizophrenie in Familienstudien anzunehmen, lässt sich aus dem Spektrumskonzept der Schizophrenie ableiten. Danach kommt es überzufällig häufig in Familien von schizophrenen Patienten zu schizoaffektiven Störungen, schizotypen Persönlichkeitsstörungen und anderen Psychosen (Bailer et al. 2002). Genetisch gesehen könnten affektive Störungen und die Schizophrenie also eng miteinander verwandt sein (Nöthen et al. 2005; Andreasen 2000).

2.2.1.2. Molekulargenetische Befunde

Die genetische Komponente der Schizophrenie wird mit etwa 80% angegeben (Schanze et al. 2010; Giegling et al. 2008; Ross et al. 2006; Lewis et al. 2003; Maier et al. 1999). Molekulargenetische Untersuchungen haben deshalb für die ursächliche Erforschung der Schizophrenie an Bedeutung gewonnen und sind inzwischen vorbildhaft für die gesamte Psychiatrie geworden (Bailer et al. 2002). Auch Fortschritte wie die Sequenzierung des menschlichen Genoms und technische Neuerungen zur effizienten Untersuchung und statistischen Auswertung in den letzten Jahren trugen zum zunehmenden Interesse der Erforschung der genetischen Ursache der Schizophrenie bei (Nöthen et al. 2005).

Sehr viele genetische Studien mit meist inkonsistenten Ergebnissen liegen mittlerweile vor (Tandon et al. 2008a). Wie bei anderen komplexen Erkrankungen (z.B. Hypertonie, Diabetes mellitus und Malignome) scheint allerdings nicht ein bestimmtes Gen oder genetische Veränderungen allein krankheitsauslösend zu sein (Nöthen et al. 2005; Andreasen 2000; Maier et al. 1999). Nach heutiger Kenntnis gibt es weder ein alleinig verantwortliches Gen noch einen monogenen Mendelschen-Erbgang (Harrison et al. 2005; Maier et al. 1999; McGue et al. 1989). Vielmehr scheinen bestimmte heterogene Risikogene in einem unklaren, polygenen und komplexen Vererbungsmodus als Vulnerabilitätsfaktor zusammen mit Umweltfaktoren zum Ausbruch der Erkrankung zu führen (Tandon et al. 2008a; Ross et al. 2006; Maier et al. 1999). Welche Genorte allerdings verantwortlich sind, ihr anteiliges Risiko am Ausbruch der Erkrankung, die Wechselwirkung zwischen potentiellen Genorten und der Einfluss epigenetischer Faktoren ist noch unklar. Es scheint jedoch zum einen seltene genetische Variationen mit großem Effekt für die Entstehung der Schizophrenie als auch

2. Einleitung

zahlreiche mit geringfügigem Effekt zu geben (Vassos et al. 2010b; Owen et al. 2009; Craddock et al. 2007; Lewis et al. 2003).

Kopplungsstudien

Klassische „Lod-Score-Analysen“, die v.a. zur Erforschung monogener Krankheiten für Kopplungsanalysen angewandt werden, sind zur Erforschung komplexer genetischer Erkrankungen wie der Schizophrenie eher ungeeignet. Dagegen haben sich parameterfreie Untersuchungen durchgesetzt. Dabei müssen Voraussetzungen wie Erbgang, Penetranz und Frequenz des Risikogens in der Bevölkerung nicht bekannt sein, sondern es steht nur die gemeinsame Vererbung von Markern mit einer Krankheit im Vordergrund (Bailer et al. 2002). Die Untersuchung erfolgt wegen der komplexen Vererbung nicht in Großfamilien, wie bei monogenen Erbgängen, sondern in Kernfamilien, v.a. bei Geschwisterpaaren, mit zwei oder mehr Erkrankten (Maier et al. 1999). Die überzufällig häufige Übereinstimmung von Markerallelen eines Gensegments und der Erkrankung in der betroffenen Familie wird untersucht. Dabei ist davon auszugehen, dass Rekombinationen von DNA-Abschnitten seltener sind, je näher sie im Chromosom zusammenliegen.

Neben dem Kandidatengenansatz, bei dem Gene untersucht werden, deren Produkte einen pathophysiologischen Zusammenhang mit der Erkrankung haben könnten, existiert der systematische Genomansatz. Dabei werden alle Chromosomen durch funktionell nicht bedeutende, polymorphe DNS-Marker in einem Abstand von höchstens 10-20 cM (Centi-Morgan) abgedeckt und die Abstandsmessung kann die Kopplung zwischen Erkrankung und Marker nachweisen (Bailer et al. 2002; Maier et al. 1999). Ein Lodscore von mehr als 3,0 ist signifikant, Werte zwischen 2,0 und 3,0 sind hinweisend auf eine Kopplung (Maier et al. 1999). In genomweiten Kopplungsuntersuchungen wird das gesamte Genom von Familien schizophrener Erkrankter systematisch untersucht. Bisherige Studien und Metaanalysen sind heterogen. Neben der großen Anzahl der beteiligten Gene (Locus-Heterogenität) könnten auch unterschiedliche Phänotypdefinitionen, Dichte und Art der Marker und Stichprobengröße dafür verantwortlich sein (Nöthen et al. 2005). Lewis et al. gaben in ihrer Meta-Analyse von über 30 genomweiten Kopplungsstudien eine größere Übereinstimmung der Daten an, als bis dahin angenommen (Lewis et al. 2003). Mögliche Kopplungsgene könnten auf den Chromosomen 1p13.3-q23.3, 2p12-q22.1, 2q22.1-q23.3, 3p25.3-p22.1, 5q23.2-q34, 6pter-p22.3, 8p22-p21.1, 11q22.3-q24.1, 14pter-q13.1, 20p12.3-p11, 22pter-q12.3 liegen (Lewis et al. 2003). Dabei sind die Ergebnisse auch abhängig von der Herkunft der Probanden. Ng et al. wiesen in ihrer Metaanalyse eine signifikante Kopplung im Bereich

2. Einleitung

2q und 5q für die Gesamtstichprobe nach und eine Kopplung für Chromosom 8p in der rein europäisch-stämmigen Gruppe (Ng et al. 2009).

Kopplungsanalysen haben gegenüber Assoziationsstudien die Vorteile einer geringen Rate an falsch-positiven Ergebnissen und einer gleichmäßigen Abdeckung des Genoms durch eine geringe Anzahl an Markern, allerdings den entscheidenden Nachteil, dass das potentielle Gen einen relativ großen Effekt auf die Erkrankung haben muss, um detektiert zu werden (Bailer et al. 2002; Maier et al. 1999). Zudem sind die entdeckten auffälligen Genregionen sehr groß. Etwa ein Viertel des gesamten Genoms stellt sich als mögliche gekoppelte Region dar (Tandon et al. 2008a; Maier et al. 1999) und die Ergebnisse sind häufig nicht replizierbar (Giegling et al. 2008). Bei der Erforschung von multifaktoriellen und polygenen Störungen wie der Schizophrenie ist das ein bedeutendes Problem, so dass Assoziationsstudien sich immer mehr durchgesetzt haben (Bailer et al. 2002).

Assoziationsstudien

Assoziationsstudien vergleichen das Vorkommen von Genvariationen in einer Gruppe von Patienten und gesunden Kontrollprobanden, um einen möglichen Zusammenhang mit der Erkrankung nachzuweisen (Maier et al. 1999). Der Erfolg bisheriger Studien wird unterschiedlich bewertet. Während sich nach Sanders et al. primär nur ein geringer Erfolg verzeichnen lässt (Sanders et al. 2008), konnten Allen et al. 2008 in ihrer Metaanalyse 24 Polymorphismen auf 16 Genen mit Assoziation zur Schizophrenie identifizieren (Allen et al. 2008).

Es existieren zwei Kandidatengenansätze. Im funktionellen Ansatz werden Gene untersucht, die schon im Vorfeld der Untersuchung mit der Pathophysiologie der Erkrankung in Zusammenhang gebracht werden (Nöthen et al. 2005). Beim positionellen Kandidatengenansatz werden dagegen Gene untersucht, die zuvor in Kopplungsstudien auffällig waren. Zahlreiche Studien erbrachten meist widersprüchliche Ergebnisse, beispielsweise zu NRG1 (Munafò et al. 2008; Harrison et al. 2006), DTNBP1 (Li et al. 2007; van den Bogaert et al. 2003; Straub et al. 2002), G72-Gen (Nicodemus et al. 2007; Detera-Wadleigh et al. 2006), DRD1-4 (Talkowski et al. 2008), DISC1 (Chubb et al. 2008; Nicodemus et al. 2007), COMT (Lewandowski 2007; Nicodemus et al. 2007; Hennah et al. 2006; Porteous et al. 2006), GRM3 (Schwab et al. 2008; Nicodemus et al. 2007), ApoE (Gibbons et al. 2011), GABRB2 (Chen et al. 2009), GRIN2B (Di Maria et al. 2004), IL1B (Hänninen et al. 2008), MTHFR (Betcheva et al. 2009; Feng et al. 2009), PLXNA2 (Mah et al. 2006), TP53 (Ni et al. 2005) und TPH1 (Saetre et al. 2010).

2. Einleitung

Zur Schizophrenie gibt es inzwischen auch einige groß angelegte genomweite Studien. Ein erstes Interesse lag dabei auf den sogenannten SNPs, also Variationen einzelner Basenpaare im Genom, die 90% aller genetischen Variationen des menschlichen Genoms ausmachen (Rujescu 2008). Dabei lässt sich mit Hilfe eines DNA-Chips die Häufigkeit der Allele spezieller SNPs von Patienten und gesunden Kontrollprobanden vergleichen.

Assoziationen wurden meist von geringer oder moderater Effektstärke nachgewiesen, beispielsweise für PLXNA2 (Mah et al. 2006), CSF2RA (Schanze et al. 2010; Lencz et al. 2007), ZNF804A (Steinberg et al. 2011; International Schizophrenia Consortium et al. 2009; O'Donovan et al. 2008), CCDC60 (Kirov et al. 2009) sowie eine auf Frauen beschränkte Assoziation eines Markers des Reelin-Gens (Schanze et al. 2010; Shifman et al. 2008). Über 450 relevante SNPs fanden sich in der MHC- (Major Histocompatibility Complex) Region, die für das Immunsystem bedeutend ist (International Schizophrenia Consortium et al. 2009; Shi et al. 2009; Stefansson et al. 2009). Zudem zeigte sich ein Zusammenhang mit Neurogranin und TCF4, die für die Entwicklung des Gehirns eine Rolle spielen (Stefansson et al. 2009). Dadurch könnten auch die Theorien der Schizophrenieentwicklung durch eine Störung des Immunsystems oder durch eine gestörte Entwicklung des Gehirns gestützt werden. O'Donovan et al. konnten 2008 in ihrer Studie zwölf mögliche Genorte identifizieren (O'Donovan et al. 2008), was in anderen Studien zum Teil aber nicht replizierbar war (Schanze et al. 2010).

Neben genomweiten Assoziationsstudien von SNPs wurde auch die Suche nach CNVs (Copy Number Variations) durchgeführt. Das sind DNA-Abschnitte von z.B. 100 000 Basen Länge, die v.a. bezüglich ihrer Kopienzahl durch Deletionen oder Duplikaturen zwischen den Menschen variieren (Vassos et al. 2010b). Sie sind für eine hohe Anzahl komplexer neuronaler Entwicklungsstörungen wie der Schizophrenie verantwortlich (Vassos et al. 2010b; Tandon et al. 2008a). CNVs in den Bereichen 1q21.1, 2p16.3, 15p13.3, 15q11.2, 16p11.2, 16p13.1 und 17p12 scheinen mit Schizophrenie assoziiert zu sein (Ingason et al. 2011; Vassos et al. 2010b; Kirov et al. 2008; Rujescu 2008; Murphy et al. 1999). So erhöht beispielsweise eine lang bekannte Deletion im Bereich 22q11, die auch für das Velo-Cardio-Faziale Syndrom verantwortlich ist, das Risiko für Schizophrenie. CNVs sind eher selten und haben oft eine geringere Penetranz als beispielsweise monogene Erbgänge. Sie scheinen teilweise eine starke Assoziation mit der Schizophrenie aufzuweisen, wobei sie bei anderen psychiatrischen Erkrankungen ebenfalls eine Rolle spielen (Ingason et al. 2011; Vassos et al. 2010b; Stefansson et al. 2008). Sie könnten auch klinisch als prädiktiver Faktor für Verlauf und Prognose bedeutend sein (Ingason et al. 2011; Vassos et al. 2010b).

2. Einleitung

2.2.2. Endophänotypen

2.2.2.1. Das Endophänotypenkonzept

Da der Schizophrenie (wie den meisten anderen Erkrankungen) eine komplexe Ätiologie und genetische Vererbung zugrunde liegt, ist die Identifikation von krankheitsauslösenden Genen schwierig. Außerdem variieren die ätiologischen Bedingungen auch bei derselben Erkrankung von Patient zu Patient, so dass höchstens ein Teil der auslösenden Allele zwischen den Erkrankten übereinstimmt (Zobel et al. 2004).

Ein relativ neuer Ansatz existiert durch das Prinzip der Endophänotypen (Zobel et al. 2004). Diese gelten als genetisch determinierte, zeitstabile, quantitativ messbare neurobiologische Faktoren (Gur et al. 2007). Sie sind durch Umwelteinflüsse weniger beeinflussbar, Genveränderungen wirken sich direkter aus und sie haben dabei eine höhere Penetranz als bei der komplexen Grunderkrankung selbst (Chan et al. 2008; Gottesman et al. 2003). Deshalb dienen Endophänotypen als Verbindungsmöglichkeit zwischen dem heterogenen, quantitativ und qualitativ variierenden Phänotyp und dem verantwortlichen Genotyp und dadurch der molekulargenetischen Aufklärung komplexer genetischer Erkrankungen (Leenertz et al. 2010). Dies ist schematisch in Abbildung 5 dargestellt.

Endophänotypen müssen neben einer quantitativen und reliablen Messbarkeit (Chan et al. 2008) fünf Kriterien erfüllen. Merkmal und Krankheit müssen miteinander assoziiert sein (stärker als mit einer anderen, v.a. psychiatrischen Erkrankung), das Merkmal muss erblich sein, es muss relativ unabhängig vom Krankheitsstadium nachweisbar sein, Endophänotyp und Erkrankung kosegregieren (werden in Familien gemeinsam weitergegeben) und der bei Erkrankten ermittelte Phänotyp tritt bei nicht erkrankten Familienangehörigen häufiger auf als in der Allgemeinbevölkerung (Kircher et al. 2008; Gottesman et al. 2003).

Obwohl kaum einer der bisherigen Ansätze alle diese Kriterien erfüllt (Waldman 2005), sind bisher eine Reihe von potentiellen Endophänotypen für die molekulargenetische Untersuchung der Schizophrenie untersucht worden. Dies betrifft neurophysiologische (z.B. Antisakkaden, PPI, akustisch evozierte Potentiale), biochemische, endokrinologische und neuroanatomische Bereiche (Braff et al. 2007). Doch auch neuropsychologische Endophänotypen (z.B. Störungen der Daueraufmerksamkeit oder des Arbeitsgedächtnisses) gehören dazu (Zobel et al. 2004; Gottesman et al. 2003) und werden nachfolgend genauer erläutert.

2. Einleitung

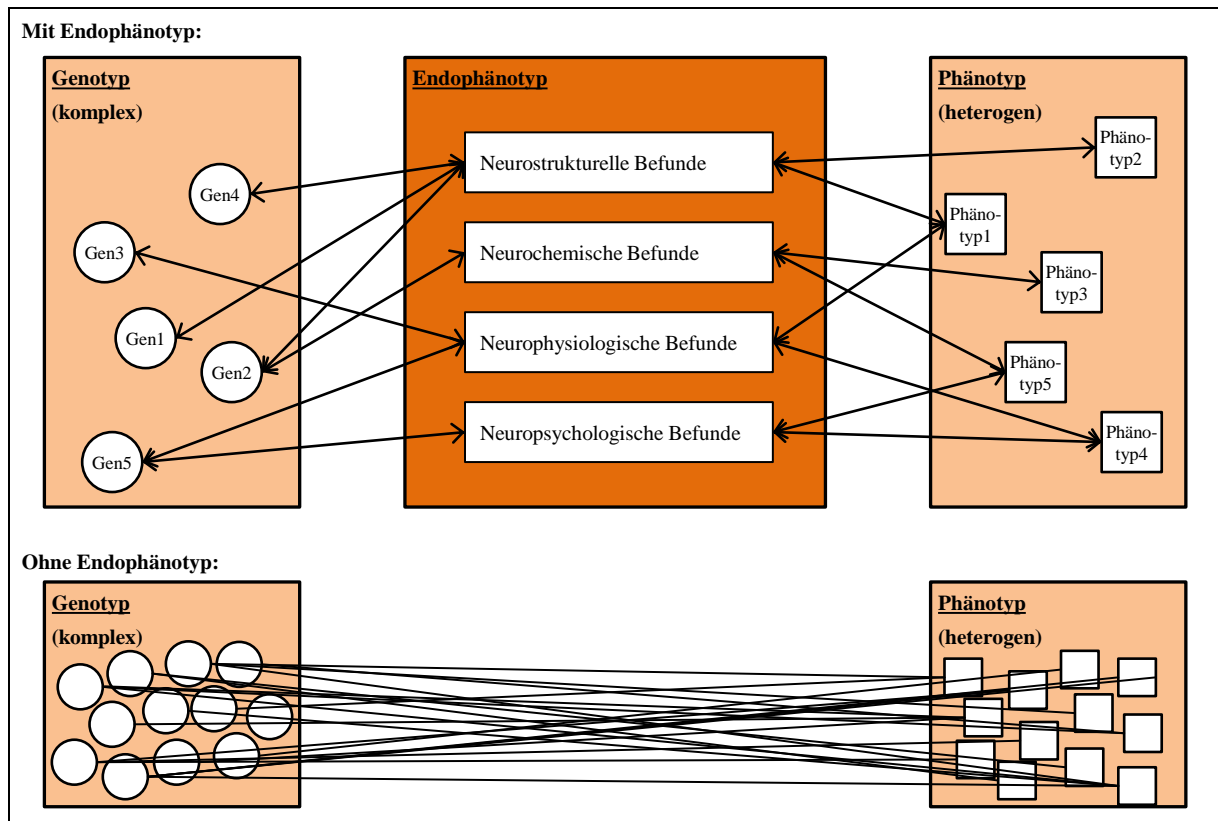


Abbildung 5: Endophänotypen-Modell der Schizophrenie (modifiziert nach Abb. 2, Tandon et al. 2008a, S. 13)

2.2.2.2. Neurokognitive Defizite als Endophänotyp der Schizophrenie

Kognition beschreibt bewusste oder unbewusste zerebrale Prozesse, die Informationen aus verschiedenen Sinneskanälen zusammenfassend auswerten, verarbeiten und in Handlungen oder Äußerungen umformen (Klinke et al. 2003). Es handelt sich also um ein breites Spektrum verschiedenster Hirnleistungen, die durch Interaktionen unterschiedlicher neuronaler Netzwerke zustande kommen (Spitzer 1997) und bei Schizophrenie gestört sein können.

Auffällige neurophysiologische Befunde wie PPI sind bereits hinweisend auf einen gestörten präattentiven Filtermechanismus für sensorische Stimuli. Veränderte Assoziationshierarchien und Reaktionsmuster in diesem Sinne könnten eine mögliche Ursache von Aufmerksamkeits- und Denkstörungen bei der Erkrankung sein (Ross et al. 2006; Braff et al. 2001). Neben Störungen höherer kognitiver Funktionen, z.B. exekutiver Funktionen, als Erklärungsmodell für die Schizophrenie ist somit auch eine gestörte sensorische Hemmung auf sehr früher Ebene denkbar (Braff et al. 1978). Durch die beschränkte Kapazität an

2. Einleitung

Informationsverarbeitungsvermögen gibt es einen physiologischen Filtermechanismus des Gehirns. Ein Großteil der vorhandenen sensorischen Reize wird dabei wie bei einem Filter herausselektiert. Nur wenige Stimuli gelangen dadurch ins Bewusstsein und können dort weiter verarbeitet werden (Hilger et al. 2002; Payne et al. 1959).

Neuroanatomische Befunde bei der Schizophrenie dienen ebenfalls als Erklärungsmöglichkeit der neuropsychologischen Veränderungen. Strukturen wie der präfrontale Kortex, der mediale Thalamus und das limbische System, insbesondere der Hippocampus, zeigen im Rahmen der Schizophrenie vielfach Auffälligkeiten (vgl. neuroanatomische Befunde). Sie spielen auch für kognitive Funktionen wie Exekutivfunktionen oder das Gedächtnis eine entscheidende Rolle (Hilger et al. 2002; Weiss et al. 2001; Heckers et al. 2000; Andreasen et al. 1998; Goldman-Rakic 1994; Weinberger et al. 1993; Morice 1990; Gruzelier et al. 1988). Insgesamt scheint jedoch eine komplex gestörte Konnektivität statt lokaler Dysfunktionen für die Schizophrenie und neurokognitive Defizite verantwortlich zu sein (Snitz et al. 2001; Weinberger et al. 1993). In etwa 75% der Fälle lassen sich herabgesetzte kognitive Funktionen bei schizophrenen Patienten nachweisen (O'Carroll 2000). Somit zeigen sie sogar eine höhere Prävalenz als Positivsymptome (Palmer et al. 1997). Sie scheinen zeitlich relativ stabil vorhanden zu sein (Ross et al. 2006; Wobrock et al. 2004a; Nüchterlein et al. 1986) und es ist kein Zusammenhang zwischen neurokognitiven Defiziten, unbehandelter Krankheitsdauer und morphologischen Gehirnveränderungen festzustellen (Norman et al. 2001; Fannon et al. 2000).

Während sie unabhängig von der Positivsymptomik und auch in der Prodromalphase nachweisbar sind (Hilger et al. 2002; Davidson et al. 1995; Tamlyn et al. 1992; Addington et al. 1991; Nüchterlein et al. 1986), ergeben sich Hinweise auf eine Korrelation mit negativen Symptomen (Harvey et al. 1996; Addington et al. 1991). Die neuroleptische Medikation spielt als Erklärung offenbar keine entscheidende Rolle, u.a. da entsprechende Störungen bei Erkrankten bereits vor Einführung von Antipsychotika vorhanden waren (Hilger et al. 2002; Goldberg et al. 1995). Allerdings gibt es Hinweise auf positive Aspekte atypischer Neuroleptika auf manche Bereiche der Kognition (Hilger et al. 2002; Patel et al. 1997; Goldberg et al. 1995).

Ähnliche Veränderungen wie bei Schizophrenie sind auch bei gesunden Angehörigen erkrankter Patienten nachweisbar (Delawalla et al. 2006; Snitz et al. 2006; Appels et al. 2003; Hilger et al. 2002; Cannon et al. 1994). Die Bereiche verbales Gedächtnis, Aufmerksamkeit, exekutive Funktionen, mentale Kontrolle und verbale Fertigkeiten sind, ähnlich wie bei den schizophrenen Patienten, bei erstgradigen Verwandten am häufigsten betroffen (van Erp et al.

2. Einleitung

2008; Snitz et al. 2006; Cirillo et al. 2003; Faraone et al. 1999). Zudem zeigen gesunde Probanden mit mehr als einem erstgradig betroffenen Angehörigen in der Familie stärkere Defizite im visuellen und verbalen Gedächtnis als solche, die nur einen erkrankten Erstgradangehörigen in der Verwandtschaft haben (Faraone et al. 2000). Dies wäre durch das vermehrte Auftreten krankheitsassoziiertes Gene erklärbar. Es gibt Hinweise, die vermehrte Gedächtnisdefizite in Familien mit einer Anhäufung schizophrener Symptome in Zusammenhang bringen (Gur et al. 2007). Somit könnten kognitive Defizite, insbesondere im Bereich des Gedächtnisses, als Endophänotypen der Schizophrenie dienen und für die Suche nach Suszibilitätsgenen in Frage kommen (Ross et al. 2006).

Insgesamt sind unterschiedliche neurokognitive Bereiche in stark variablem Ausmaß bei der Schizophrenie betroffen und wären als Endophänotypen denkbar. Es wurden sieben kognitive Domänen im MATRICS-Konsortium (*Mental Health sponsored Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia*) erarbeitet, die zur klinischen Testung im Rahmen der Schizophrenie sinnvoll erscheinen (Buchanan et al. 2005; Green et al. 2004). Dies sind Informationsgeschwindigkeit, Aufmerksamkeit/Vigilanz, Arbeitsgedächtnis, verbales Lernen und Gedächtnis, visuelles Lernen und Gedächtnis, schlussfolgerndes Denken/Problemlösen und soziale Kognition (Nüchterlein et al. 2004). Bisher ist jedoch kein neuropsychologischer Test sicher dazu in der Lage, zwischen Erkrankten und gesunden Kontrollprobanden zu unterscheiden (Heinrichs et al. 1998).

Eine erste Theorie geht von einer globalen Beeinträchtigung aller kognitiven Funktionen mit Betonung bestimmter Bereiche aus. Eine zweite Theorie macht ein differentielles Defizit mit beeinträchtigten Einzelbereichen verantwortlich (Goldstein et al. 1998; Heinrichs et al. 1998; Heinrichs et al. 1997). Dabei könnten Einzelfunktionen wiederum hierarchisch (Dickinson et al. 2006; Dickinson et al. 2004) oder distinktiv, also voneinander unabhängig, betroffen sein (Saykin et al. 1991). Neben Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit (Buchanan et al. 2005; Green et al. 2004; Nüchterlein et al. 2004), Sprache (Caspi et al. 2003; Elvevag et al. 2002; Sobizack et al. 1999; Saykin et al. 1991), (viso-) motorischer Koordination (Sobizack et al. 1999; Saykin et al. 1991) und sozialer Kognition sind häufig auch exekutive Funktionen gestört (Caspi et al. 2003; Elvevag et al. 2002; Hilger et al. 2002; Sobizack et al. 1999; Andreasen et al. 1992; Saykin et al. 1991).

Störungen der Aufmerksamkeit und Vigilanz sind häufig beschrieben (Perrez et al. 2005; Caspi et al. 2003; Elvevag et al. 2002; Hilger et al. 2002; Sobizack et al. 1999; Saykin et al. 1991) und stellen ein gravierendes Symptom der Schizophrenie dar. Aufmerksamkeit ist definiert als Orientierung auf neue Reize, selektive Fokussierung, Aufrechterhaltung von

2. Einleitung

Daueraufmerksamkeit/Vigilanz und Aufmerksamkeitsverlagerung bzw. Änderung des Fokus. Neben dem früheren Filtermodell nach dem Alles-oder-Nichts-Prinzip existiert inzwischen die Vorstellung eines graduellen Prozesses. Dabei erhalten auch nicht gezielt beachtete Reize in verminderter Form Eingang ins Bewusstsein (Treisman 2007) und können weiter verarbeitet werden.

Das Arbeitsgedächtnis ist eine weitere kognitive Funktion, die im Rahmen der Schizophrenie vielfach betroffen ist (Buchanan et al. 2005; Green et al. 2004; Nüchterlein et al. 2004; Sobizack et al. 1999). Es umfasst Störungen im kurzfristigen Halten und Bearbeiten von Informationen und könnte für viele gestörte Verhaltensmerkmale der Schizophrenie verantwortlich sein (Silver et al. 2003; Goldman-Rakic 1994). Teil dieser Arbeit sind bereits in anderen Studien untersuchte Störungen von verbalen und nonverbalen Lern- und Gedächtnisleistungen bei schizophrenen Patienten (Vassos et al. 2010a; Sobizack et al. 1999; Saykin et al. 1991). Im Gegensatz zur Demenz mit einem rapiden Vergessen von Gedächtnisinhalten (Cirillo et al. 2003) handelt es sich bei der Schizophrenie um ein Entkodier-, Speicher- und Abrufdefizit (Davidson et al. 1996; Beatty et al. 1993; Gold et al. 1992). Chronisch erkrankte Patienten scheinen häufiger betroffen zu sein (Gruzelier et al. 1988), während Alter, Medikation und Ausprägung von Positivsymptomatik und psychopathologischem Befund keinen Einfluss haben (Aleman et al. 1999). Das episodische und weniger ausgeprägt das semantische Gedächtnis können eingeschränkt sein, das prozedurale Gedächtnis scheint jedoch weniger betroffen zu sein (Snitz et al. 2001; Allen et al. 1993; Clare et al. 1993; Danion et al. 1992; Schwartz et al. 1992).

2.3. Gedächtnis

Die Gedächtnisfunktion ist einer der möglichen neurokognitiven Bereiche, die im Rahmen der Schizophrenie beeinträchtigt sein kann. Das Gedächtnis ist ein komplexes Konstrukt aus einer Vielzahl von Einzelprozessen und Voraussetzung jedes gezielten Verhaltens, indem es aus der Erfahrung das zukünftige Verhalten steuert (Klinke et al. 2003). Es ist definiert als die Fähigkeit von Aufnahme, Behalten, Ordnen und Wiederabruf von Information. Bewusste und unbewusste Erfahrungen werden durch Lernprozesse integriert und führen zu relativ stabilen Veränderungen des Verhaltens. Weil das Gedächtnis aus einer Vielzahl von Leistungen des menschlichen Gehirns besteht, kann es durch unterschiedliche Kriterien klassifiziert werden. Nach den wichtigsten beteiligten Verarbeitungsprozessen (Entkodierung/Einspeicherung,

2. Einleitung

Konsolidierung/Festigung, Ablagerung und Abruf) sind das am häufigsten zeitliche und inhaltliche Merkmale (Brand et al. 2006). Diese werden im Folgenden näher ausgeführt.

2.3.1. Genetische Aspekte des Gedächtnisses

Das Gedächtnis ist zu einem Großteil polygenetisch erblich (Vassos et al. 2010a; Papassotiropoulos et al. 2006; Plomin 2001). Genetische Aspekte bedingen nach so genannten *Model-Fitting-Analysen* aus Ergebnissen von Familien-, Zwillings- und Adoptionsstudien etwa 50-80% der allgemeinen kognitiven Funktionen (Bouchard et al. 2003; Plomin 2001; Posthuma et al. 2001; McClearn et al. 1997; Chipuer et al. 1990). Damit spielen auch Umweltfaktoren eine Rolle. Es ist dabei zwischen geteilten Umweltfaktoren und nicht-geteilten Einflüssen der Umgebung zu unterscheiden. Geteilte Umweltfaktoren liegen als gemeinsames Merkmal in Familien vor. So kann der relativ hohe Korrelationskoeffizienten von 0,32 bei Adoptivgeschwistern ohne genetische Verwandtschaft im Kindesalter darauf zurückgeführt werden (Bouchard et al. 1981). Die geteilte Umwelt hat einen Anteil von 40% für Zwillinge, 25% für Geschwister und 20% für Eltern und ihre Kinder (Chipuer et al. 1990). Der Einfluss der nicht-geteilten Umwelt beträgt nur um 10% (Plomin et al. 1999).

Genetische Einfüsse wirken auf unterschiedliche Weise ein. Bestimmte Gene könnten beispielsweise die molekularen neuronalen Prozesse des Gedächtnisses beeinflussen und sind somit für die molekulargenetische Erforschung interessant. Auch die Gen-Interaktion im Sinne der Emergenz scheint für die Erbllichkeit des Gedächtnisses eine Rolle zu spielen (Lykken et al. 1992). Der genetische Einfluss auf kognitive Fähigkeiten nimmt offenbar mit steigendem Alter zu, von 0,2 in der frühen Kindheit über 0,4 im Erwachsenenalter auf 0,8 im hohen Alter (Vassos et al. 2010a; McClearn et al. 1997; Plomin et al. 1997). Dies könnte auf eine altersbezogene Gen-Umwelt-Interaktion zurückzuführen sein, wobei mit steigendem Alter der Phänotyp stärker durch den Genotypen repräsentiert wird (Toga et al. 2005; Gray et al. 2004).

Die unterschiedlichen Gedächtnissysteme sind in unterschiedlichem Maße und vielleicht durch andere Gene erblich. Das Arbeitsgedächtnis weist mit einem Anteil von 0,45 die größte Heretabilität auf (Ando et al. 2001; Johansson et al. 1999).

Bei Zwillings- und Adoptionsstudien kann nur das genetische Risiko an sich abgeschätzt werden. Inzwischen gibt es wie auch für die Schizophrenie zahlreiche Assoziations- und Kopplungsstudien (Vassos et al. 2010a; Papassotiropoulos et al. 2006), um die Kandidatengene für kognitive Funktionen und Gedächtnisleistungen zu identifizieren

2. Einleitung

(McClearn et al. 1997; Thapar et al. 1994).

Proteine, die von den betreffenden Genen kodiert werden, sind über unterschiedlichste Mechanismen in der Lage, kognitive Prozesse zu beeinflussen. Neben Genen für bestimmte Transmittersysteme sind auch Modifikatoren des NMDA-Rezeptors dabei ein möglicher Ansatzpunkt.

2.3.2. Klassifikation des Gedächtnisses

2.3.2.1. Zeitliche Klassifikation

Eine erste Klassifikation von Gedächtnisfunktionen erfolgt nach der Zeitachse, also der Dauer der Informationsspeicherung (aufgeführt in Abbildung 6).

Das sensorische Gedächtnis, auch Ultrakurzzeitgedächtnis genannt, speichert Informationen für Millisekunden bis Sekunden. Verschiedene Sinnesmodalitäten werden ohne Beteiligung von Bewusstsein oder Aufmerksamkeit in jeweils für sie spezifischen Systemen zwischengespeichert (z.B. echoisches Gedächtnis für das auditive System). Eine erste Bündelung der Informationen wird dabei im Rahmen des *Chunking* vorgenommen (engl. *Chunk* = Bündel). Wenn diesen Reizen bewusste Aufmerksamkeit geschenkt wird, gelangen sie ins Kurzzeitgedächtnis. Dies geschieht abhängig von emotionalen Prozessen. So werden angstbesetzte Reize schneller und stärker wahrgenommen.

Das Arbeits- oder Kurzzeitgedächtnis ist die nächste zeitliche Ebene der Informationsverarbeitung und hält Daten im aktiven und jederzeit verfügbaren Stadium für in der Regel 20 bis 40 Sekunden und maximal wenige Minuten bereit (Brand et al. 2006). Es hat eine zentrale Bedeutung für die bewusste Informationsverarbeitung und eine begrenzte Kapazität von 7 ± 2 *Chunks* (Informationseinheiten). Arbeits- und Kurzzeitgedächtnis werden in einigen Arbeiten synonym verwendet oder grenzen sich nur unscharf voneinander ab. Früher wurde das Kurzzeitgedächtnis als eher passive Einheit mit ausschließlicher Speicherfunktion verstanden. Nach moderneren Ansichten ist es jedoch eine komplexe Ansammlung interagierender Subsysteme, die insgesamt als Arbeitsgedächtnis zu bezeichnen sind (Spitzer 2002). Es handelt sich also um ein aktiveres System des Kurzzeitgedächtnisses, in dem Informationen nicht nur gehalten, sondern auch verändert und verarbeitet werden können. Das Arbeitsgedächtnis gilt somit als Schnittstelle zwischen Kurz- und Langzeitgedächtnis (Brand et al. 2006). Dabei sind v.a. die drei Subsysteme räumlich-visueller (für visuelle Eindrücke), phonologischer Speicher (für verbale Information) sowie

2. Einleitung

zentrale Exekutive (Tulving et al. 2000; Baddeley 1998) zu unterscheiden. Die zentrale Exekutive verwaltet wie eine Kontrollinstanz die anderen beiden Subsysteme und verknüpft sie mit dem Langzeitgedächtnis. Im Jahr 2000 ergänzte Baddeley noch ein weiteres System in Form des episodischen Puffers oder Zwischenspeichers. Dieser kann temporär Informationen aus den beiden Subsystemen speichern und mit Inhalten des Langzeitgedächtnisses verknüpfen, um eine kurzfristig zusammenhängende Repräsentation herzustellen. Dabei wird der episodische Puffer von der zentralen Exekutive kontrolliert (Baddeley 2000).

Zur dauerhaften Speicherung müssen neuere Informationen allerdings durch Üben (bewusstes Abrufen und Zirkulation im Arbeitsgedächtnis) ins Langzeitgedächtnis überführt werden (Spitzer 2002). Die Informationen durchlaufen nicht unbedingt das Kurzzeitgedächtnis, um im Langzeitgedächtnis gespeichert zu werden. Vielmehr scheinen Informationen das Kurz- und Langzeitgedächtnis parallel zu erreichen (Weiskrantz 1990; Shallice et al. 1970). Das Kurzzeitgedächtnis ist nach einigen Studien unabhängig vom Langzeitgedächtnis und den Verbindungen zwischen Kurz- und Langzeitgedächtnis (Squire et al. 1996; Cave et al. 1992; Squire 1992).

Das Langzeitgedächtnis hat wiederum eine nahezu unbegrenzte Kapazität und kann Informationen langfristig über Jahre hinweg speichern. Dabei ist das Langzeitgedächtnis in vier Prozesse untergliedert (Markowitsch 2002). Beim Lernen/Enkodieren werden Informationen neu gespeichert und durch Interaktion mit bestehenden Gedächtnisinhalten kommt es zu Konsolidierung/Behalten. Erinnern/Abruf bedeutet die Reproduktion oder Rekonstruktion von Gedächtnisinhalten und Vergessen den Zerfall von Gedächtnisspuren oder Interferenzen durch konkurrierende Informationen. Die Verankerung von Informationen im Langzeitgedächtnis nimmt dabei mit der Relevanz, der Anzahl der Assoziationen und der emotionalen Bedeutung zu (Brand et al. 2006; Spitzer 2002).

2. Einleitung

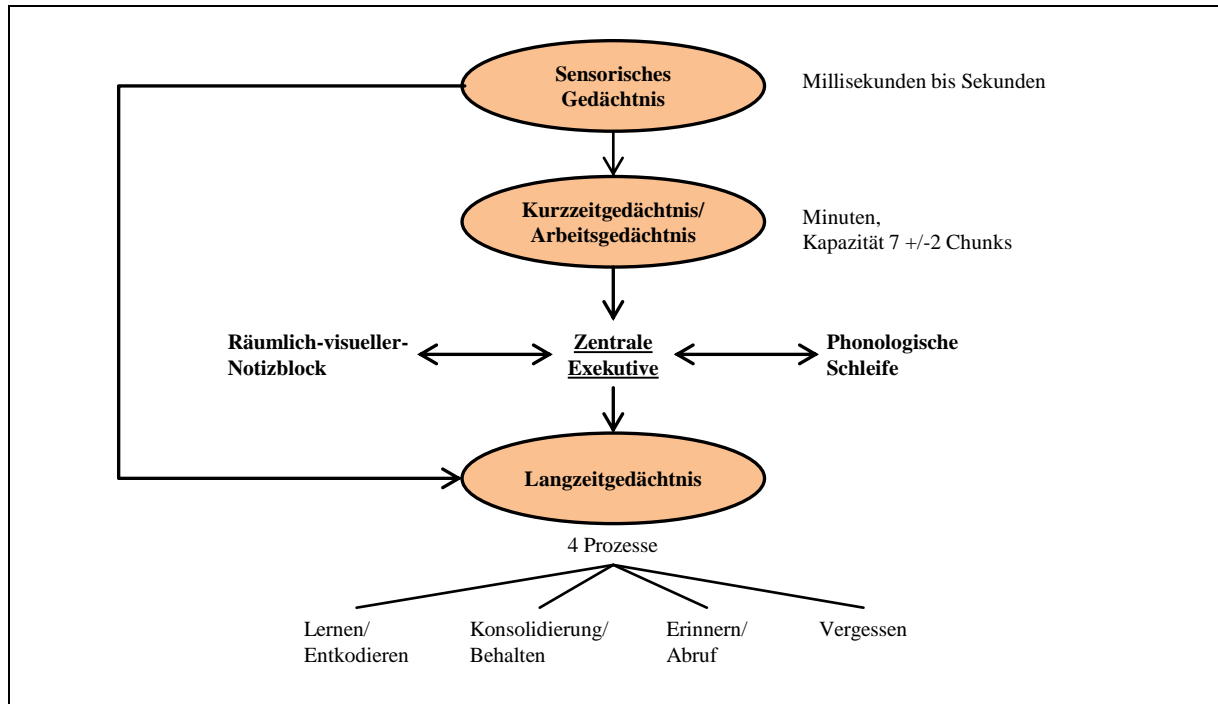


Abbildung 6: Zeitliche Klassifikation des Gedächtnisses

2.3.2.2. Inhaltliche Klassifikation

Nach den Inhalten der gespeicherten Informationen ist das Langzeitgedächtnis in zwei Formen einteilbar. Das explizite/deklarative Gedächtnis ist vom impliziten/nicht-deklarativen Gedächtnis zu unterscheiden (Squire 1998).

Das deklarative oder explizite Gedächtnis schließt Inhalte ein, die direkt und bewusst abgerufen und verbalisiert werden können. Als flexibles und schnell arbeitendes System werden bereits nach einmaliger Darbietung Inhalte gespeichert und auf andere Situationen übertragen (Reber et al. 1996; Squire et al. 1993). Es lässt sich weiter untergliedern in ein episodisches Gedächtnis, das individuelle Ereignisse in räumlichem, zeitlichem und situativem Kontext abspeichert (z.B. Erinnerungen an einen Urlaub in der Kindheit) und ein semantisches Gedächtnis. Die Inhalte des episodischen Gedächtnisses sind emotional gefärbt und an Selbstreflexion gekoppelt (Tulving 2002; Tulving 2001; Wheeler et al. 1997). Eine Sonderform ist das autobiographisch-semantische Gedächtnis, in dem Fakten der eigenen Biographie, wie z.B. das eigene Geburtsdatum, ohne Raum- und Zeitbezug gespeichert werden (Brand et al. 2006).

Im Gegensatz zu dieser Fähigkeit des „Erinnerns“ (*remembering*) steht das „Wissen“ (*knowing*) des semantischen Gedächtnisses (Tulving 1989). Dieses beinhaltet allgemeines und

2. Einleitung

nicht personengebundenen Fakten- oder Weltwissen (z.B. grammatikalische und mathematische Zusammenhänge), das kontextfrei abgespeichert und abgerufen wird. Semantische Informationen können danach unabhängig vom episodischen Gedächtnis gespeichert werden, während episodische Gedächtnisinhalte erst das semantische Gedächtnis passieren müssen (Tulving 1993). Auf der untersten Ebene des bewussten Gedächtnisses steht das perzeptuelle Gedächtnis. Unter Einbezug des semantischen Gedächtnisses ermöglicht das perzeptuelle Gedächtnis zu erkennen, ob ein neues Objekt einem bereits bekannten Reiz ähnelt.

Das nicht-deklarative oder implizite Gedächtnis beeinflusst das Verhalten automatisch und unbewusst und ist in der Regel nicht verbalisierbar. Eine Speicherung ist erst nach wiederholter Darbietung möglich, wobei es stabiler ist, also eine geringere Vergessensrate aufweist als das explizite Gedächtnis (Squire et al. 1995; Knowlton et al. 1993). Es kann seinerseits in vier separate Subformen untergliedert werden (Squire 1998; Heindel et al. 1989). Das ist erstens das prozedurale Gedächtnis, das motorische und allgemeine kognitive Fertigkeiten enthält (z.B. Fahrrad fahren, Jonglieren, Klavier spielen, Kaffee kochen). *Priming*/Bahnung als zweite Kategorie bedeutet die unbewusste, erleichterte Informationsverarbeitung durch einen vorausgegangenen ähnlichen Reiz. Die klassische Konditionierung ist der dritte Bereich und mit emotionsgebundenem Lernen verbunden. Einem meist angeborenen unbedingten Reflex kann durch Lernen ein neuer, bedingter Reflex zugefügt werden. Das nicht-assoziative Lernen schließt Habituation (Gewöhnung als abnehmende Reaktion auf einen wiederholt präsentierten Reiz) und die gegenteilige Sensitivierung ein (zunehmende Reaktionsstärke auf einen wiederholt präsentierten Reiz) und ist die vierte Subform des nicht-deklarativen Gedächtnisses (Squire 1998).

Es ist insgesamt von einer hierarchischen oder stufenförmigen Gliederung aller Systeme des Langzeitgedächtnisses auszugehen, die von Informationen von unten nach oben durchlaufen werden. Mit jeder Stufe findet ein höheres Ausmaß an Verarbeitung statt, so dass die Information tiefer verarbeitet und verankert wird. Die nachfolgende Abbildung stellt dies dar.

2. Einleitung

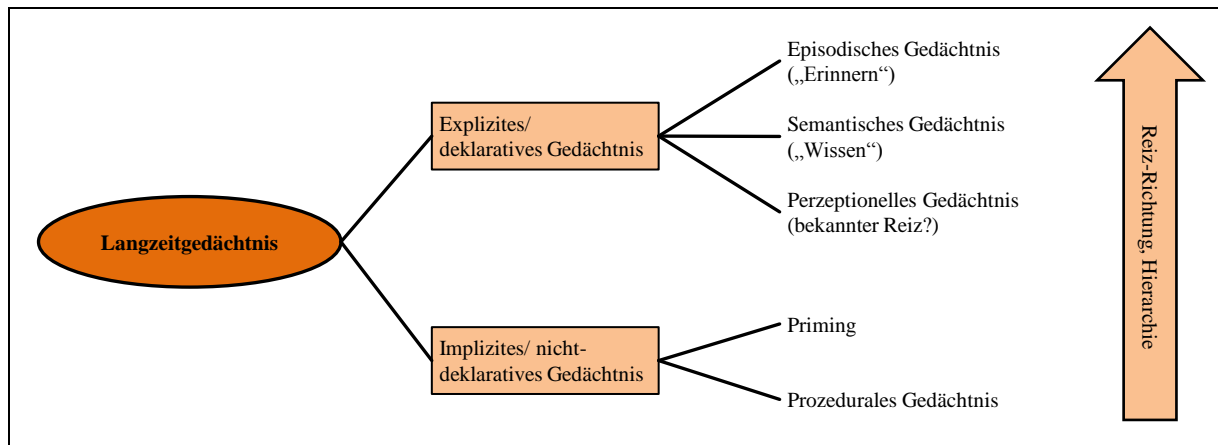


Abbildung 7: Inhaltliche Klassifikation des Langzeitgedächtnisses

2.3.3. Anatomie des Gedächtnisses

Im Gedächtnisprozess sind insgesamt weite Teile des Gehirns involviert, so dass kein umschriebenes Zentrum definiert werden kann (Brand et al. 2006; Klinke et al. 2003). Je nach Gedächtnisprozess können allerdings verschiedene Areale des Gehirns unterschieden werden, die an der Verarbeitung beteiligt sind. Lange Zeit waren nur durch Beschreibung spezifischer Gedächtnisdefizite bei Patienten mit selektiven Hirnschäden Rückschlüsse auf die beteiligten Zentren zu ziehen (Brand et al. 2006). Inzwischen stehen insbesondere durch die moderne Bildgebung weitaus mehr Möglichkeiten zur Verfügung.

In der zeitlichen Klassifikationsebene des Gedächtnisses scheint der präfrontale Cortex für das Arbeits- und Kurzzeitgedächtnis verantwortlich zu sein (Ferbinteanu et al. 2006; Bernard et al. 2004; Levine et al. 2004; Klinke et al. 2003). Dabei werden Inhalte als Hirnaktivität, also als Aktivierung von Neuronen gespeichert. Das Langzeitgedächtnis enthält Informationen dagegen eher in Form einer Hirnstruktur, also als Verbindung zwischen Neuronen. Es ist eine Leistung des Cortex (Klinke et al. 2003) und zahlreicher subcortikaler Strukturen, wobei je nach inhaltlicher Klassifikation wiederum bestimmte involvierte Strukturen abgrenzbar sind.

Der gesamte Neokortex ist für das deklarative Gedächtnis verantwortlich. Informationen des episodischen Gedächtnisses sind insbesondere im rechten Frontal- und Temporalcortex und die des semantischen Gedächtnisses im Temporallappen gespeichert (Spaniol et al. 2009; Blumenfeld et al. 2007; Gur et al. 2007; Squire et al. 2004). Für das deklarative Lernen sind hingegen auch Areale des limbischen Systems, insbesondere der Hippocampus und die parahippocampale Region beteiligt, die sich v.a. im Bereich des medialen Temporallappens

2. Einleitung

befinden. Es bestehen dabei zahlreiche Verbindungen zu anderen Hirnregionen, so dass verarbeitete Reize bewertet und ins Langzeitgedächtnis transferiert werden können (Richter-Levin et al. 2003). Während die parahippocampale Region v.a. für die Dauer der Informationsrepräsentation und die Vertrautheit von Information verantwortlich ist (Eichenbaum 2000), scheint der Hippocampus v.a. für das episodische Gedächtnis eine Rolle zu spielen (Eldridge et al. 2000; Vargha-Khadem et al. 1997; Tulving et al. 1991).

Das nicht-deklarative Gedächtnis ist hingegen eine Leistung verschiedener subkortikaler Strukturen, die dem Bewusstsein im Gegensatz zu Informationen des Neocortex nicht zugänglich sind. Kleinhirn und Basalganglien, insbesondere das Striatum, gelten als Speicherort des prozeduralen Gedächtnisses (Gabrieli 1998; Knowlton et al. 1996; Schacter et al. 1994), wobei auch Gebiete des Cortex, insbesondere des frontalen und präfrontalen Cortex, Bedeutung haben (Baddeley 1998; Gabrieli et al. 1997). Für die Konditionierung sind v.a. Cerebellum (Gabrieli 1998; Blaxton et al. 1996) und Amygdala (Seidenbecher et al. 2003; Bechara et al. 1995) verantwortlich, die auch für die Speicherung emotional gefärbter Gedächtnisinhalte eine Rolle spielen (Richter-Levin et al. 2003).

Bei der Erforschung der Schizophrenie ist interessant, dass (prä-)frontale und temporale Cortexareale für explizite Gedächtnisleistung Bedeutung haben und zudem neurostrukturelle Auffälligkeiten bei schizophrenen Patienten und ihren gesunden Angehörigen aufweisen (Harrison 2004; Weinberger 1999). Zahlreiche Studien liegen zu temporal und hippocampal reduzierten Volumina von schizophrenen Patienten und ihren gesunden Angehörigen vor (Seidman et al. 2002; O'Driscoll et al. 2001; Wright et al. 2000; Bogerts et al. 1991), die zum Teil mit Gedächtnisstörungen assoziiert sind (Seidman et al. 2002; O'Driscoll et al. 2001).

2.3.4. Neurophysiologie des Gedächtnisses

Im Rahmen des Gedächtnisses spielen aktivitätsabhängige Selektion und Veränderungen neuronaler Verbindungen eine Rolle. Dies ist insbesondere beachtenswert, da es sich nach neueren Theorien bei der Schizophrenie um eine neuronale Entwicklungsstörung handelt. Es entscheiden dabei dieselben Kontrollsysteme im ZNS über die Bedeutung der Aktivitätsmuster und damit über die langfristigen Veränderungen neuronaler Verschaltungen. Die aktivitätsabhängigen Prozesse dienen in der Embryonalentwicklung der Anpassung des ZNS, postnatal unter Umwelteinflüssen der Feinabstimmung der Zentren und im ausgereiften System der Fähigkeit zum Lernen. Die Übergänge sind fließend und erlauben kaum eine

2. Einleitung

Entscheidung, wo Entwicklung endet und Lernen beginnt (Klinke et al. 2003).

Bei jeder neuen Erinnerung stellt das menschliche Gehirn zur festen Verankerung neue Proteine innerhalb des Netzwerks her (Routtenberg et al. 2005). Informationen des Gedächtnisses werden somit nach dem Prinzip der Gedächtniskonsolidierung in stabilen Proteinketten abgelagert (Schafe et al. 1999). Dabei herrscht synaptische Plastizität. Das bedeutet eine aktivitätsabhängig veränderte Stärke der synaptischen Signalübertragung durch morphologische oder physiologische Veränderung der Synapse (Richter-Levin et al. 2003). Gedächtnisengramme beruhen auf einer Modifikation der Wechselwirkung zwischen Nervenzellen und einer daraus resultierenden gleichzeitigen Veränderung zahlreicher Neuronenverbindungen. Bei Wiederauftreten eines ähnlichen Reizes werden bevorzugt die bereits gebahnten Verbindungen aktiviert (Klinke et al. 2003). Es gibt zahlreiche Formen der synaptischen Plastizität. Grundsätzlich sind sie nach Auswirkung (Potenzierung oder Depression), Dauer (Kurz- oder Langzeitplastizität) und Spezifität (homo- oder heterosynaptisch) zu unterscheiden.

Langzeitpotenzierung (LZP) führt durch starke und gleichzeitige Aktivierung von Afferenzen und ihren nachgeschalteten Zellen zur lang anhaltenden Verbesserung der synaptischen Übertragung. Demgegenüber hat eine unzureichende Korrelation von präsynaptischer Aktivität und der von nachgeschalteten Zellen eine Langzeitdepression (LZD) zur Folge. Durch starke Depolarisation werden in beiden Fällen v.a. Calciumkanäle des NMDA-Rezeptors oder spannungsabhängige Calciumkanäle (häufiger bei der LZD) geöffnet und es kommt zum intrazellulären Einstrom von Ionen. Dieser ist bei der LZP deutlich ausgeprägter als bei der LZD. Im Sinne der differentiellen Calciumwirkung kommt es in beiden Fällen zu unterschiedlichen molekularen Mechanismen (Klinke et al. 2003), vgl. Abbildung 8.

Eine Vielzahl von Signalkaskaden verursacht kurzfristige Veränderungen (*early*/frühe Phase für 30 Minuten bis eine Stunde) mit lediglich funktioneller Veränderung der Synapse (Kandel et al. 2000). U.a. werden calciumabhängige Protein-Kinasen (v.a. bei LZP durch intrazelluläre hohe Calciumkonzentrationen) und -Phosphatasen (v.a. bei LZD durch mittlere Calciumkonzentrationen) aktiviert und dadurch lösliche und Membran-Proteine phosphoryliert oder dephosphoryliert. Zudem kann es zu veränderter präsynaptischer Transmitterausschüttung kommen durch retrograde Botenstoffe wie Stickstoffmonoxid, Arachidonsäure oder Kohlenmonoxid. Auch eine geänderte postsynaptische Transmitterwirksamkeit durch Rezeptormodifikationen und Einbau zusätzlicher Rezeptoren ist möglich. Andererseits wirken sich die Mechanismen zusätzlich langfristig aus (*late*/späte Phase über Tage) und führen zu strukturellen Veränderungen der Synapse (Kandel et al.

2. Einleitung

2000). Das eingeströmte Calcium hat über die Aktivierung von Calmodulin eine Aktivierung der Adenylatcyclase und der cAMP-Cyclase die Veränderung von intrazellulären Vorgängen zur Folge. Beispielsweise durch Aktivierung von Transkriptionsfaktoren und veränderter Synthese von Rezeptormolekülen und Enzymen zeigen sich langfristige und auch elektronenmikroskopisch sichtbare Veränderungen (Lynch 2004; Klinke et al. 2003; Kandel et al. 2000).

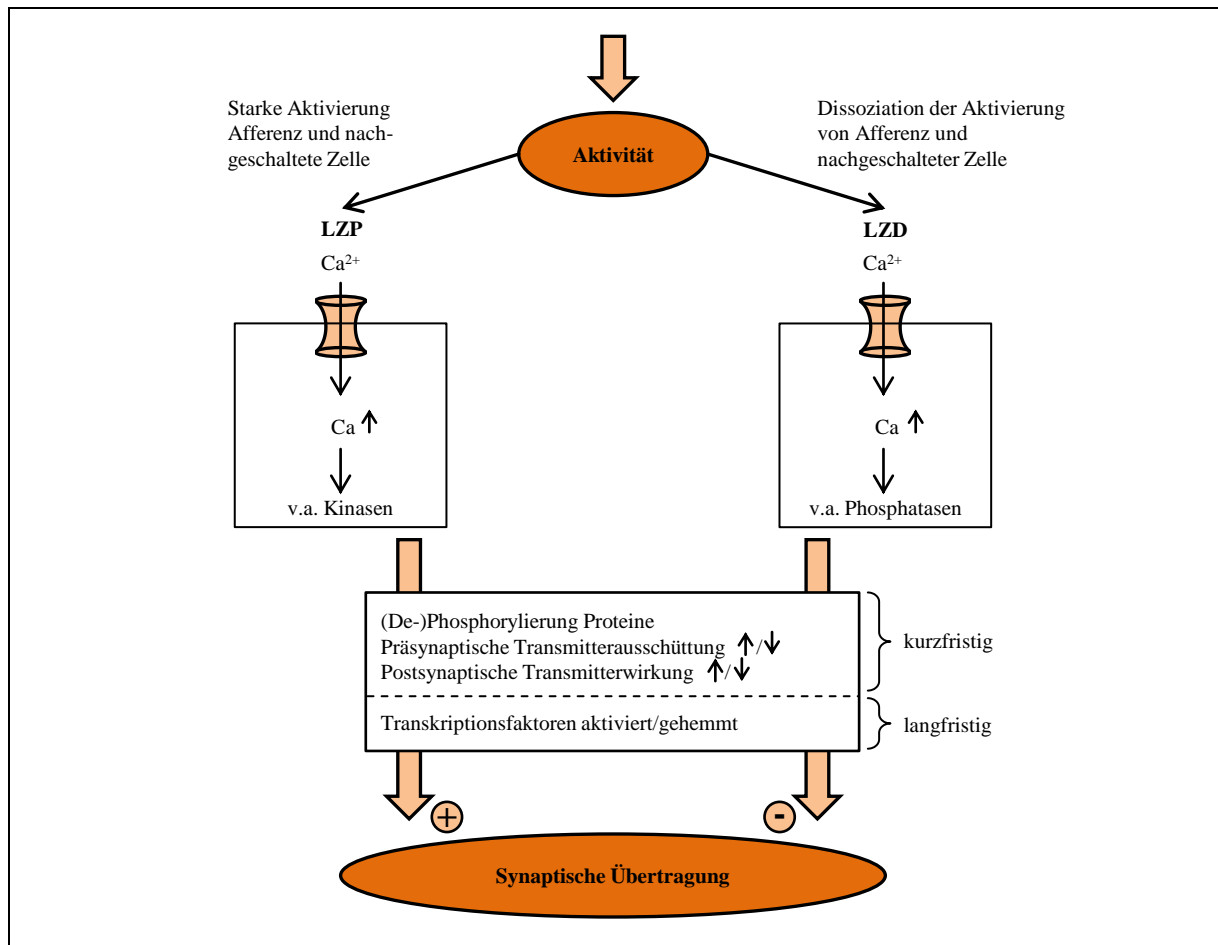


Abbildung 8: Langzeitpotenzierung (LZP) und Langzeitdepression (LZD) als molekulare Mechanismen des Gedächtnisses

Mehrere Neurotransmittersysteme, die auch bei Schizophrenie gestört sein können, sind an Gedächtnisprozessen beteiligt. Stark vereinfacht dargestellt sollen Noradrenalin und Acetylcholin im limbischen System v.a. für das deklarative Gedächtnis, und Dopamin in den Basalganglien für das prozedurale Gedächtnis eine entscheidende Rolle spielen (Klinke et al. 2003).

Dopamin ist v.a. für motivationales, motorisches und Belohnungs-Lernen verantwortlich (Knutson et al. 2005; Tobler et al. 2005; Campanella et al. 1987). Es scheint jedoch auch für

2. Einleitung

LZP und LZD bedeutend zu sein (Wise 2004; Jay 2003; Li et al. 2003; Morris et al. 2003; Swanson-Park et al. 1999). Erhöhte Dopaminspiegel des Gehirns zeigen u.a. in tierexperimentellen Studien eine verbesserte Leistung bestimmter Gedächtnisbereiche (Knecht et al. 2004; Saal et al. 2003; Bach et al. 1999; Bernabeu et al. 1997; Hersi et al. 1995; Packard et al. 1991), während reduzierte Spiegel zu schlechteren Ergebnissen führen (Morris et al. 2003; Volkow et al. 2001; Bernabeu et al. 1997; Gasbarri et al. 1996). Dopaminerge Mittelhirnstrukturen beeinflussen dabei die hippocampusabhängige Gedächtnisbildung (Lisman et al. 2005; Schott et al. 2004).

Die cholinergen Fasern, v.a. des Nucleus basalis Meynert, des präfrontalen Cortex und des medialen Temporallappens sind an der Gedächtnisbildung beteiligt (Sperling et al. 2002; Giovannini et al. 2001). Abnehmende Spiegel ziehen dabei eine verminderte Leistung im Bereich des Gedächtnisses nach sich (Fine et al. 1997). Acetylcholin übt einen modulatorischen Effekt auf hippocampale und neocortikale Strukturen aus (Nyberg 2005; Meeter et al. 2004).

Glutamat ist entscheidend an Gedächtnisvorgängen beteiligt (Carlsson et al. 1999; Coyle 1996). Als primärer exzitatorischer Neurotransmitter des Gehirns wird Glutamat von etwa 70% der präsynaptischen Nerven des Gehirns freigesetzt (Seeburg et al. 2006). Eine besonders hohe Konzentration zeigt sich im Hippocampus. Diese Struktur ist im Rahmen des Gedächtnisses ein wichtiger Faktor und zusätzlich bei schizophrenen Patienten häufig verändert (Keshavan et al. 2008; Pennington et al. 2008; Cullen et al. 2006; Ross et al. 2006; Sweatt 2004; Seidman et al. 2002). Zudem kommt dem Hippocampus für Vorgänge v.a. des expliziten Gedächtnisses eine wichtige Rolle zu (Richter-Levin et al. 2003; Squire et al. 1996). Der NMDA-Rezeptor als Bestandteil der glutamatergen Signaltransduktion ist für die LZP des Gedächtnisses wichtig (Klinke et al. 2003) und wird zudem mit der Schizophrenie in Zusammenhang gebracht. Dies stützt sich insbesondere auf die Beobachtung, dass Antagonisten des Rezeptors wie PCP oder Ketamin psychotische Symptome auslösen (Javitt et al. 2004; Newcomer et al. 1999; Olney et al. 1999).

2.4. Das glutamaterge System

2.4.1. Der NMDA-Rezeptor

Der NMDA-Rezeptor beeinflusst die Effizienz der synaptischen Übertragung und führt über unterschiedliche Mechanismen zu kurz-, mittel- oder langfristigen Veränderungen der Prä- und v.a. Postsynapse, die u.a. für die Langzeitpotenzierung bedeutend sind (Klinke et al. 2003; Ali et al. 2001).

Wie der AMPA- und der Kainat-Rezeptor gehört er zu den ionotropen, ligandengesteuerten Glutamat-Rezeptoren, die sich von den metabotropen G-Protein-gesteuerten Glutamatrezeptoren abgrenzen lassen (Boks et al. 2007). Der NMDA-Rezeptor interagiert mit verschiedenen intrazellulären Proteinen (McBain et al. 1994) und kommt in weiten Teilen des ZNS vor, v.a. in Hippocampus und Cortex (Brand et al. 2006; Lavezzari et al. 2004). Die Benennung erfolgt nach dem selektiven Agonisten N-Methyl-D-Aspartat. Als heteromerer Rezeptor besitzt er vier verschiedene Domänen. Neben der extrazellulären N-terminalen Domäne (NTD) und Ligandenbindungsstelle (LBS) sind dies die Transmembrandomänen (TMD) und die intrazelluläre lange C-terminale Domäne (CTD). Die CTD vermittelt die Verankerung des Rezeptors mit membranassoziierten Gerüstproteinen und spielt eine Rolle für Signaltransduktionsprozesse der Zelle (Hirai et al. 1996). Die hydrophobe TMD durchspannt vierfach die Zellmembran (M1-M4) und ist neben der Verankerung in der Membran verantwortlich für die Permeationseigenschaften und die Affinität der Magnesiumionen (Wollmuth et al. 2004). Die Aktivierung ist u.a. eine Leistung der NTD, wobei die NTDs zum Teil auch zusätzliche Bindungsstellen für allosterische Liganden wie Zinkionen aufweisen. Die LBSs besitzen Bindungsstellen für Glutamat auf der NR2-Untereinheit und den obligaten Co-Agonisten Glycin auf den NR1- und NR3-Untereinheiten (Boks et al. 2007; Yao et al. 2006; Eulenburg et al. 2005; Coyle 2004; Mayer et al. 2004; Jansen et al. 2003; Laube et al. 1998; Wood et al. 1990). Die Glycin-Bindungsstelle ist jedoch nicht spezifisch und kann u.a. auch durch D-Serin und partiell D-Cycloserin und D-Alanin aktiviert werden (Kim et al. 2009; Jansen et al. 2003; Mothet et al. 2000; Matsui et al. 1995). An die Bindungsstelle für nicht-kompetitive Antagonisten, die im Inneren des Ionenkanals liegt, bindet beispielsweise Ketamin oder PCP, die psychotische Symptome auslösen können (Abbildung 9).

2. Einleitung

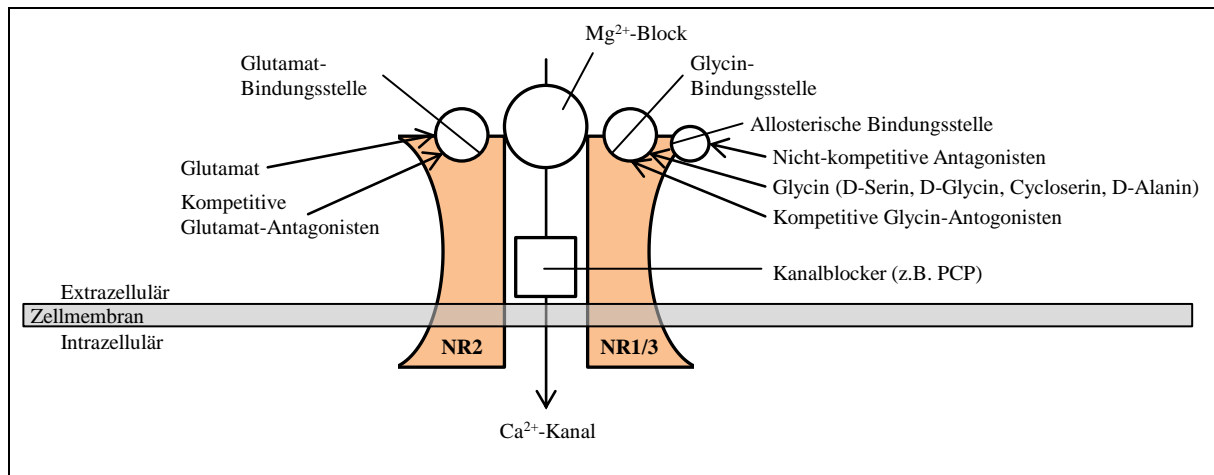


Abbildung 9: Aufbau des NMDA-Rezeptors

Bisher sind sieben Untereinheiten des NMDA-Rezeptors bekannt. Sie werden von den sieben Genen GRIN1, GRIN2A-D und GRIN3A-B der drei Genfamilien GRIN1-3 kodiert (Mayer et al. 2004; Jansen et al. 2003; Petrenko et al. 2003; Lynch et al. 2001; Dingledine et al. 1999; Tolle et al. 1993). Die Coexpression der GRIN1 und einer GRIN2- oder GRIN3-Untereinheit führt zur funktionsfähigen Transformation des Rezeptors (Yamakura et al. 1999). Die Zusammenstellung der Untereinheiten hängt vom Zeitpunkt der Entwicklung ab. Während in der Embryonalphase v.a. NR1- und NR2B- oder NR2D-Untereinheiten vorkommen, sind kurz vor und ab der Geburt zunehmend NR1- und NR2A- oder NR2B-Untereinheiten vorhanden (Seeburg et al. 2006).

NMDA-Rezeptoren liegen in der postsynaptischen, seltener auch in der präsynaptischen Membran (Liu et al. 1994). Sie sind im Ruhezustand spannungsabhängig durch Magnesiumionen geblockt (Coyle 2006; Gasic et al. 1992). Die Blockade verringert sich mit zunehmender Depolarisation der Zelle. Als Koinzidenzdetektor müssen zur Öffnung des Kanals sowohl präsynaptisch Glutamat und Glycin einwirken als auch eine postsynaptische Depolarisation bestehen (Seeburg et al. 2006; Ascher et al. 1988; Johnson et al. 1987). Dies ist v.a. bei häufiger Benutzung der entsprechenden Synapse und durch eine Vordepolarisation von oftmals auf derselben Synapse co-lokalisierter Nicht-NMDA-Glutamatrezeptoren, d.h. Kainat- und v.a. AMPA-Rezeptoren, der Fall (Boks et al. 2007; Seeburg et al. 2006; Woolf et al. 2000; Tolle et al. 1993). Durch einen Einstrom von Kalium-, Natrium- und v.a. Calciumionen kommt es dann zu einer nachhaltigen Modifikation.

Die ausgelöste Reaktion dauert mit einigen hundert Millisekunden sehr lang (Kandel et al. 2000) und hat eine hohe Leitfähigkeit für Calciumionen zur Folge. Bei einer im Ruhezustand vorliegenden Kanalblockierung durch Magnesium und einem negativen Membranpotential ist die entsprechende Leitfähigkeit dagegen sehr gering. Die Durchlässigkeit für Calcium ist z.B.

2. Einleitung

bei einer aktiven Synapse um das zehnfache höher als für Natriumionen und 50-fach gegenüber der von AMPA-Rezeptoren gesteigert. Durch den Anstieg des Calciums werden in der Zelle verschiedene kurz- und langfristige biochemische Prozesse ausgelöst. Unterschiedliche intrazelluläre *Second-Messenger*-Systeme führen zu strukturellen und funktionellen Veränderungen der Synapse. Eine sehr starke Aktivierung des NMDA-Rezeptors hat jedoch über einen stark erhöhten Calciumeinstrom oxidativen Stress und neuronalen Zelltod zur Folge (Kim et al. 2009; Coyle 2006; Jansen et al. 2003).

Neben der Bedeutung für die Gedächtnisbildung spielen NMDA-Rezeptoren auch für eine Reihe weiterer Prozesse eine Rolle. Bei (v.a. pathologischen) Schmerzprozessen ist der NMDA-Rezeptor im Hinterhorn des Rückenmarks beteiligt. Durch Blockade des Rezeptors, beispielsweise durch Ketamin, kommt es zur Analgesie. Dies ist insbesondere für die Anästhesiologie wichtig. Durch Stimulation der neuronalen Migration hat der NMDA-Rezeptor an der neuronalen Entwicklung ebenfalls Bedeutung (Javitt et al. 2004; Collingridge et al. 1990). Eine gestörte Funktion lässt sich bei Krankheitsbildern wie neurotoxischen Prozessen im Rahmen von ischämischem Insult oder Epilepsie und degenerativen Prozessen des ZNS beobachten. Dabei handelt es sich u.a. um Morbus Alzheimer, Morbus Parkinson, Chorea Huntington oder Amyotrophe Lateralsklerose (Petrenko et al. 2003; Yamakura et al. 1999).

Zahlreiche Studien legen zudem die Bedeutung einer NMDA-Rezeptor-Unterfunktion für Erkrankungen mit gestörten kognitiven Leistungen und Wahrnehmungsprozessen wie der Schizophrenie nahe (Lindsley et al. 2006; Ross et al. 2006; Rujescu et al. 2006; Loftis et al. 2003). Deshalb sind Modulatoren des NMDA-Rezeptors wie Glycin, D-Serin und D-Alanin Ansatzpunkt für die Therapie der Erkrankung. Sie führen, auch in Kombination mit Neuroleptika, v.a. zur Verbesserung von negativen Symptomen und kognitiven Funktionen (Ross et al. 2006; Heresco-Levy et al. 2005; Jansen et al. 2003).

2.4.2. Die NMDA-Rezeptor-Hypothese der Schizophrenie

Eine Störung des NMDA-Rezeptors wird im Sinne des NMDA-Rezeptor-Hypofunktionsmodells als Ursache der Schizophrenie diskutiert (Stone et al. 2007; Olney et al. 1999; Olney et al. 1995). Dies würde u.a. die Negativsymptome, den Zeitpunkt des Erkrankungsbeginns, einige assoziierte neurostrukturelle Veränderungen und kognitive Defizite erklären (Stone et al. 2007; Olney et al. 1995).

2. Einleitung

NMDA-Blocker wie Ketamin und PCP sind nicht-kompetitive-Antagonisten, blockieren den Calciumeinstrom in die Zelle und lösen insbesondere Negativsymptome der Schizophrenie aus (Stone et al. 2007; Vollenweider et al. 2001; Krystal et al. 1994).

Zudem führen Ketamin und PCP bei systemischer Applikation zu cortical erhöhtem Glutamat (Rowland et al. 2005; Adams et al. 1998; Moghaddam et al. 1997). Dies ist ein typischer Befund in MRS-Studien bei schizophrenen Patienten (Théberge et al. 2003) und Menschen mit hohem Risiko zur Entwicklung einer Schizophrenie (Tibbo et al. 2004).

Wiederholte subcutane Injektionen von NMDA-Kanalblockern lösen neurodegenerative Veränderungen im Cortex von Ratten aus, die denen bei Schizophrenie ähneln (Stone et al. 2007; Olney et al. 1995). Mäuse mit einer Unterexpression der NR1-Untereinheit des NMDA-Rezeptors zeigen zudem ähnliche Verhaltensauffälligkeiten wie pharamakologisch induzierte Tiere, die als Modelle zur Erforschung der Schizophrenie dienen. Dabei handelt es sich beispielsweise um vermehrte motorische Aktivität, Stereotypien und Deizite in sozialen und sexuellen Interaktionen (Mohn et al. 1999).

Ein neurodegenerativer Prozess als Ursache der Schizophrenie wurde wegen der post mortem fehlenden Gliose vielfach ausgeschlossen (Harrison 1999). Allerdings kam es bei den Ratten nur zu einer transienten Gliose für wenige Tage (Olney et al. 1999), so dass evtl. ein erhöhter apoptotischer Zelltod durch veränderten Calciumeinstrom am NMDA-Rezeptor zu Beginn der Erkrankung durchaus auftreten könnte (Stone et al. 2007; Glantz et al. 2006). Dafür spräche ebenso die erhöhte Bax:Bcl-2-Ratio in temporalen Gehirnteilen schizophrener Patienten. Bax ist ein Gen, das die Apoptose verstärkt und Bcl-2 ein Inhibitor der Apoptose, so dass eine erhöhte Bax:Bcl-2-Ratio als Zeichen einer vermehrten Apoptose anzusehen ist (Jarskog et al. 2005). Auch neurostrukturelle Befunde wie ein reduziertes Gehirnvolumen (Shenton et al. 2001; Lawrie et al. 1999), ein verändertes Volumen der grauen Substanz (Pantelis et al. 2002) und reduzierte GABAerge Interneurone im frontalen und temporalen Bereich bei Patienten (Reynolds et al. 2004; Benes 2000) könnten evtl. durch neuronale Schäden über den exotoxischen Effekt von erhöhtem Glutamat bei NMDA-Dysfunktion erklärt werden (Stone et al. 2007). Dafür spricht zudem, dass Ketamin nach wiederholter Gabe zu Verlust GABAerger Interneurone im Hippocampus führt (Keilhoff et al. 2004). Durch PCP kommt es dagegen zu einem Interneuronenverlust präfrontal und im Thalamus (Cochran et al. 2003). Der Verlust ist dabei reversibel auf Haloperidol (im Thalamus) und Clozapin (im Thalamus und präfrontal).

In post mortem Studien ist eine reduzierte mRNA für die NR1-Untereinheit des NMDA-Rezeptors im linken Hippocampus schizophrener Patienten nachweisbar (Law et al. 2001; Gao et al. 2000). Zudem zeigen sich reduzierte Bindungsstellen für Polyamine und Glycin

2. Einleitung

(assoziiert mit einem Verlust von NR1- und NR2C-Untereinheiten) im Thalamus (Clinton et al. 2004). Glutamat-Bindungsstellen scheinen dagegen unverändert vorzuliegen (Ibrahim et al. 2000). Reduzierte AMPA-Rezeptoren im medialen Temporalkortex würden ebenfalls eine reduzierte NMDA-Rezeptor-Aktivität erklären. 123-I-CNS-1261-SPECT-Untersuchungen können die NMDA-Rezeptorfunktion direkt und in-vivo untersuchen, da 123-I-CNS-1261 als Radiotracer an aktivierte NMDA-Rezeptoren bindet. Dabei stellt sich im Vergleich zum gesamten Cortex eine verminderte NMDA-Rezeptor-Aktivitäten im linken Hippocampus bei unmedizierten chronischen Patienten dar. Ein relatives statt ein absolutes Defizit der NMDA-Rezeptor-Funktion könnte somit für die Schizophrenie eine Rolle spielen (Stone et al. 2007). Das wird insbesondere dadurch gestützt, dass Neuroleptika die Differenz zwischen den Regionen im Sinne eines globalen Defizits ausgleichen (Pilowsky et al. 2006; Bressan et al. 2005) und gleichzeitig zur Besserung psychotischer Symptome führen.

Zusammenfassend ist es möglich, dass eine strukturelle Veränderung des NMDA-Rezeptors eine Hypofunktion zur Folge hat, v.a. auf GABAerge Neuronen in bestimmten subcortikalen Hirnregionen. Dadurch exzessiv erhöhte kortikale Glutamatwerte und die daraus resultierende Neurotoxizität wären dann für die Auslösung der Erkrankung verantwortlich (Stone et al. 2007). Somit könnten sich beispielsweise neonatale Ereignisse (z.B. Geburtskomplikationen, Hypoxie), die Glutamatexzesse verursachen, besonders kritisch auswirken (Stone et al. 2007).

2.5. Das DAO-Gen

2.5.1. Lokalisation und Funktion des DAO-Gens

Es gibt eine Reihe von Genen, die einen Einfluss auf den NMDA-Rezeptor und die glutamaterge Neurotransmission haben und gleichzeitig als Kandidatengene für die Schizophrenie gelten. Neben NRG1 und DTNB1 sind das auch DAOA (*D-amino acid oxidase activator*, früher G72) auf Chromosom 13 sowie das DAO- (*D-amino acid oxidase*) Gen. Dabei könnten sich DAOA, ein Aktivator der DAO, und DAO im Sinne der Epistase synergistisch gegenseitig beeinflussen (Corvin et al. 2007b; Chumakov et al. 2002). In manchen Studien ließ sich dieser epistatische Effekt jedoch nicht nachweisen (Schumacher et al. 2004; Williams et al. 2003).

2. Einleitung

Das DAO-Gen befindet sich auf dem Lokus 12q24, dem langen Arms von Chromosom 12. Es ist ca. 20 kb (kilobasenpaare) lang (Verrall et al. 2010; Fukui et al. 1992; Sasaki et al. 1992) und 77% des humanen genetischen Materials stimmen mit dem von Ratten und Mäusen überein (Konno 1998; Tada et al. 1990). Die mRNA beträgt 1625 Basenpaare und kodiert für das eigentliche Genprodukt, das Enzym *D-amino acid oxidase*, das aus 346 Aminosäuren besteht (Momoi et al. 1988). Bisher ist eine einzige mRNA und Form des Proteins im Gehirn nachgewiesen. Es ist allerdings möglich, dass auch andere Isoformen existieren (Verrall et al. 2010). So sind in der menschlichen Niere zwei aktive Isoformen der DAO vorhanden (Verrall et al. 2010; Barker et al. 1977).

Die DAO ist eigentlich ein peroxisomales Enzym, das sich darüber hinaus aber in anderen Kompartimenten der Zelle nachweisen lässt. Es scheint jedoch unklar, ob es in inaktiver Form dorthin transportiert oder auch dort gebildet wird (Verrall et al. 2010). Die höchste Konzentration in Säugetieren hat das Enzym in Leber, Niere und Gehirn (Ono et al. 2009). Besonders hohe Werte im Gehirn zeigen sich in der Bergmann Glia des Cerebellums, aber auch in glialen Zellen von Pons und Medulla oblongata. Geringer konzentriert ist es im cerebralen Cortex und Hippocampus, in Neuronen und in epithelialen Zellen des choroidalen Plexus vorhanden (Verrall et al. 2010; Ono et al. 2009; Boks et al. 2007). Das peroxisomale Flavoprotein DAO baut FAD-abhängig stereospezifisch D-Enantiomere von Aminosäuren enzymatisch ab (Verrall et al. 2010; Ono et al. 2009). Durch Oxidation wandelt DAO die Aminosäuren in ihre entsprechende Iminosäuren um, die wiederum nicht-enzymatisch zu ihrer α -Ketosäure und Ammoniak hydrolysiert werden (Ono et al. 2009). Dabei ist die DAO spezifisch für Aminosäuren mit kleinen und neutralen Seitenketten wie D-Serin, D-Alanin und D-Prolin (Verrall et al. 2010).

D-Serin ist ein mit Glycin vergleichbar effektiver oder sogar wirkungsvollerer Co-Agonist an der Glycin-Bindungsstelle des NMDA-Rezeptors und übersteigt in einigen Gehirnregionen sogar die Konzentration von Glycin (Labrie et al. 2009; Mothet et al. 2000; Snyder et al. 2000; Matsui et al. 1995). Es wird in Gebieten mit hoher NMDA-Rezeptor-Dichte am deutlichsten nachgewiesen, wie in der grauen Substanz und im präfrontalen Cortex (Schell et al. 1997; Hashimoto et al. 1995; Hashimoto et al. 1993). Das D-Serin stammt zu einem kleinen Teil aus der Nahrung und von Darmbakterien, wird aber zum Großteil VitaminB6-, Magnesium- und ATP-abhängig durch die Serin-Racemase aus L-Serin synthetisiert (Boks et al. 2007; Foltyn et al. 2005). Zudem scheint es bei der Aktivierung von Glutamatrezeptoren freigesetzt zu werden und auto- bzw. parakrin wiederum aktivierend auf die Rezeptoren einzuwirken (Boks et al. 2007). Der Abbau der Aminosäure geschieht u.a. durch die DAO, so

2. Einleitung

dass eine steigende Konzentration von DAO durch vermehrten Abbau von D-Serin zu einer Hypofunktion des NMDA-Rezeptors führt (Abbildung 10). Im Tiermodell konnte durch Applikation von DAO die NMDA-Aktivität signifikant herabgesetzt werden (Gustafson et al. 2007; Yang et al. 2005; Katsuki et al. 2004; Mothet et al. 2000), was sich mittels D-Serin-Gabe als reversibel herausstellte (Mothet et al. 2000). *DAO-knock-out* Mäuse und solche mit einer systemischen Behandlung mit DAO-Antagonisten zeigten dagegen steigende D-Serin-Konzentrationen und eine daraus folgende vermehrte synaptische Transmission (Duplantier et al. 2009; Adage et al. 2008; Wake et al. 2001; Sasaki et al. 1992; Konno et al. 1983) mit verbessertem adaptiven Lernen (Labrie et al. 2009). Verminderte Konzentrationen von D-Serin waren auch im Serum (Ohnuma et al. 2008; Yamada et al. 2005; Hashimoto et al. 2003) und im Liquor (Bendikov et al. 2007; Hashimoto et al. 2005; Kumashiro et al. 1995) schizophrener Patienten nachweisbar. In post mortem untersuchten Hirnproben schizophrener Patienten fiel zusätzlich ein reduziertes Verhältnis der D-Serin- zur DAO-Expressions-Ratio auf (Kapoor et al. 2006). Außerdem zeigen die Antipsychotika Risperidon und Chlorpromazin einen signifikanten inhibitorischen Effekt auf die DAO (Abou El-Magd et al. 2010; Iwana et al. 2008). D-Serin scheint tatsächlich die schizophrene Symptomatik zu verbessern (Verrall et al. 2010; Tuominen et al. 2006; Heresco-Levy et al. 2005; Evins et al. 2001). Die Inhibition von DAO könnte dabei effektiver und besser tolerabel sein (Verrall et al. 2010; Labrie et al. 2009; Davis et al. 2006), da D-Serin in höheren Konzentrationen nephro- und neurotoxisch wirkt (Martineau et al. 2006; Wu et al. 2004).

Auch durch die NMDA-Hypofunktions-These der Schizophrenie steigt das Interesse am DAO-Gen zur ätiologischen und therapeutischen Erforschung der Schizophrenie. Doch bereits vor Identifizierung des Gens ergaben sich in Kopplungsstudien Anzeichen auf einen Einfluss der Chromosomenregion 12q24 auf die Schizophrenie. Kopplungshinweise zeigten sich für die Darier-Erkrankung, die als autosomal-dominante Genodermatose häufig auch psychische Störungen aufweist (Kennedy et al. 1995). Wilcox et al. konnten 2002 Hinweise auf eine Kopplung dieser Region mit der schizophrenen Störung europäischer und amerikanischer Patienten nachweisen (Wilcox et al. 2002).

2. Einleitung

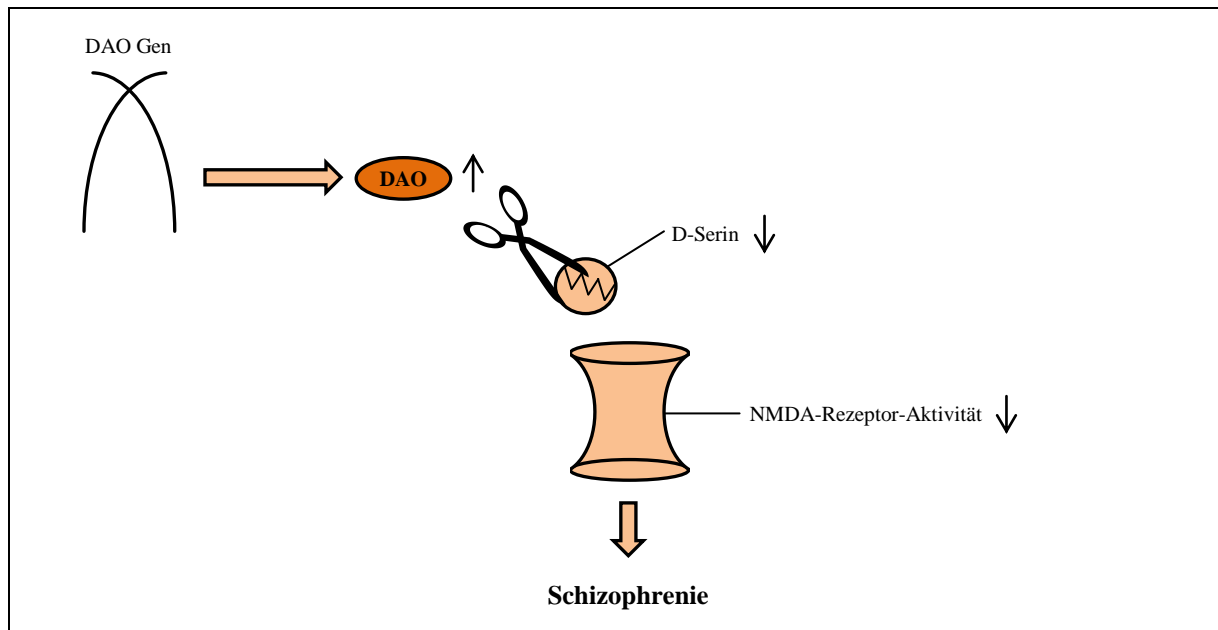


Abbildung 10: Wirkung von DAO auf den NMDA-Rezeptor: In der Hypofunktionstheorie der Schizophrenie sinkt durch eine genetisch bedingte vermehrte DAO-Konzentration, über einen verminderten D-Serin-Spiegel, die NMDA-Rezeptor-Aktivität.

Da wahrscheinlich unterschiedliche Gene für verschiedene Aspekte der Schizophrenie verantwortlich sind (Schumacher et al. 2005), ist es möglich, dass entsprechende Variationen im DAO-Gen bestimmte Symptome der Schizophrenie und nicht die Erkrankung selbst beeinflussen.

2.5.2. Bisherige Studienlage zur Thematik

2.5.2.1. Bisherige Assoziationsstudien zu DAO-Gen und Schizophrenie

Aufgrund des möglichen pathophysiologischen Zusammenhangs des DAO-Gens mit der Schizophrenie und dem erstmaligen Nachweis einer signifikanten Assoziation des Gens durch Chumakov et al. 2002 wurden in den letzten Jahren zahlreiche Studien mit inkonsistenten Ergebnissen durchgeführt.

Positive Assoziationsstudien zum DAO-Gen

Eine positive Assoziation ließ sich erstmals in einer Studie mit kaukasischen Patienten feststellen und danach in dieser ethnischen Gruppe mehrfach replizieren.

2. Einleitung

Chumakov et al. testeten 2002 acht SNPs des DAO-Gens (neben 27 SNPs anderer Genregionen) und 191 Marker des DAOA-Gens auf Chromosom 13q34. Das DAOA hatte in einer Kopplungsstudie positive Hinweise auf einen Zusammenhang mit der Schizophrenie aufgewiesen und spielt durch eine Interaktion mit DAO ebenfalls eine Rolle für die glutamaterge NMDA-Hypofunktions-Hypothese der Schizophrenie. In einem Kollektiv französisch-kanadischer Probanden aus 213 Patienten mit der DSM-IV Diagnose einer Schizophrenie und 241 gesunden Kontrollen ließ sich eine Assoziation von vier SNPs des DAO-Gens feststellen. Neben den signifikanten Ergebnissen für rs2111902 (MDAAO-4), rs3918346 (MDAAO-5), rs3741775 (MDAAO-6) und rs3918347 (MDAAO-7) war eine epistatische Wechselwirkung zwischen DAO- und DAOA-Gen nachweisbar (Chumakov et al. 2002).

Schumacher et al. versuchten die positiven Ergebnisse der drei SNPs zu replizieren (Schumacher et al. 2004). Dazu testeten sie 299 schizophrene Patienten, 300 Patienten mit bipolarer Störung und 300 Kontrollprobanden aus ähnlichen geographischen Regionen in Deutschland. Während gleichzeitig untersuchte sieben SNPs des G72-Gens zum Teil überlappende Assoziationen mit beiden Krankheitsbildern zeigten, waren die drei SNPs des DAO-Gens ausschließlich mit der Schizophrenie assoziiert. Im rs3741775-Polymorphismus war die Allelverteilung in der gleichen Richtung verändert wie in der Studie von Chumakov et al. Im Gegensatz dazu stellten sich die SNPs rs2111902 und rs3918346 genau umgekehrt verteilt zur ursprünglichen Studie dar (Schumacher et al. 2004).

Wood et al. bildeten 2007 eine Gruppe aus 311 schizophrenen, 140 schizoaffektiven Patienten und 352 gesunden Kontrollen der weißen Bevölkerung aus unterschiedlichen Regionen der USA. Insgesamt wurden an diesem Sample 120 Marker von Genregionen des DAO-, G72-, DISC1-, DTNBP1- und RGS4-Gens getestet. Von den sieben untersuchten SNPs des DAO-Gens (rs17041020, rs2070586, rs211190, rs3741775, rs3825251, rs3918346, rs4623951) zeigten vier SNPs eine Assoziation (rs2070586, rs2111902, rs3918346, rs3825251), Allerdings wies nach Korrektur für multiple Testungen nur rs3918346 eine ausreichende Signifikanz auf. Dabei waren die Allele gleichsinnig wie bei Chumakov et al. und gegensinnig zu der Verteilung bei Schumacher et al. verändert (Wood et al. 2007).

372 schizophrene und schizophreniforme Patienten, 76 schizoaffektive Patienten und 812 Kontrollen aus der irischen Bevölkerung waren Ausgangspunkt einer Studie von Corvin et al. 2007. Neben dem Nachweis einer Assoziation von Markern des G72-Lokus und einer epistatischen Interaktion von Loci des DAO- (rs3918346) und G72-Gens (rs3916965) zeigte sich auch ein Zusammenhang von zwei der vier untersuchten SNPs (rs2111902, rs3918346,

2. Einleitung

rs3741775, rs888531) des DAO-Gens mit der Schizophrenie. Zwischen rs3918346 des DAO-Gens und einer schizophrenen Erkrankung war die Assoziation signifikant, für rs2111902 zeigte sich ein Trend (Corvin et al. 2007b).

Suliman et al. untersuchten 2010 mit insgesamt 20 SNPs des DAO-Gens auch solche, die in anderen Studien noch nicht getestet wurden. An 531 schizophrenen Patienten und 755 Kontrollprobanden in Deutschland analysierten sie vier Varianten in regulativen Elementen des DAO-Gens nahe des ersten Exons (rs987044, rs11114071, rs3916982, rs7136681), zwölf Polymorphismen innerhalb des Gens (rs73410945, rs4964766, rs2070586, rs73193464, rs2111902, rs7980427, rs3918346, rs3741775, rs11114086, rs3825251 und zwei CA-tandem-repeats) und vier SNPs nach dem letzten Exon des Gens (SNP-3-exon11, rs10746135, rs7313861, rs3918305). Sieben Varianten hatten eine signifikante Assoziation (rs11114071, rs4964766, rs2070586, rs73193464, rs2111902, rs3918346, rs3741775). Nach Korrektur für multiple Testungen war allerdings nur noch einen Trend nachweisbar (Suliman et al. 2010).

In Studien mit asiatischen Probanden wiesen bisher drei Assoziationsstudien einen Zusammenhang von DAO-Gen-Varianten mit einer schizophrenen Erkrankung auf.

Liu et al. konnten 2004 erstmals eine Relevanz des Gens für die Schizophrenie in einem Kollektiv aus 547 schizophrenen Patienten und 536 Kontrollprobanden aus der chinesischen Population nahe Shanghai nachweisen. Von sechs getesteten SNPs des DAO-Gens bzw. um das DAO-Gen (rs2070587, rs2070588, rs2111902, rs3741775, rs3825251, rs3918346) zeigte rs3741775 eine signifikante Assoziation (Liu et al. 2004).

Wegen des Hinweises auf die Bedeutung unterschiedlicher Aminosäuren für das Glutamatsystem und die Schizophrenie testeten Ohnuma et al. 2009 28 SNPs u.a. des DAO-Gens. 340 schizophrene Patienten und 340 gesunde Kontrollen wurden dazu genotypisiert. Von den elf untersuchten Polymorphismen des DAO-Gens (rs4964762, rs11114083, rs2070586, rs2111902, rs3918346, rs3741775, rs11114086, rs11114087, rs3825251, rs3918347, rs4964770) zeigte keiner für sich allein eine Assoziation. Nach Haplotypen-Assoziationsanalysen waren jedoch zahlreiche Regionen auffällig (Region zwischen den zwei SNPs rs2111902-rs3918346, rs11114087-rs3825251 und den drei SNPs rs3918346-rs3741775-rs11114086, rs11114086-rs11114087-rs3825251, rs11114087-rs3825251-rs3918347). Nach der Korrektur für multiple Testung waren allerdings nur die Regionen zwischen den beiden SNPs rs3918347-rs4964770 und den drei SNPs rs3825251-rs3918347-rs4964770 signifikant assoziiert (Ohnuma et al. 2009).

2. Einleitung

Kim et al. führten 2010 erstmals eine Assoziationsstudie bei Koreanern durch. Dabei bestand das Sample aus 448 an Schizophrenie erkrankten Patienten und 337 gesunden Kontrollen. Von den 14 SNPs des DAO-Gens (rs2070585, rs3220845, rs2070586, rs2070587, rs2070588, rs2111902, rs7980427, rs2302882, rs3918346, rs3741775, rs3825251, rs3918347, rs4262766, rs4644682) wurden neun in 96 Fällen und 96 Kontrollen näher untersucht. In der Gesamtgruppe zeigte sich hier bei keinem der Polymorphismen ein signifikanter Zusammenhang. Allerdings wurden drei SNPs näher untersucht und es ließ sich eine geschlechtsabhängige Assoziation des rs2070586-Polymorphismus bei weiblichen Erkrankten nachweisen. Während sich das A-Allel bei Frauen mit Schizophrenie häufiger feststellen ließ, scheint es bei Männern eher entgegengesetzt verändert und somit protektiv zu sein (Kim et al. 2010).

Negative Assoziationsstudien zum DAO-Gen

Den zahlreichen Studien, die auf eine Assoziation des DAO-Gens bei kaukasischen und asiatischen Probanden hinweisen, stehen allerdings einige widersprechende Analysen gegenüber.

Fallin et al. untersuchten 2005 in einer Familienstudie 440 SNPs auf 64 Kandidatengen in ihrer Bedeutung für die schizophrene und bipolare Erkrankung. Dazu führten sie in den USA eine Genotypisierung von Trios aus jeweils einem Patienten von aschkenasisch-jüdischer Abstammung und seinen beiden Elternteilen durch. Es ergab sich eine Fallzahl von 274 Familienmitgliedern schizophrene Erkrankter und 323 Probanden mit einem bipolaren Verwandten. Dabei zeigte keiner der fünf untersuchten SNPs des DAO-Gens eine signifikante Assoziation mit den psychiatrischen Störungen (rs2070587, rs2070588, rs3741775, rs3825251, rs3918346). Dagegen waren fünf bereits bekannte Gene (RGS4, SCA1, GRM4, DPYSL2, NOS1) und ein dort erstmals auffälliges Gen (GRID1) signifikant assoziiert. Zum Teil hatten die untersuchten SNPs auch überlappende Assoziationen mit beiden Krankheitsbildern (Fallin et al. 2005).

Eine Familienstudie zur Assoziationsuntersuchung des DAO-Gens mit der Schizophrenie war Teil einer Studie von Shinkai et al. Sie genotypisierten 113 schizophrene Patienten und 226 ihrer nicht betroffenen Angehörigen kanadischer Herkunft. Neben dieser familienbasierten Analyse führten sie eine Fall-Kontroll-Studie mit 168 Schizophrenen und 168 gesunden Kontrollen durch. Bei beiden Studien ließ sich für keinen der untersuchten SNPs des DAO-Gens (rs2111902, rs3741775, rs3918346, rs3918347), dagegen bei einigen SNPs des G72-Gens, eine signifikante Assoziation nachweisen (Shinkai et al. 2007).

2. Einleitung

Vilella et al. legten 2008 ihren Fokus auf die Untersuchung von Suszeptibilitätsgenen der Schizophrenie im Zusammenhang mit dem Glutamatstoffwechsel. In die 47 ausgewählten SNPs gingen neben Polymorphismen des DAO-Gens (rs11114083, rs11114086, rs2070587, rs4623951, rs4964281) auch Varianten der G72-, DTNBP1-, NRG1- und RGS4-Gene ein. Eine spanische Studiengruppe aus 589 Patienten und 615 Kontrollen zeigte ausschließlich signifikante Ergebnisse bezüglich des DTNBP1-Gens, während SNPs der anderen Gene und die Analyse einer möglichen Interaktion negativ ausfielen (Vilella et al. 2008).

Auch in einer Fall-Kontroll-Studie von Bass et al. ließ sich 2009 keine Assoziation mit SNPs des DAO-Gens nachweisen (rs2111902, rs3741775, rs3918346). Bei 431 schizophrenen Patienten, 303 Beteiligten mit bipolarer Störung und 442 gesunden Kontrollprobanden aus Südeuropa war lediglich für einige der 11 SNPs des G72-Gens eine Assoziation mit schizophrener und bipolarer Erkrankung festzustellen (Bass et al. 2009).

Eine neuere Analyse eines kaukasischen Samples mit fehlendem positiven Assoziationsnachweis stammt von Jönsson et al. Dabei wurden 49 SNPs der Gene DTNBP1, NRG1, DAO, G72 und GRM3 an drei unabhängigen skandinavischen Studien getestet. Insgesamt waren 837 schizophrene Patienten und 1473 Kontrollprobanden aus Dänemark, Norwegen und Schweden beteiligt. Neben einigen signifikanten SNPs des DTNBP1- und GRM3-Gens, die der Korrektur einer multiplen Testung allerdings nicht standhielten, ließ sich keine Assoziation für die vier untersuchten Polymorphismen des DAO-Gens (rs2070587, rs2070588, rs3741775, rs3825251) nachweisen (Jönsson et al. 2009).

Auch bei asiatischen Probanden zeigten sich negative Studien zur Assoziation des DAO-Gens mit der Schizophrenie.

Yamada et al. richteten 2005, im Rahmen der NMDA-Hypofunktions-Hypothese der Schizophrenie, ihr Interesse auf die Analyse der DAO- und SSR-Gene. Dazu bildeten sie eine Familien-Studie und zwei Fall-Kontroll-Studien aus japanischen Probanden. Es ließen sich reduzierte Serumkonzentrationen an D-Serin und eine verminderte D-Serin-/Gesamt-Serin-Ratio im Liquor nachweisen. Allerdings zeigte sich in allen drei Studien keine signifikante Assoziation von Polymorphismen des DAO- (rs2070587, rs2070588, rs2111902, rs3741775, rs3825251, rs3918305, rs3918346, rs4623951) und SSR-Gens (Yamada et al. 2005).

Liu et al. führten 2006 eine Familienstudie an 818 Probanden aus 218 taiwanesischen Familien durch mit jeweils mindestens zwei an Schizophrenie erkrankten Mitgliedern. Bei elf SNPs des G72- und drei Polymorphismen des DAO-Gens zeigte sich keine signifikante Assoziation. Daraus gebildete Haplotypen wiesen nicht auf eine Bedeutung der beiden Gene

2. Einleitung

für die Schizophrenie hin (Liu et al. 2006).

Auch in einer größeren Assoziationsstudie zum DAO-Gen war kein signifikanter Zusammenhang nachweisbar. Ohnuma et al. genotypisierten 2010 in einer Fall-Kontroll-Studie 1656 schizophrene Patienten und 1842 gesunde Kontrollen aus verschiedenen Regionen Japans. Dabei bestand zwischen den Fällen und Kontrollen allerdings eine signifikante Abweichung bezüglich Geschlecht und Alter. Die drei untersuchten SNPs des DAO-Gens (rs3825251, rs3918347, rs4964770) und der analysierte Haplotyp (rs3825251–rs3918347–rs4964770) zeigten keine signifikante Assoziation mit der Schizophrenie (Ohnuma et al. 2010).

2.5.2.2. Assoziationsstudien zum DAO-Gen und zu bestimmten Symptomen der Schizophrenie

Es besteht eine inkonsistente Studienlage der über tausend veröffentlichten Assoziationsstudien zum DAO-Gen. Trotzdem zählt es nach Metaanalysen weltweit zu den sieben Genen mit der höchsten Signifikanz für die Schizophrenie (Allen et al. 2008; Shi et al. 2008; Sun et al. 2008). Gerade der SNP rs4623951 war nach Assoziationsstudien auffällig (Allen et al. 2008; Shi et al. 2008). Fehlende Signifikanz könnte sich auch dadurch erklären, dass Polymorphismen des DAO-Gens mit bestimmten Symptomen der Schizophrenie einhergehen und nicht mit der heterogenen Erkrankung an sich. Zu diesem Endophänotypenkonzept liegen inzwischen einige Hinweise vor.

Das Produkt des G72-Gens wirkt physiologisch in ähnlichem Sinne wie die DAO am NMDA-Rezeptor. In einigen Studien ergaben sich Hinweise, dass das G72-Gen den Affekt in psychiatrischen Krankheitsbildern beeinflussen könnte. Aus diesem Grund untersuchten Corvin et al. 2007, ob sich ein bestimmter Genotyp des DAO-Gens auf affektive Symptome psychotischer Patienten auswirken könnte. In einer Gruppe von 249 Patienten mit Schizophrenie zeigten Träger einer bestimmten Variante des DAO-Gens signifikant höhere Werte im Bereich „Depression/Angstsymptome“ des PANSS (Corvin et al. 2007a).

Ähnlich waren bei A-Träger im SNP rs2070587 des DAO-Gens, in einer Studie von Wirgenes et al. 2009, tendenziell mehr depressive Symptome nachweisbar. 155 norwegische Patienten mit schizophrener, schizoaffectiver und schizophreniformer Störung wiesen dabei höhere totale Werte im PANSS und der Subskala „Depression/Angstsymptome“ auf (Wirgenes et al. 2009).

2. Einleitung

Durch die Wirkung am NMDA-Rezeptor, der auch für Lernen und Gedächtnis eine entscheidende Rolle spielt, und durch die Häufigkeit von kognitiven Einschränkungen bei schizophrenen Patienten liegt eine Untersuchung des Zusammenhangs von DAO-Polymorphismen mit kognitiven Funktionen nahe. Für das G72-Gen konnten Goldberg et al. 2006 jedoch keine signifikante Assoziation der SNPs in einer Familienstudie nachweisen. Allerdings wurde ein Trend für einen G72-SNP hinsichtlich des episodischen Gedächtnisses festgestellt (Goldberg et al. 2006).

Bei Mäusen konnten Labrie et al. 2009 bereits kognitive Veränderungen durch eine G181-Punktmutation des DAO-Gens darstellen. Es kam dabei neben reduzierten DAO- und gestiegenen D-Serin-Spiegeln zu erhöhter NMDA-Rezeptor-Aktivität und Veränderungen in Bereichen des adaptiven Lernens (Labrie et al. 2009).

2.5.2.3. Assoziationsstudien zu den beiden untersuchten SNPs des DAO-Gens

Bisher liegen nur wenige Untersuchungen zur Bedeutung des SNPs rs4964762 für die Schizophrenie vor. Ohnuma et al. fanden 2009 in einem japanischen Kollektiv aus 340 schizophrenen Patienten und 340 gesunden Kontrollen keine signifikante Assoziation mit der Schizophrenie (Ohnuma et al. 2009).

Die Datenlage zu den bisherigen Untersuchungen des rs2070568 ist inkonsistent. Ohnuma et al. fanden in der bereits zum vorherigen SNP rs4964762 geschilderten Studie 2009 keine signifikante Assoziation in der japanischen Bevölkerung (Ohnuma et al. 2009). In der zweiten asiatischen Studie von Kim et al. zeigte sich 2012 bei der Analyse eines Samples aus 448 schizophrenen Patienten und 337 gesunden Kontrollprobanden zunächst keine Assoziation. Nach einer geschlechtsgetrennten Untersuchung wies der rs2070586-Polymorphismus jedoch eine signifikante Assoziation auf. Das A-Allel ließ sich bei schizophrenen Patientinnen signifikant häufiger feststellen als bei gesunden Probandinnen. Bei Männern hingegen war die Assoziation umgekehrt. Damit liegt die Vermutung nahe, dass das A-Allel im rs2070586-Polymorphismus bei Frauen ein Risikofaktor, bei Männern dagegen ein protektiver Faktor für die Entstehung der Schizophrenie darstellt (Kim et al. 2010).

In den beiden Studien mit kaukasischen Probanden war keine signifikante Assoziation des rs2070586 nachweisbar. Wood et al. stellten 2007 in einer Gruppe aus 311 Schizophrenen, 140 schizoaffektiven Patienten und 352 Kontrollprobanden aus den USA zwar einen signifikanten Wert für den Polymorphismus fest, der allerdings der Bonferroni-Korrektur für

2. Einleitung

multiple Testung nicht standhielt. Dabei war das A-Allel in der Gruppe aus Patienten häufiger vorhanden als bei Gesunden (Wood et al. 2007). In der 2012 veröffentlichten Studie von Suliman et al. zeigte sich ein ähnliches Ergebnis. Auch dort konnte eine Signifikanz des rs2070586-SNPs durch die Korrektur für multiple Testung nicht erhalten bleiben.

2.6. Fragestellung

Obwohl die Schizophrenie mit einer Prävalenz um etwa 1% eine häufige und chronische psychiatrische Erkrankung ist (Tandon et al. 2008a), sind die genauen ätiologischen Hintergründe noch unbekannt. Genetische Grundlagen leisten einen Beitrag von etwa 80% zur Erkrankung, so dass Kopplungs- und Assoziationsstudien als molekulargenetische Methoden vielfach durchgeführt und publiziert wurden (Giegling et al. 2008; Ross et al. 2006; Lewis et al. 2003; Maier et al. 1999).

Die häufig inkonsistente Datenlage dieser Untersuchungen könnte auf die mögliche klinische Heterogenität der Schizophrenie zurückzuführen sein. Deshalb erscheint die Bildung von neurobiologischen und damit evtl. auch ätiologisch homogeneren Subgruppen im Sinne des Endophänotypenkonzepts sinnvoll (Leenertz et al. 2010; Zobel et al. 2004).

Dies könnte zu einheitlicheren Ergebnissen führen, da Subgruppen unmittelbarer und durch weniger Gene beeinflusst werden (Chan et al. 2008; Gottesman et al. 2003).

Kognitive Defizite gehören zu den Kernsymptomen der Erkrankung (Chan et al. 2008; Ross et al. 2006; O'Carroll 2000) und neurostrukturelle Auffälligkeiten bei schizophrenen Patienten und ihren gesunden Angehörigen zeigen sich vielfach in Regionen (präfrontaler Cortex, temporale Gehirnstrukturen wie der Hippocampus), die auch für die Gedächtnisfunktion eine entscheidende Rolle spielen (Harrison 2004; van Erp et al. 2004; Seidman et al. 2002; O'Driscoll et al. 2001; Wright et al. 2000). Ebenso ist das Glutamatsystem und dabei insbesondere der NMDA-Rezeptor für die Gedächtnisfunktion von entscheidender Bedeutung und könnte im Sinne der NMDA-Hypofunktionstheorie ein ätiologischer Faktor der Schizophrenie sein (Keshavan et al. 2008; Pennington et al. 2008; Stone et al. 2007; Cullen et al. 2006; Ross et al. 2006; Sweatt 2004; Seidman et al. 2002).

Das Expressionsprodukt des DAO-Gens moduliert über Abbau des D-Serins die Aktivität des NMDA-Rezeptors und könnte damit sowohl bei Gedächtnisstörungen als auch in der Entstehung der Schizophrenie eine Rolle spielen. Zahlreiche Assoziationsstudien weisen auf das DAO-Gen als Kandidatengen der Schizophrenie hin (Kim et al. 2010; Suliman et al.

2. Einleitung

2010; Ohnuma et al. 2009; Corvin et al. 2007b; Wood et al. 2007; Liu et al. 2004; Schumacher et al. 2004; Chumakov et al. 2002).

Ziel dieser Arbeit ist deshalb einerseits, in einer Fall-Kontroll-Studie eine Assoziation von zwei SNPs des DAO-Gens (rs4964762 und rs2070586) mit der Schizophrenie nachzuweisen. Andererseits sollte der Einfluss der beiden Polymorphismen auf den möglichen Endophänotyp Gedächtnisleistung überprüft werden.

3. Material und Methoden

3.1. Studiendesign

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine Fall-Kontroll-Assoziations- und Endophänotypenstudie zum DAO-Gen. Schizophrene Patienten und Kontrollprobanden wurden nach genau definierten Ein- und Ausschlusskriterien ausgewählt. An dem so entstandenen Kollektiv fand eine neuropsychologische Testung durch die WMS-R (*Wechsler Memory Scale Revised*) statt, um die Gedächtnisleistung zu erfassen. Zudem erfolgte eine Genotypisierung der SNPs rs4964762 und rs2070586 des DAO-Gens aus abgenommenen Blutproben. Es wurde untersucht, ob diese SNPs mit Schizophrenie oder dem Endophänotyp Gedächtnisleistung assoziiert sind.

3.1.1. Studienbedingungen

Die Studie wurde mit Zustimmung der lokalen Ethikkommission der Medizinischen Fakultät München durchgeführt. Die Teilnehmer erhielten eine genaue Aufklärung über die Art, den Inhalt, den Ablauf, die Risiken und die Zielsetzung der Studie. Nach der Zusicherung des Datenschutzes und der anonymisierten Verwendung aller Daten nahmen die Probanden auf freiwilliger Basis teil und unterschrieben eine schriftliche Einverständniserklärung.

3.1.2. Studienteilnehmer

Die Studie schloss 447 Teilnehmer ein, darunter 235 Männer (52,6%) und 212 Frauen (47,4%) im Alter von durchschnittlich 45,00 Jahren (zwischen 19 und 74 Jahre). Die Zusammensetzung der Gesamtstudiengruppe ist auch in Tabelle 2 verdeutlicht.

3. Material und Methoden

Tabelle 2: Zusammensetzung der Studiengruppe

Gruppe	Anzahl	Altersschnitt	Geschlecht	Prozent
Patientengruppe	137	39,11 Jahre	86 Männer	62,8%
			51 Frauen	37,2%
Kontrollgruppe	310	47,63 Jahre	149 Männer	48,1 %
			161 Frauen	51,9 %
Gesamt	447	45,00 Jahre	235 Männer	52,6%
			212 Frauen	47,4%

137 schizophrene Patienten deutschen Ursprungs im Alter zwischen 19 und 70 Jahren (durchschnittlich 39,11 Jahre) stellten die erste Gruppe. Darin enthalten waren 86 Männer (62,8%) und 51 Frauen (37,2%). Alle Patienten hatten die Diagnose einer Schizophrenie nach den Kriterien des *Diagnostic and Statistical Manuals of Mental Disorders* (DSM-IV).

Die zweite Gruppe bestand aus 310 gesunden Kontrollprobanden kaukasischer Herkunft. Sie setzte sich aus 149 Männern (48,1%) und 161 Frauen (51,9%) im Alter zwischen 22 und 74 Jahren zusammen (durchschnittlich 47,63 Jahre).

Sowohl die Patienten als auch die Kontrollprobanden durchliefen ein mehrstufiges Auswahlverfahren aus neuropsychologischen Tests mit genau definierten Ein- und Ausschlusskriterien.

Nach der Überprüfung des Gedächtnis durch die WMS-R fand eine Blutentnahme zur Genotypisierung der SNPs rs4964762 und rs2070586 statt.

3.1.3. Rekrutierung

Die Patienten wurden kontinuierlich aus der Psychiatrischen Klinik der LMU in der Nussbaumstraße oder aus kooperierenden Kliniken rekrutiert und durchliefen ein mehrstufiges Auswahlverfahren zur sicheren Abklärung von Ein- und Ausschlusskriterien. Bei allen erkrankten Probanden musste die Diagnose einer Schizophrenie in der Anamnese gestellt worden sein (lifetime). Nach Kontaktierung und Erläuterung der Studie nahmen sie bei Einverständnis am weiteren Auswahlverfahren teil. Ergaben sich bei den folgenden neuropsychologischen Testungen keine Hinweise auf festgelegte Ausschlusskriterien, wurden sie durch die WMS-R getestet und es erfolgte eine Blutentnahme zur Genotypisierung.

3. Material und Methoden

Die Kontrollprobanden wurden durch eine Zufallsauswahl vom Einwohnermeldeamt aus der Bevölkerung im Kreis München ermittelt. Sie durchliefen, wie die Patientengruppe, ein mehrstufiges Auswahlverfahren. Nach Erhalt eines Formulars mit der Beschreibung des Studienziels per Post sendeten sie bei Interesse eine Rückantwort. Dann erfolgte ein standardisiertes Telefoninterview zur ersten Abklärung von Ein- und Ausschlusskriterien. Ergaben sich hierbei keine Hinweise auf einen möglichen Studienausschluss, bekamen sie einen ausführlichen schriftlichen Fragebogen zugeschickt (Anamnese I), den sie bearbeitet zurücksenden konnten. Wenn sich auch dabei keine Ausschlusskriterien darstellten, wurden sie zum weiteren Auswahlverfahren durch neuropsychologische Tests und gegebenenfalls zur Studienteilnahme in die Klinik eingeladen.

3.1.4. Ein- und Ausschlusskriterien

Um in die Studie aufgenommen zu werden, mussten alle Patienten älter als 18 Jahre und kaukasischen Ursprungs sein. Zudem war die gesicherte Diagnose einer Schizophrenie nach DSM-IV nötig. Als Ausschlusskriterien galten psychiatrische Komorbiditäten wie schizoaffective Störungen, andere Störungen aus dem schizophrenen Formenkreis und eine substanzinduzierte Psychose durch Alkohol, Medikamente oder Drogen. Auch relevante organische Erkrankungen im neurologischen (z.B. Demenz, Epilepsie, Morbus Parkinson, Schädel-Hirn-Trauma) und internistischen Bereich (z.B. Hepatitis A/B/C wegen des Risikos einer hepatischen Enzephalopathie, HIV/*Humanes Immundefizient Virus*) durften nicht vorhanden sein.

Alle Kontrollprobanden sollten deutschstämmig (Eltern und jeweilige Großeltern aus Deutschland) und älter als 18 Jahre sein. Bei den Teilnehmern sowie bei deren Verwandten waren sämtliche psychiatrische Erkrankungen auszuschließen (Achse I- und II- Störungen). Zudem durften bei den Kontrollprobanden keine relevanten organischen Erkrankungen mit möglichem Einfluss auf das Gehirn bestehen (z.B. Epilepsie, Morbus Parkinson, Multiple Sklerose, Schädel-Hirn-Trauma, FSME, Hepatitis). Beim Mini-Mental-Status-Test (MMST) musste der Punktwert über 26 liegen, um eine mögliche Demenz auszuschließen. Im Hamburg Wechsler Intelligenztest für Erwachsene (HAWIE-R) war ein Intelligenzquotient (IQ) von 80 Voraussetzung.

3.1.5. Auswahlverfahren durch neuropsychologische Testung

Telefonscreening

Zufällig ausgewählte Personen aus dem Raum München bekamen ein Einladungsschreiben zugesandt. Antworteten sie durch eine Rückantwort mit Interessensbekundung, erfolgte ein standardisiertes Telefoninterview. Zuerst fand dabei die Information über Hintergrund, Ablauf und Zielsetzung der Studie statt. Bei weiter bestehendem Interesse wurde die Herkunft aus Deutschland abgeklärt und ein Fragenkatalog abgearbeitet. Darin ging es v.a. um psychiatrische und hirnorganische Erkrankungen des Probanden und dessen Familie (Alkohol, Drogen, psychiatrische Konsultationen, affektive Symptome, Suizidversuche). Ergab sich hierfür kein Hinweis, bekam der Proband einen ausführlichen Fragebogen (Anamnese I) zugeschickt.

Anamnese I und II

Die Probanden stellten einführend, auch anhand zweier standardisierter Fragebögen, ausführlich ihre Lebensgeschichte seit der Kindheit dar.

In der Anamnese I wurden die Herkunft der getesteten Personen (Herkunftsland bis zu den Großeltern), allgemeine Daten (Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, Schulabschluss, Familienstand, Händigkeit), das Rauchverhalten und allgemeine Vorerkrankungen (u.a. Kinderkrankheiten, Medikamentenanamnese, Krankenhausaufenthalte, Übergewicht) abgeklärt. Psychische Erkrankungen (Frage u.a. nach Stimmung, Alkohol-/Drogenanamnese, Psychotherapie und Suizidversuchen) des Probanden und seiner Familie bis zu den Drittgradangehörigen (z. B. Cousin, Cousine) waren ebenfalls Bestandteil der Anamnese I.

In der Anamnese II ergaben sich Fragen zur Wohnsituation, zum schulischen und beruflichen Werdegang, zu den finanziellen Mitteln, zu Partnerschaft und Familie (beispielsweise Frage nach der ersten festen Partnerschaft). Auch die Kindheit und Jugend der getesteten Personen (Ereignisse, Sozialkontakte oder bestimmte Verhaltensweisen wie Schüchternheit, Tics oder Schlafstörungen in der Kindheit) stellten einen Inhalt der Anamnese II.

FHAM

Das Family History Assessment Module (FHAM) bietet eine Übersicht über die psychischen Erkrankungen von Verwandten bis zu den Drittgradangehörigen (Rice et al. 1995). Die Bereiche Alkohol, Drogen/Medikamente, Depression, Manie, Schizophrenie, antisoziale Tendenzen, neurotische Störungen, Aufsuchen von Arzt/Hilfe/Stationäre Psychiatrie,

3. Material und Methoden

Suizidversuche und vollendete Suizide bei der Familie werden erfasst. Beim Patientenkollektiv hatten Hinweise auf diese Störungen bei den Verwandten keinen Einfluss auf die Teilnahme an der Studie, jedoch erfolgte bei den Kontrollprobanden bei solchen ein Studienausschluss.

MMST

Der MMST/*Mini-Mental-Status-Test* (Kessler et al. 1990) dient der Beurteilung der kognitiven Leistungsfähigkeit und wird besonders zur Beurteilung von Demenzen eingesetzt. Alle Probanden, die das 60. Lebensjahr überschritten hatten, durchliefen diesen Test. Er besteht aus 30 Aufgaben, die bei erfolgreicher Ausführung jeweils mit einem Punkt bewertet werden. Die Bereiche Orientierung, Merkfähigkeit, Aufmerksamkeit, Rechenfähigkeit und Sprache sind in diesem Test enthalten. Niedrige Punktwerte älterer Personen geben einen Hinweis auf dementielle Erkrankungen. Probanden, die weniger als 26 Punkte hatten, wurden deshalb von der Studie ausgeschlossen.

Körperliche Untersuchung

Durch eine gezielte neurologische Anamnese und eine anschließende körperliche Untersuchung sollten studienrelevante Erkrankungen bei den Kontrollprobanden ausgeschlossen werden. Beginnend mit den Fragen nach umschriebenen neurologischen Störungen (Seh-, Riech-, Hör-, Sensibilitäts- und Bewegungsstörungen) und Symptomen (Miktionsstörungen, Kopfschmerzen oder Krampfanfälle) fand eine neurologisch betonte körperliche Untersuchung statt. Hirnnervenfunktion, Reflexstatus, sensorische und motorische Funktionen und die Koordination (u.a. Romberg-Versuch, Finger-Nase-Versuch) wurden überprüft.

Skid I und II

Das Strukturierte Klinische Interview für DSM-IV (Skid I) zur Exploration gemäß der Klassifikation der DSM-IV der *American Association* wurde in der deutschen Version verwendet (Wittchen et al. 1997). Es ist ein halbstrukturiertes Testverfahren zur Diagnose von Achse I-Störungen (Psychopathologie) gemäß DSM-IV.

Der Explorationsleitfaden zu Beginn gibt einen Überblick über frühere und derzeitige psychiatrische Symptome anhand definierter Fragen (z.B. „Haben Sie jemals unter Gedanken gelitten, die unsinnig waren und immer wieder kamen, auch wenn Sie es gar nicht wollten?“). Dadurch bietet sich die Möglichkeit, eine vorläufige Differentialdiagnose zu stellen.

3. Material und Methoden

Das anschließende strukturierte Interview mit offenen Fragen dient der genauen Charakterisierung evtl. vorhandener Symptome auf der Grundlage von DSM-IV. Es ist in bestimmte Sektionen gegliedert. Abgeklärt werden in Sektion A affektive Symptome (Major Depression, Manie, Hypomanie, Dysthymie), in Sektion B psychotische Symptome (Wahnideen/Halluzinationen, weitere positive/negative Symptome), in Sektion C Differentialdiagnosen psychotischer Störungen (Schizophrenie, schizophreniforme Störung, schizoaffektive Störung, wahnhafte Störung, kurze psychotische Störung), in Sektion D Differentialdiagnosen affektiver Störungen (Bipolare Störung I/II, andere bipolare Störungen, Major Depression). Sektion E stellt die Frage nach Missbrauch und Abhängigkeit von psychotropen Substanzen (z.B. Alkohol, Rauschmittel, Beruhigungsmittel), Sektion F nach Angststörungen (z.B. Panikstörung, Agoraphobie, Zwangsstörung). In Sektion G werden somatoforme Störungen (z.B. Somatisierungsstörung, Hypochondrie, Körperwahrnehmungsstörung) und in Sektion H Essstörungen (Anorexia nervosa, Bulimia nervosa, Störungen mit Essanfällen) näher charakterisiert.

Eine abschließende Diagnosestellung auf der Kodierungsübersicht bezieht auch zeitliche Faktoren mit ein, wie das Alter bei Beginn der Erkrankung oder die Dauer der Symptome in den letzten fünf Jahren.

Die Skala der psychosozialen Beeinträchtigung (Achse IV nach DSM-IV) wurde im Anschluss verwendet. Sie dient der Beurteilung von Beeinträchtigungen derzeit und während der schlimmsten Zeit des Patienten in verschiedenen Bereichen (z.B. soziales Umfeld, Beruf). Die Skala der globalen Leistungsfähigkeit (Achse V nach DSM-IV) derzeit und während der schlimmsten Zeit in den angegebenen Bereichen kann eine Aussage über die klinische Relevanz der Symptome treffen. Sie verwendet dazu vorgegebene Kategorien (z.B. „Gute Leistungsfähigkeit auf allen Gebieten“).

Probanden mit Hinweisen auf eine (Ko-) Morbidität im Skid I wurden von der Studie ausgeschlossen.

Das anschließende Strukturierte Interview nach DSM-IV zur Erfassung von Achse II-Störungen (Skid II) ist ein halbstrukturiertes Interview mit einem Zeitumfang von etwa 30 Minuten (Wittchen et al. 1997). Es dient der Erfassung der zwölf Persönlichkeitsstörungen einer selbstunsicheren, dependenten, zwanghaften, negativistischen, depressiven, paranoiden, schizotypischen, schizoiden, histrionischen, narzistischen, antisozialen und Borderline-Persönlichkeitsstörung. Im ersten Schritt des zweistufigen Verfahrens werden in einem Bogen allgemeine Fragen formuliert, angelehnt an die DSM-IV-Kriterien, auf die „Ja-/Nein-Antworten“ möglich sind. Die Probanden sollen sich dabei auf die letzten fünf bis zehn Jahre

3. Material und Methoden

beziehen (z.B. „Fällt es Ihnen schwer, anderen Menschen gegenüber offen zu sein, selbst wenn diese Ihnen nahe stehen?“). In einem anschließenden Interview müssen nur Fragen bearbeitet werden, bei denen im ersten Schritt mit „Ja“ geantwortet wurde, falls sich insgesamt ein Hinweis auf eine bestimmte Störung ergibt. Kontrollprobanden, bei denen der Skid II hinweisend auf eine Persönlichkeitsstörung war, konnten nicht an der Studie teilnehmen.

Diagnosesicherung nach DSM-IV

Die Diagnose einer Schizophrenie wurde nach den Richtlinien der *Diagnostic and Statistical Mental Disorders* (DSM-IV) gesichert (Wittchen et al. 1997).

Diagnostisches Kriterium ist u.a. das Vorliegen von zwei der fünf charakteristischen Symptome Wahnvorstellungen, Halluzinationen, desorganisierte Sprechweise, grob desorganisiertes/ katatones Verhalten und Negativsymptomatik (flacher Affekt, Alogie, Antriebshemmung). Bei bizarren Wahnvorstellungen oder Halluzinationen von kommentierenden oder dialogisierenden Stimmen ist nur ein Symptom ausreichend.

Die Dauer ist mit mindestens einem Monat für floride Symptome festgelegt (Wahnvorstellungen, Halluzinationen, desorganisierte Sprechweise, grob desorganisiertes/katatones Verhalten). Insgesamt sind Zeichen der Störung über mindestens sechs Monate zur Diagnose notwendig (auch prodromale oder residuale Symptome sind ausreichend).

Definierend für die Schizophrenie nach DSM-IV sind deutliche soziale und berufliche Leistungseinbußen über eine bedeutende Zeitspanne, was durch die Skala der globalen Leistungsfähigkeit abgeklärt wurde.

Differentialdiagnostisch müssen andere psychiatrische Erkrankungen (affektive Störungen mit psychotischen Merkmalen, schizoaffektive Störung, schizophreniforme Störung, rein wahnhaftige Störung), Auslösung der Psychose durch Missbrauch, Abhängigkeit oder Entzug einer Substanz (Alkohol, Medikamente, Drogen) und organische Faktoren ausgeschlossen werden.

PANSS

Die *Positive And Negative Syndrome Scale* (PANSS) ist ein formalisiertes semistrukturiertes Interview, das durchschnittlich eine Zeitspanne von 30 bis 40 Minuten beansprucht und der Erfassung und Klassifizierung bestimmter Symptome schizophrener Patienten dient (Kay et al. 1987).

3. Material und Methoden

Insgesamt enthält die PANSS 30 Items aus drei Subskalen. Ihnen wird jeweils eine Punktzahl zwischen eins (Symptom nicht vorhanden) und sieben (Symptom stark ausgeprägt) zugewiesen. Die Symptome gliedern sich in die drei Subskalen Positivsymptome (u.a. Wahnideen, Halluzinationen, Erregung und Misstrauen), Negativsymptome (u.a. Affektverflachung, mangelnde Beziehungsfähigkeit, stereotypes Denken) und psychopathologische Globalskala (u.a. Angst, Depression, motorische Verlangsamung, mangelnde Impulskontrolle).

Neben dem Interview sind die Beobachtung des Patienten während des Gesprächs (zu Items wie Psychomotorik, Aufmerksamkeit und soziale Interaktion) und Patientenberichte zu alltäglichem Verhalten (zu Items wie mangelnde Impulskontrolle, emotionale Teilnahmslosigkeit oder sozialer Rückzug) Bestandteil.

In der Auswertung werden den einzelnen Items die Punktezahlen von eins bis sieben zugewiesen. Dadurch ergeben sich für die Positivsymptome aus sieben Items sieben bis 49 Punkte, für die Negativsymptome aus sieben Items ebenfalls sieben bis 49 Punkte und für die psychopathologische Globalskala aus sechzehn Items 16 bis 112 mögliche Punkte.

WST und HAWIE

Der WST/Wortschatztest (Schmidt et al. 1992) dient der schnellen Erfassung des verbalen Intelligenzniveaus und besteht aus 40 Aufgaben in steigender Schwierigkeit. Fünf Wörter sind in einer Zeile angeordnet, von denen nur ein Wort wirklich existiert. Dieses Zielwort soll der Getestete in den 40 Zeilen jeweils kennzeichnen.

Der Hamburg Wechsler Intelligenztest für Erwachsene (HAWIE-R) wurde in seiner Revision von 1991 durchgeführt (Tewes 1994), um die kognitiven Fähigkeiten der Kontrollprobanden zu bestimmen. Unter standardisierten Bedingungen werden dabei abwechselnd die Aufgaben des Verbal- und des Handlungsteils gestellt, die jeweils bei zunehmendem Schwierigkeitsgrad definierte Abbruchkriterien besitzen.

Der Verbalteil zur Testung der sprachlichen Intelligenz umfasst die sechs Subtests allgemeines Wissen, Zahlen nachsprechen (Wiederholung vorgesprochener Zahlenreihen vor- und rückwärts), Wortschatztest, Rechnerisches Denken, allgemeines Verständnis und Gemeinsamkeiten finden. Lernerfahrungen und Bildungsgrad haben hier einen hohen Einfluss.

Der Handlungsteil dient der Erfassung der praktischen Intelligenz und ist unter Einbezug der Ausführungsgeschwindigkeit stärker altersabhängig. Er besteht aus den fünf Untertests Bilder ergänzen (Ergänzen fehlender Details auf Bildern), Bilder ordnen (Anordnen von Bildern, so

3. Material und Methoden

dass sich eine Geschichte ergibt), Mosaiktest (Nachlegen vorgezeichneter Muster mit Würfeln), Figuren legen (Zusammensetzen vorgelegter Teile) und Zahlen-Symbol-Test (Zuordnung bestimmter Symbole zu zugeordneten Zahlen).

In der standardisierten Auswertung ergibt sich daraus unter Berücksichtigung des Probandenalters ein Gesamt-IQ, sowie ein IQ jeweils für den Verbal- und den Handlungsteil. Kontrollprobanden mit einem Gesamt-IQ unter 80 wurden von der Studie ausgeschlossen.

LEBI

Das Leipziger Ereignis- und Belastungsinventar (LEBI) ist in der Lage, bestimmte Lebensereignisse standardisiert darzustellen und zu bewerten (Richter et al. 1996). In einem strukturierten Interview werden Ereignisse und der individuelle Umgang mit ihnen retrospektiv erfasst.

Der erste Teil besteht aus der Abfrage von 50 Lebensereignissen, mit zehn zusätzlichen Ereignissen speziell für Studierende. Dabei sind die Bereiche allgemeine soziale Situation (z.B. „Kontakte zu bisherigen Freunden brechen ab“), berufliche Situation (z.B. „Wechsel der Arbeitsstelle“), Partnersituation (z.B. „Sexuelle Schwierigkeiten“), Familiensituation (z.B. „Krise in den Familienbeziehungen“) und traumatische Ereignisse (z.B. „Selbstmord/Selbstmordveruch eines Nahestehenden“) abgehandelt.

Im zweiten Teil müssen 16 aufgeführte Lebensziele durch den Probanden als sehr wichtig, wichtig oder weniger wichtig bewertet werden (z.B. „Gesundheit“, „Umweltschutz“). Um die individuelle Belastung abschätzen zu können wird jedem angegebenen Lebensereignis aus Teil 1 das Lebensziel aus Teil 2 zugeordnet, das am meisten beeinträchtigt wurde.

Die Auswertung erfolgt standardisiert nach subjektiver Belastung, Zeitraum, Vorhersagbarkeit, Kontrollierbarkeit, erhaltener sozialer Unterstützung und Bewältigung des Ereignisses. Berechnungen sind durch Summenbildung und Multiplikationen auf dem Auswertungsprotokoll möglich.

Das gesamte Auswahlverfahren ist zusammenfassend in der folgenden Abbildung dargestellt.

3. Material und Methoden

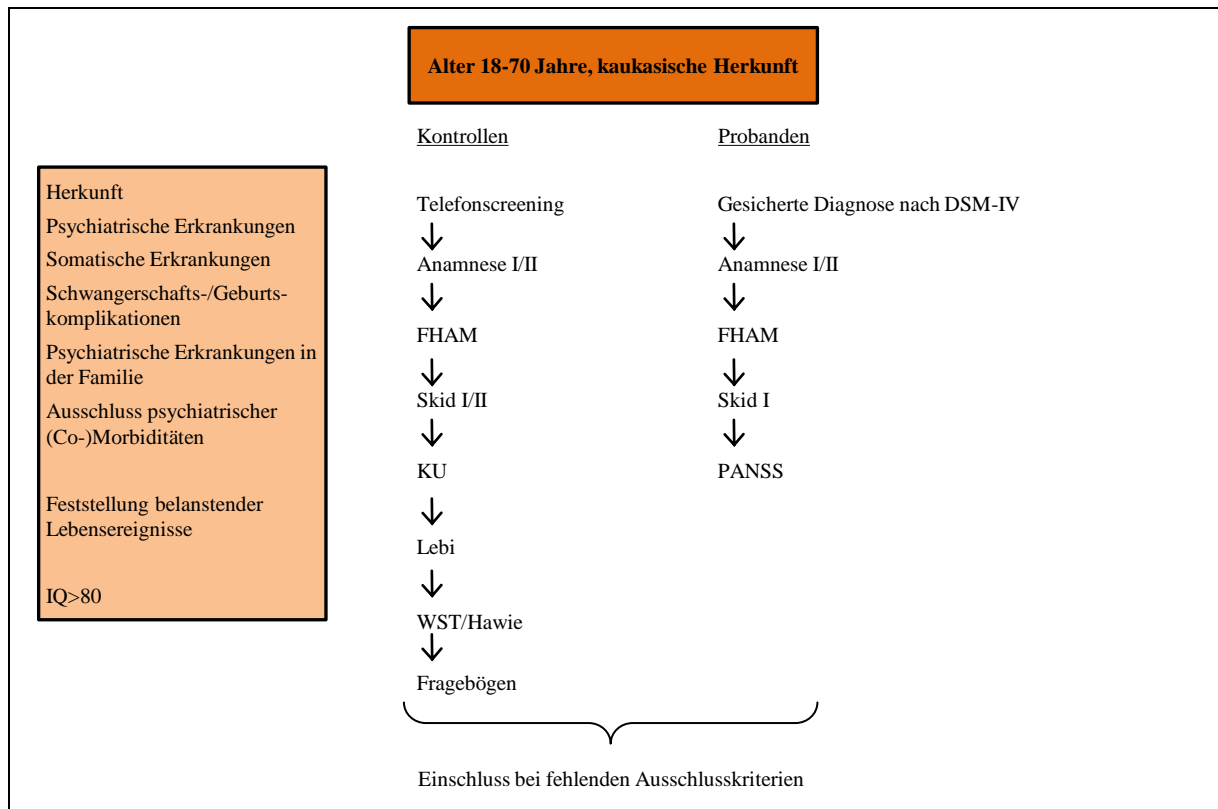


Abbildung 11: Zusammenfassende Darstellung des Auswahlverfahrens bei der Rekrutierung von Patienten und Kontrollprobanden der Studie

3.2. WMS-R (*Wechsler Memory Scale Revised*)

Die Gedächtnisleistung aller in die Studie eingeschlossenen Probanden wurde anhand der deutschen Adaptation der revidierten Fassung der *Wechsler Memory Scale* erfasst (Härting et al. 2000). Dieser Test dient der Differenzierung im unteren mnestischen Leistungsbereich und ist auf die Altersgruppe zwischen dem 16. und 75. Lebensjahr normiert. Die Durchführung formuliert benötigt einen Zeitraum von 45 bis 60 Minuten, je nach Kooperationsfähigkeit und -bereitschaft des Probanden. Bei Verzicht auf den verzögerten Abruf kann eine Bewertung der Teilbereiche „Allgemeines Gedächtnis und Aufmerksamkeit“ auch innerhalb von 30 Minuten vorgenommen werden. Durch eine Zusammenstellung standardisierter Fragen und Aufgaben, mit dem Kernbereich des episodischen Gedächtnisses (Härting et al. 2000), lassen sich fünf Teilbereiche des Gedächtnisses differenzieren. Dies geschieht in 13 Subtests, die in der vorgegebenen Reihenfolge des Manuals ohne Unterbrechung als Einzeluntersuchung und in einer einzigen Sitzung durchgeführt werden müssen. Die Materialien, die zur Durchführung der WMS-R notwendig sind, zeigt Tabelle 3.

3. Material und Methoden

Tabelle 3: Materialien zur Durchführung der WMS-R

Materialien zur Durchführung des WMS-R
Handbuch WMS-R
Protokollbogen WMS-R (mit Zeichenblättern für Visuelle Wiedergabe I und II)
Stimulusheft für Figurales Gedächtnis
Stimulusheft für Visuelle Paarerkenung
Testhefte für Visuelle Paarerkenung A und B
4 Stimuluskarten für Visuelle Wiedergabe I
Blockspannenbrett
Bleistift mit Radiergummi für Visuelle Wiedergabe I und II
Uhr mit Sekundenzeiger

3.2.1. Durchführung der Subtests

Mit den 13 in Tabelle 4 aufgeführten Untertests lassen sich fünf Indices zum Gedächtnis bestimmen. Überprüft werden die Bereiche Aufmerksamkeit/Konzentration (aus den Subtests „Mentale Kontrolle“, „Zahlenspanne“ und „Blockspanne“), (unmittelbares) verbales Gedächtnis (aus den Subtests „Logisches Gedächtnis I“ und „Verbale Paarerkenung“), (unmittelbares) visuelles Gedächtnis (aus den Subtests „Figurales Gedächtnis“, „Visuelle Paarerkenung I“ und „Visuelle Wiedergabe I“), allgemeines Gedächtnis (aus verbalem und nonverbalem Gedächtnis) und verzögerte Wiedergabe (aus den Subtests „Logisches Gedächtnis II“, „Visuelle Paarerkenung II“, „Verbale Paarerkenung II“ und „Visuelle Wiedergabe II“). Der Subtest Information und Orientierung bleibt dabei unbewertet.

3. Material und Methoden

Tabelle 4: Erfasste Gedächtnisbereiche durch Subtests der WMS-R

Gedächtnisbereich		Subtests
		Information und Orientierung
Aufmerksamkeit/ Konzentration		Mentale Kontrolle
		Zahlenspanne aus „Zahlenspanne vorwärts“ und „Zahlenspanne rückwärts“
		Blockspanne aus „Zahlenspanne vorwärts“ und „Zahlenspanne rückwärts“
Allgemeines Gedächtnis	Verbales Gedächtnis	Logisches Gedächtnis I
		Verbale Paarerkennung I
	Visuelles Gedächtnis	Figurales Gedächtnis
		Visuelle Paarerkennung I
Verzögertes Gedächtnis		Visuelle Wiedergabe I
		Logisches Gedächtnis II
		Verbale Paarerkennung II
		Visuelle Paarerkennung II
		Visuelle Wiedergabe II

Information und Orientierung

Dieser Untertest der WMS-R geht nicht in die Auswertung und somit in die Beurteilung des Gedächtnisses ein, sondern soll die Durchführbarkeit des Tests einschätzen. Die ersten 14 Aufgaben beziehen sich auf die persönliche, zeitliche und örtliche Orientierung sowie das Allgemeinwissen. Die unbewerteten Fragen 15 und 16 sollen mögliche Testhindernisse identifizieren, wobei sich nach der Hör-, Seh- und Farbsehfähigkeit des Probanden erkundigt wird. Der Getestete soll ggf. seine Brille zur Testdurchführung aufsetzen. Ist der Prüfling farbenblind, sind die Subtests „Visuelle Paarerkennung I und II“ nicht möglich. Somit sind dann keine Indizes für die Gedächtniskategorien visuelles Gedächtnis, allgemeines Gedächtnis und verzögertes Gedächtnis bestimmbar. Die ersten 14 Fragen werden bei richtiger Beantwortung mit je einem Punkt bewertet, so dass in diesem Test maximal 14 Punkte möglich sind.

Werte von weniger als zwölf Punkten zeigen sich dabei extrem selten und stellen einen Indikator für eine reduzierte Gedächtnisleistung dar. Der Test und seine Auswertung sind dann nur in reduziertem Maße möglich.

3. Material und Methoden

Mentale Kontrolle

Der Proband muss Reihen überlernter Zahlen und Buchstaben in einem definierten Zeitfenster aufsagen. Zuerst wird er gebeten, so schnell wie möglich von der Zahl 20 angefangen bis zur Zahl eins rückwärts zu zählen, wobei er dazu 30 Sekunden benötigen darf. Dann soll er innerhalb von 30 Sekunden das Alphabet aufsagen. Im Anschluss daran muss der Getestete innerhalb von 45 Sekunden in Dreierschritten zählen, wobei er mit der eins beginnt und bei der 40 gestoppt wird (also 1-4-7-...34-37-40). Zwei Punkte ergeben sich jeweils bei fehlerfreier Ausführung innerhalb des Zeitfensters, ein Punkt bei einem Fehler in der vorgegebenen Zeit und null Punkte bei mehr als einem Fehler oder Überschreiten des Zeitraumes. Damit sind bei der mentalen Kontrolle insgesamt maximal sechs Punkte möglich.

Figurales Gedächtnis

Beim figuralen Gedächtnis wird überprüft, ob der Proband dargebotene Muster aus einer Anzahl von Mustern wieder erkennen kann. Aus dem Stimulusheft für das figurale Gedächtnis bekommt der Prüfling in der ersten Aufgabe ein Muster für fünf Sekunden vorgezeigt, das er sich einprägen soll. Direkt im Anschluss werden ihm drei Muster dargeboten, aus denen er das zuvor präsentierte wieder erkennen muss. In den Aufgaben zwei bis vier sieht der Getestete dann jeweils drei Muster aus unterschiedlich konfigurierten und schattierten Rechtecken für 15 Sekunden. Verlangt ist eine Identifikation aus neun Rechtecken innerhalb von 30 Sekunden. Jedes erkannte Muster dieses Subtests wird mit einem Punkt bewertet, so dass eine Maximalpunktzahl von zehn möglich ist (ein Punkt/Muster aus der Aufgabe eins und jeweils drei Punkte/Muster aus den Aufgaben zwei bis vier).

Logisches Gedächtnis I

Der Untertest „Logisches Gedächtnis I“ ist ein Maß für die Textreproduktionsfähigkeit des Probanden, überprüft durch das Nacherzählen gehörter Geschichten. Zwei kurze Texte aus 66 (Geschichte A) und 70 (Geschichte B) Wörtern werden dem Probanden vorgelesen. Jeweils direkt im Anschluss soll der Geprüfte die Geschichten möglichst wortwörtlich und detailgenau wiedergeben. Zur Bewertung sind beide Geschichten in 24 bzw. 26 Aussageeinheiten untergliedert, die durch Querstriche gekennzeichnet werden. Pro richtig genannter Aussageeinheit wird ein Punkt vergeben, wobei auch bestimmte Antwortalternativen aus den Auswertungsrichtlinien des Manualanhangs erlaubt sind. Somit kann der Proband maximal 50 Punkte erreichen. Nach Abschluss von „Logisches Gedächtnis

3. Material und Methoden

I“ wird der Getestete darauf hingewiesen, dass er sich im Verlauf der WMS-R noch einmal an die beiden Geschichten erinnern soll.

Visuelle Paarererkennung I

Die Fähigkeit, sich Paare aus Figuren und daneben abgebildeten Farben einzuprägen, wird in diesem Test gemessen. Dazu ist das Farbsehvermögen des Geprüften im Untertest „Information und Orientierung“ und durch Abklärung anhand der verwendeten Farbtafeln sicherzustellen. Durch Ausführung einer erklärenden Beispielaufgabe übt der Proband den Test ein. Anschließend bekommt er sechs Strichfiguren neben einer jeweils zugehörigen Farbe für je drei Sekunden präsentiert. Beim nachfolgenden Vorzeigen der isolierten Figuren muss der Getestete die zugehörige Farbe innerhalb von fünf Sekunden zuordnen. Drei Durchgänge mit denselben Farb-Figuren-Paaren in unterschiedlicher Reihenfolge werden stets ausgeführt. Ordnet der Proband dabei am Ende alle Farben richtig zu, ist der Test abbrechen. Sonst wird fortgefahren, bis der Prüfling alle Farben richtig benennt oder der sechste Durchgang abgeschlossen ist. Rückmeldungen durch Bestätigung oder Korrektur der Farbzusordnungen sind während des gesamten Subtest verlangt. Bewertet werden nur die ersten drei Durchgänge mit einem Punkt für jede richtig zugeordnete Farbe, so dass maximal 18 Punkte erreichbar sind. Danach wird der Proband auf die abschließende erneute Abfrage der Farb-Figuren-Paare hingewiesen.

Verbale Paarererkennung I

Die verbale Paarererkennung stellt das verbale Korrelat zum zuvor durchgeführten Test dar. Acht Wortpaare werden vorgelesen, in einem Sprechtempo von etwa drei Sekunden pro Paar. Nach kurzer Pause folgt dann die Nennung nur des ersten Wortes und der Proband soll das zugehörige zweite Wort innerhalb von fünf Sekunden vorbringen. Drei Durchgänge mit denselben Wortpaaren in wechselnder Reihenfolge sind in jedem Fall durchzuführen. Wenn dann nicht alle Wortpaare korrekt genannt werden, ist fortzufahren, bis alle Antworten richtig vorliegen oder der sechste Durchgang beendet ist. Auch hier zeigt sich die Rückmeldung zum Lerneffekt vonnöten. Pro richtig vorgebrachtem Wortpaar der ersten drei Durchgänge wird ein Punkt vergeben, so dass sich eine Maximalpunktzahl von 24 ergibt. Dabei sind die acht Wortpaare noch in vier leichte Wortpaare mit erkennbarem Zusammenhang und vier schwere Wortpaare ohne erkennbaren Zusammenhang aufgeteilt. Sie werden bei der Bewertung getrennt aufgeführt. Der Geprüfte erhält auch hier die Information über die spätere erneute Abfrage der Wortpaare.

3. Material und Methoden

Visuelle Wiedergabe I

Dieser Subtest besteht aus dem Aufzeichnen zuvor präsentierter Figuren. Dem Probanden werden nacheinander vier Stimuluskarten mit Figuren unterschiedlicher Komplexität für jeweils zehn Sekunden vorgelegt, die er sich einprägen soll. Immer unmittelbar nach dem Aufzeigen einer Stimuluskarte muss der Proband die Figur mit dem Bleistift aus dem Gedächtnis auf ein leeres Papier zeichnen. Eine zeitliche Begrenzung ist nicht gegeben. Der Getestete wird auf eine möglichst sorgfältige und detaillierte Ausführung aufmerksam gemacht. Es besteht die Möglichkeit von Korrekturen (auch durch Radieren). Hinweise des Untersuchers sind bei diesem Test nicht möglich. Die Bewertung erfolgt anhand genau aufgeführter Kriterien aus dem Anhang des Manuals mit maximal 41 Punkten. Die präsentierten Figuren soll der Prüfling möglichst zur späteren Abfrage im Gedächtnis behalten.

Zahlenspanne

Beim Test „Zahlenspanne“ geht es um die Wiederholung vorgegebener Zahlenfolgen. Dem Geprüften werden Zahlenreihen wachsender Länge vorgelesen. Dies erfolgt mit einer genau vorgegebenen Geschwindigkeit von einer Zahl pro Minute. Beim ersten Untertest „Zahlenspanne vorwärts“ muss der Proband diese Folgen in derselben, bei der „Zahlenspanne rückwärts“ in genau umgekehrter Reihenfolge wiederholen. Höchstens sechs Aufgaben zu je zwei Durchgängen sind pro Subtest vorgesehen. Die Aufgaben bestehen aus einer, jeweils um eine Zahl ansteigende, Zahlenreihe. Diese beginnt mit zwei bzw. drei Zahlen für die „Zahlenspanne rückwärts“ bzw. die „Zahlenspanne vorwärts“. Sie enden mit maximal sieben bzw. acht Zahlen pro Reihe. Pro Aufgabe gibt es je zwei Durchgänge mit unterschiedlichen, aber gleich langen Zahlenfolgen. Abgebrochen wird der Test, wenn zwei Durchgänge derselben Aufgabe nicht gelöst werden können. Bei einer Bewertung von einem Punkt pro korrekt wiederholter Zahlenfolge sind jeweils zwölf Punkte für die „Zahlenreihe vorwärts“ und die „Zahlenreihe rückwärts“ möglich, also 24 Punkte für den gesamten Test der Zahlenspanne.

Blockspanne

Der Subtest „Blockspanne“ überprüft das Nachzeigen präsentierter Folgen aus dem Gedächtnis. Dazu ist eine Blockspanne zu benutzen. Dabei handelt es sich um ein rechteckiges Brett mit kleinen, darauf befestigten Würfeln komplexer Anordnung. Die Würfel werden mit einer Geschwindigkeit von einer Sekunde pro Block in vorgeschriebener

3. Material und Methoden

Reihenfolge angetippt. Der Proband muss diese Folgen wachsender Länge im Untertest „Blockspanne vorwärts“ in der selben und im Untertest „Blockspanne rückwärts“ in genau umgekehrter Reihenfolge nachzeigen. Es existieren maximal sechs bzw. sieben Aufgaben für die „Blockspanne rückwärts“ bzw. die „Blockspanne vorwärts“. Pro Aufgabe wird ein Würfel mehr verwendet, so dass beginnend mit zwei Blöcken maximal sieben Würfel (in Aufgabe sechs der „Blockspanne rückwärts“) bzw. acht Würfel (in Aufgabe sieben der „Blockspanne vorwärts“) angetippt werden. Jede Aufgabe besteht aus zwei Durchgängen mit unterschiedlicher, aber gleich langer Würfelreihe. Eine Korrektur bei falscher Durchführung des Prüflings ist nur beim Subtest „Zahlenspanne rückwärts“ im ersten Durchgang der ersten Aufgabe zulässig. Abgebrochen wird jeweils, falls beide Durchgänge einer Aufgabe falsch nachgetippt sind. Jede richtige Folge ergibt eine Bewertung mit einem Punkt. Somit sind maximal 26 Punkte für die Aufgabe „Blockspanne“ möglich. Sie setzen sich aus 14 Punkten für die „Blockspanne vorwärts“ und zwölf Punkten für die „Blockspanne rückwärts“ zusammen.

Logisches Gedächtnis II

30 Minuten nach der Durchführung von „Logisches Gedächtnis I“ wird der Subtest „Logisches Gedächtnis II“ durchgeführt. Gegebenenfalls ist bei kürzerem Abstand eine Pause zwischen der „Blockspanne rückwärts“ und „Logisches Gedächtnis II“ einzulegen. Der Proband soll die beiden Geschichten, die im Test „Logisches Gedächtnis I“ vorgelesen wurden, hier noch einmal möglichst wortwörtlich nacherzählen. Definierte Hilfestellungen sind möglich, die dann aber im Protokollbogen vermerkt werden. Davon abweichende Hilfe ist nicht zulässig. Die Bewertung erfolgt wie in „Logisches Gedächtnis I“ anhand der Auswertungskriterien des Manuals mit maximal 50 Punkten.

Visuelle Paarererkennung II

Dem Geprüften werden die sechs Figuren aus dem Stimulusheft für die visuelle Wiedergabe erneut präsentiert. Er soll die zugehörige Farbe aus „Visuelle Paarererkennung I“ innerhalb von zehn Sekunden vorzeigen. Dabei ist keinerlei Rückmeldung erlaubt. Durch die einmalige Durchführung des Tests sind, bei einem Punkt je korrekter Zuordnung, maximal sechs Punkte möglich.

3. Material und Methoden

Verbale Paarererkennung II

Die ersten Wörter der acht Wortpaare aus „Verbale Paarererkennung I“ sollen durch die zugehörigen zweiten Wörter ergänzt werden. Für deren Nennung hat der Proband zehn Sekunden Zeit und bekommt einen Punkt für jedes richtige Wortpaar. Somit können maximal acht Punkte, vier für die leichten und vier für die schweren Wortpaare, erreicht werden. Rückmeldungen sind auch hier nicht erlaubt.

Visuelle Wiedergabe II

Der Getestete wird aufgefordert, noch einmal die vier Figuren aus „Visuelle Wiedergabe I“ aus dem Gedächtnis aufzuzeichnen. Dabei erfolgt keine erneute Vorlage der Stimuluskarten. Die Reihenfolge ist beliebig, bei möglichst detailgenauer Ausführung und Korrekturmöglichkeit durch Radieren. Nur Ermutigung des Probanden wird erlaubt. Keinerlei weitere Hilfestellungen sind möglich, wie z.B. Beschreibung von Teilen der Figuren. Die Bewertung erfolgt analog „Visuelle Wiedergabe I“ mit maximal 41 Punkten nach den Auswertungskriterien im Anhang des Manuals.

3.2.2. Auswertung der WMS-R

Durch Multiplikation mit einem Gewichtungsfaktor erhalten die Rohwerte der Einzeltests (dargestellt in der Abbildung 12) eine unterschiedliche Wertung. So werden die Subtests „Mentale Kontrolle“, „Figurales Gedächtnis“, „Visuelle Paarererkennung I“, „Verbale Paarererkennung I“, „Visuelle Wiedergabe I“, „Logisches Gedächtnis II“ und „Visuelle Wiedergabe II“ einfach und die Subtests „Logisches Gedächtnis I“, „Zahlenspanne“, „Blockspanne“, „Visuelle Paarererkennung II“ und „Verbale Paarererkennung II“ doppelt gewertet. Der Subtest „Information und Orientierung“ geht dagegen nicht in die Gedächtnisbewertung ein (vgl. Tabelle 5).

3. Material und Methoden

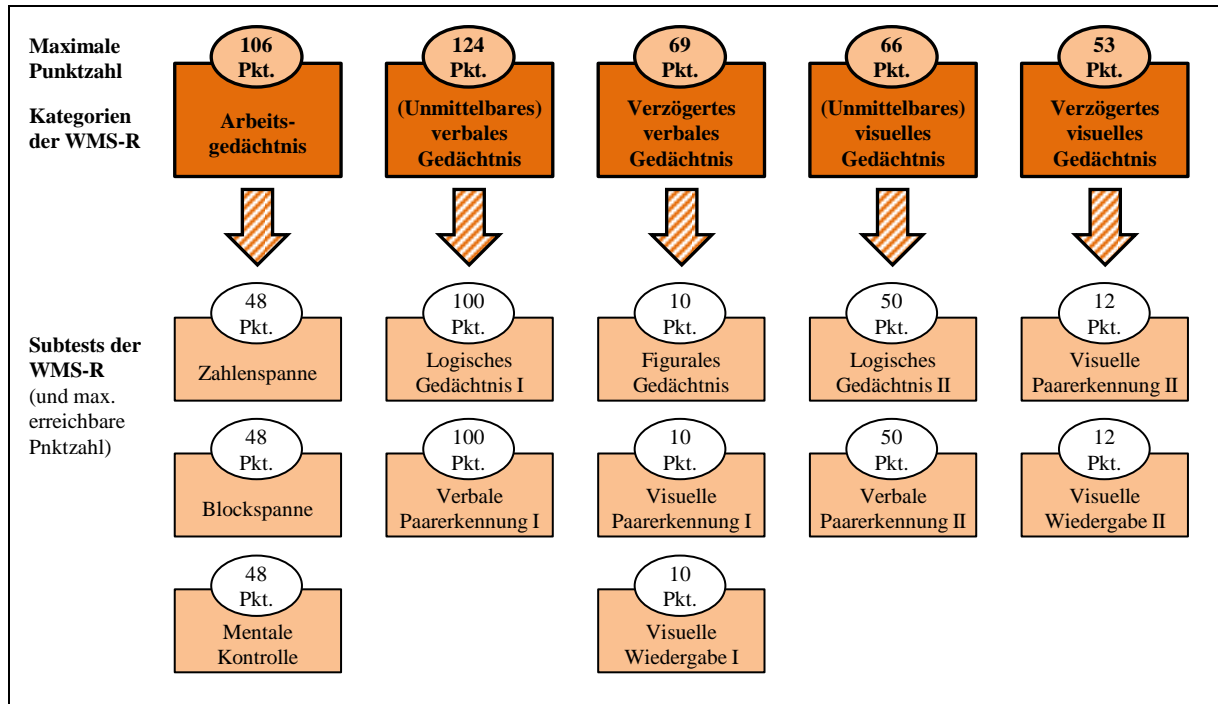


Abbildung 12: Untersuchte Kategorien der WMS-R

Tabelle 5: Maximalpunktzahl und Gewichtungsfaktor der einzelnen Subtests

Subtests	Maximalpunktzahl (Punkte)	Gewichtungsfaktor (Multiplikation)
Information und Orientierung	14	-
Mentale Kontrolle	6	1
Figurales Gedächtnis	10	1
Logisches Gedächtnis I	50	2
Visuelle Paarererkennung I	18	1
Verbale Paarererkennung I	24	1
Visuelle Wiedergabe I	41	1
Zahlenspanne	24	2
Blockspanne	26	2
Logisches Gedächtnis II	50	1
Visuelle Paarererkennung II	6	2
Verbale Paarererkennung II	8	2
Visuelle Wiedergabe II	41	1

3. Material und Methoden

Die Summation der gewichteten Rohwerte aus den Subtests ermöglicht die Bewertung der fünf Kategorien verbales Gedächtnis, visuelles Gedächtnis, allgemeines Gedächtnis, Konzentration/Aufmerksamkeit und verzögertes Gedächtnis. Die Zusammensetzung der Gedächtniskategorien aus den einzelnen Subtests ist in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 6: Maximalpunktzahl und deren Zusammensetzung für die Gedächtniskategorien

Gedächtniskategorie	Subtests	Gewichtete Rohwerte	Maximale Punktzahl
Aufmerksamkeit/ Konzentration	Mentale Kontrolle	6	106
	Zahlenspanne	48	
	Blockspanne	52	
Verbales Gedächtnis	Logisches Gedächtnis I	100	124
	Verbale Paarererkennung I	24	
Visuelles Gedächtnis	Figurales Gedächtnis	10	69
	Visuelle Paarererkennung I	18	
	Visuelle Wiedergabe I	41	
Allgemeines Gedächtnis	Verbales Gedächtnis	124	193
	Visuelles Gedächtnis	69	
Verzögerte Wiedergabe	Logisches Gedächtnis II	50	119
	Visuelle Paarererkennung II	12	
	Verbale Paarererkennung II	16	
	Visuelle Wiedergabe II	41	

Mit den so gewonnenen, gewichteten und summierten Werten für die fünf Leistungsaspekte des Gedächtnisses erfolgt eine Umwandlung in Indizes. Sie sind für sieben untersuchte Altersgruppen konzipiert und dem Anhang des Manuals zu entnehmen. Die Indizes werden mit einem Mittelwert von etwa 100 und einer Standardabweichung von 15 definiert, so dass ihre direkte Vergleichbarkeit mit Werten aus dem HAWIE gegeben ist.

Die Stichprobe, auf die sich die Auswertung der WMS-R bezieht, besteht aus 210 Probanden, eingeteilt in sieben Altersgruppen zu je 30 Probanden. Insgesamt lag das Alter der Probanden zwischen dem 15. und 74. Lebensjahr. Nach den vorher festgelegten Kriterien Geschlecht und Bildung wurde durch zufällige Auswahl eine quotierte Stichprobe hergestellt. Die Rohwerte

3. Material und Methoden

der einzelnen Untertests waren auf das Deckblatt des Protokollbogens einzutragen. Zur bevölkerungsrepräsentativen Datenerhebung erfolgte eine Schichtung entsprechend den Angaben des statistischen Jahrbuchs der Bundesrepublik Deutschland von 1995.

3.2.3. Statistische Gütekriterien der WMS-R

Objektivität

Die Durchführungsobjektivität ist durch standardisierte Instruktionen des Tests vorhanden. Auch die Auswertung zeigt sich bis auf die beiden Untertests „Logisches Gedächtnis I und II“ und „Visuelle Wiedergabe I und II“ eindeutig. Um bei Tests trotz der großen interindividuellen Variabilität der Antworten eine Auswertungsobjektivität zu gewähren, sind exakte Auswertungskriterien im Anhang des Manuals vorhanden. Sie enthalten eine Vielzahl häufiger Antworten. Damit wird eine gute Auswertungsobjektivität von 0,99 für „Logisches Gedächtnis I und II“ bzw. 0,97 für „Visuelle Wiedergabe I und II“ erreicht.

Reliabilität

Für die Subtests wurde der Stabilitätskoeffizient als Maß für die Reliabilität ermittelt. Bei 40 Probanden aus allen Altersgruppen erfolgte eine Einladung zur Retest-Untersuchung. Dies geschah in einem Abstand von sechs Monaten, um mögliche Lerneffekte aus dem ersten Test zu reduzieren (Härting et al. 2000). Die Berechnung ergab Werte zwischen 0,42 (Visuelle Wiedergabe II) und 0,88 (Zahlenspanne). Der Mittelwert lag bei 0,78 für die Subtests, wie in Tabelle 7 abgebildet. Die Interpretation der Untertests ist deshalb nur unter Vorsicht möglich. Die Restest-Reliabilität der einzelnen Indizes kann dagegen als ausreichend betrachtet werden.

3. Material und Methoden

Tabelle 7: Stabilitätskoeffizienten r der einzelnen Untertests und der Indizes

Gedächtnisindizes	Subtests	Stabilitätskoeffizient der Subtests	Stabilitätskoeffizient der Indizes
Aufmerksamkeit/ Konzentration	Mentale Kontrolle	0,61	0,80
	Zahlenspanne	0,83	
	Blockspanne	0,60	
Verbales Gedächtnis	Logisches Gedächtnis I	0,79	0,81
	Verbale Paarererkennung I	0,50	
Visuelles Gedächtnis	Figurales Gedächtnis	0,72	0,81
	Visuelle Paarererkennung I	0,78	
	Visuelle Wiedergabe I	0,47	
Allgemeines Gedächtnis	Verbales Gedächtnis	0,81	0,88
	Visuelles Gedächtnis	0,81	
Verzögerte Wiedergabe	Logisches Gedächtnis II	0,79	0,80
	Visuelle Paarererkennung II	0,50	
	Verbale Paarererkennung II	0,73	
	Visuelle Wiedergabe II	0,42	

Validität

Die Validität wurde aus 125 Patientenprotokollen als klinische Stichprobe ermittelt. Dabei erfolgte die Bildung von sieben homogenen Untergruppen, fünf mit unterschiedlichem Schädigungsmustern des Gehirns und zwei psychiatrischen Untergruppen. Beim Vergleich zwischen den Ergebnissen von Untergruppen und der Normstichprobe ergaben sich spezifische und signifikante Testleistungsdifferenzen in bestimmten Bereichen.

3.3. Laborverfahren

Zur Feststellung des genomischen Phänotyps der Probanden bezüglich der zu untersuchenden SNPs wurde bei allen Studienteilnehmern nach Abschluss des Auswahlverfahrens und der Durchführung der WMS-R venös Blut abgenommen. Die Verwendung von EDTA-Monovetten verhinderte die Gerinnung nach der Abnahme. Die Blutproben wurden anschließend anonymisiert. Dies geschah durch die Verwendung eines siebenstelligen alphanummerischen Codes. Bis zur weiteren Verwendung im Labor lagerten die Proben danach bei -80°C. Die Laborverfahren folgten Standardprotokollen der Arbeitsgruppe Molekulare und Klinische Neurobiologie.

3.3.1. DNA-Extraktion

Die DNA-Extraktion wurde nach der Anleitung des QIAamp Blood Maxi Kit durchgeführt (QIAamp DNA Blood Midi/Maxi Handbook 2005) mit den in Tabelle 8 dargestellten Materialien. Diese Methode ermöglicht eine schnelle und effiziente Gewinnung genomischer DNA.

Tabelle 8: Material zur DNA-Extraktion

Material zur DNA-Extraktion	Hersteller	Volumen
Zentrifugenröhrchen		
QIAamp Maxi Spin Säulen	Qiagen	
Proteinase K	Qiagen	500µl
AL-Puffer	Qiagen	12ml
Ethanol (96-100%)		10ml
Guandin-HCl-haltiger Waschpuffer	Qiagen	5ml
Ethanolhaltiger Waschpuffer	Qiagen	5ml
Tris-Puffer	Qiagen	2,5ml

3. Material und Methoden

Zellyse

Das EDTA-Blut wurde zur weiteren Verwendung auf Raumtemperatur (15-25°C) aufgetaut. Der erste Schritt führte zur Freisetzung der DNA durch Zellyse der Leukozyten. 5-10ml Blut wurden dazu in ein 50ml-Zentrifugenröhrchen mit 500µl Proteinase K pipettiert und durch Schütteln vermischt. Dies erleichterte die Trennung der DNA durch die so einsetzende Verdauung und Degradierung denaturierter Proteine zu kleineren Fragmenten. Die Lösung wurde dann mit 12ml eines Guanidin-HCl-haltigen AL-Puffers versehen, um optimale Reaktionsbedingungen für die Proteinase K zu schaffen. Der Herstellung einer homogenen Lösung und Vervollständigung der Zellyse diente ein anschließendes zweiminütiges Vortexen. Um den DNA-Ertrag zu maximieren, wurde die Lösung unter gleichzeitigem, gleichmäßigem Schütteln für mindestens 30 Minuten in einem 70°C warmen Wasserbad inkubiert.

Bindung an Silikagel-Membran

Dem Gemisch wurden 10ml Ethanol (96-100%) zugegeben und es kam anschließend zu einer zweiminütigen Bearbeitung auf dem Vortexer, um die freigesetzte DNA auf eine Silikagel-Säule zu fällen. Die so hergestellte Lösung durchlief eine Zentrifugation bei Raumtemperatur für drei Minuten bei 3000rpm (*revolutions per minute*) nach Auftragen bei Raumtemperatur. Durch die vorherrschenden Salz- und pH-Bedingungen konnte die DNA an die Membran binden, während RNA und nukleinsäurebindende Proteine frei in der Lösung blieben. Der Durchfluss wurde jeweils verworfen, während die DNA an der Silikagelmembran gebunden blieb.

Reinigung der DNA

Zwei Zentrifugationsschritte, die mit der DNA-Bindung an der Membran nicht interagierten, führten zur Reinigung der DNA. Zuerst wurden 5ml eines Guanidin-HCl-haltiger Puffers zugegeben, um RNA- und Protein-Verunreinigungen von der Silikamembran zu entfernen. Eine Zentrifugation bei Raumtemperatur und 5000rpm für eine Minute folgte. Zur Entfernung der Guanidiniumsalze wurden im zweiten Schritt 5ml eines ethanolhaltigen Waschpuffers auf den Filter getropft. Danach fand eine erneute Zentrifugation für 15 Minuten bei 5000rpm und Raumtemperatur statt, um die Silikagelmembran zu trocknen und letzte Ethanolreste zu entfernen.

3. Material und Methoden

DNA-Lösung von der Membran

Die DNA in konzentrierter Form sollte sich anschließend von der Silikagelsäule in einem Puffer lösen. Die in ein steriles 50ml-Zentrifugenröhrchen eingebrachte Membran wurde bei Raumtemperatur direkt mit 0,75ml Tris-Puffer betropft ($\text{pH} > 9$). Ein $\text{pH} < 9$ würde zu einem reduzierten DNA-Ertrag führen. Es erfolgte danach eine fünfminütige Inkubation bei Raumtemperatur und eine Zentrifugation bei 5000rpm für fünf Minuten. Die zuvor unter sauren Bedingungen gebundene DNA löste sich mittels des basischen Puffers von der Membran ab. Zur Maximierung des DNA-Ertrags wurde erneut 0,75ml der Pufferlösung auf die Membran gegeben, für fünf Minuten inkubiert und anschließend für fünf Minuten bei 5000rpm zentrifugiert (Abbildung 13). Die DNA lag nun mit einer Fragmentgröße von $>50\text{kB}$ konzentriert in einer Pufferlösung vor. Wenn nicht sofort die Konzentrationsbestimmung und Genotypisierung erfolgte, lagerte sie bei -80°C .

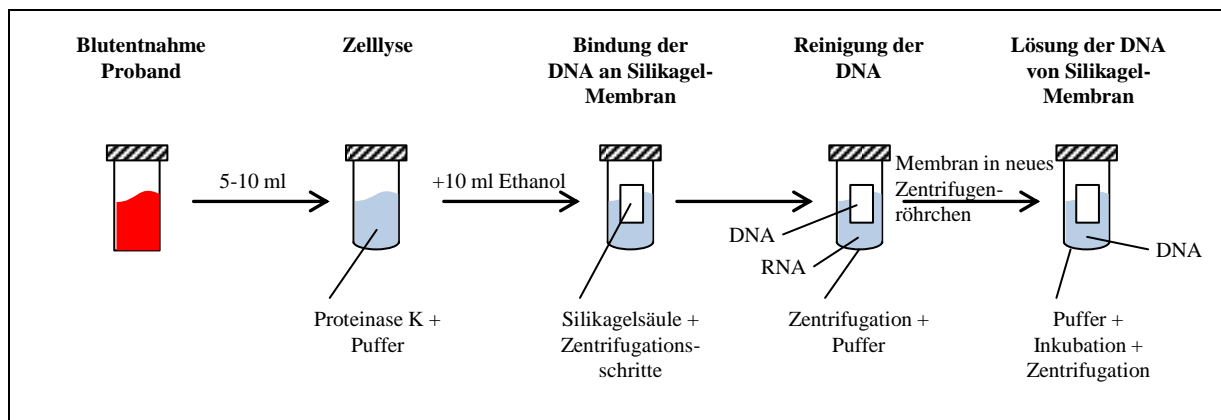


Abbildung 13: DNA-Extraktion

3.3.2. Konzentrationsbestimmung der DNA

Die DNA-Konzentration wurde anhand der Picogreen-Methode ermittelt (Tabelle 9). Bei Picogreen handelt es sich um einen ultraspezifischen Farbstoff für doppelsträngige DNA, der nur im an DNA-gebundenen Zustand fluoresziert. Die Intensität der Fluoreszenz korreliert dabei ausschließlich mit der DNA-Menge. Somit ergibt sich die Möglichkeit einer hochsensitiven Quantifizierung kleinster DNA-Mengen (Invitrogen 2011). Die Konzentration der Probanden-DNA wurde anhand einer Eichkurve von genomischer DNA bestimmt. Anschließend war eine Arbeitslösung von 500ml mit einer Konzentration von $50\text{ng}/\mu\text{l}$ zur Genotypisierung herzustellen.

3. Material und Methoden

Tabelle 9: Material zur DNA-Konzentrationsbestimmung

Material zur DNA-Konzentrationsbestimmung	Hersteller
Geräte	
Vortexer Reax	Heidolph
Janus Automated Workstation	Perkin Elmer
Victor 1420 Multilabelcounter	Perkin Elmer
Optiplex GX620 Pentium 4 HT	Dell
Verbrauchsmaterialien	
96 well Platte	Greiner
Selbstklebende Aluminiumfolie	Eppendorf
50 ml PP-Röhrchen	Sarstedt
Reagenzien	
Aqua bidest.	
Clontech Human Genomic DNA 100 ng/μl	Clontech
Picogreen dsDNA quantitation reagent	PicoGreen Molecular Probes

Vorbereitung zur Eichkurve

Der Vorbereitung der Standard-DNA diente eine schwarze 96 well Platte (96 well flat bottom plate, black, Greiner). 100μl bidestilliertes Wasser wurde jeweils in die ersten beiden Reihen der Säulen B bis H pipettiert und 200μl humane genomische DNA (gDNA) einer bekannten Konzentration von 100ng/μl (Clontech, 100ng/μl) in die ersten beiden Reihen der Säule A gefüllt. Ausgehend hiervon leitete sich eine 1:2-Verdünnungsreihe ab. Die darüber liegende Säule diente jeweils als Ausgangssubstanz für die nächst niedrigere Konzentrationsstufe (Abbildung 14).

3. Material und Methoden

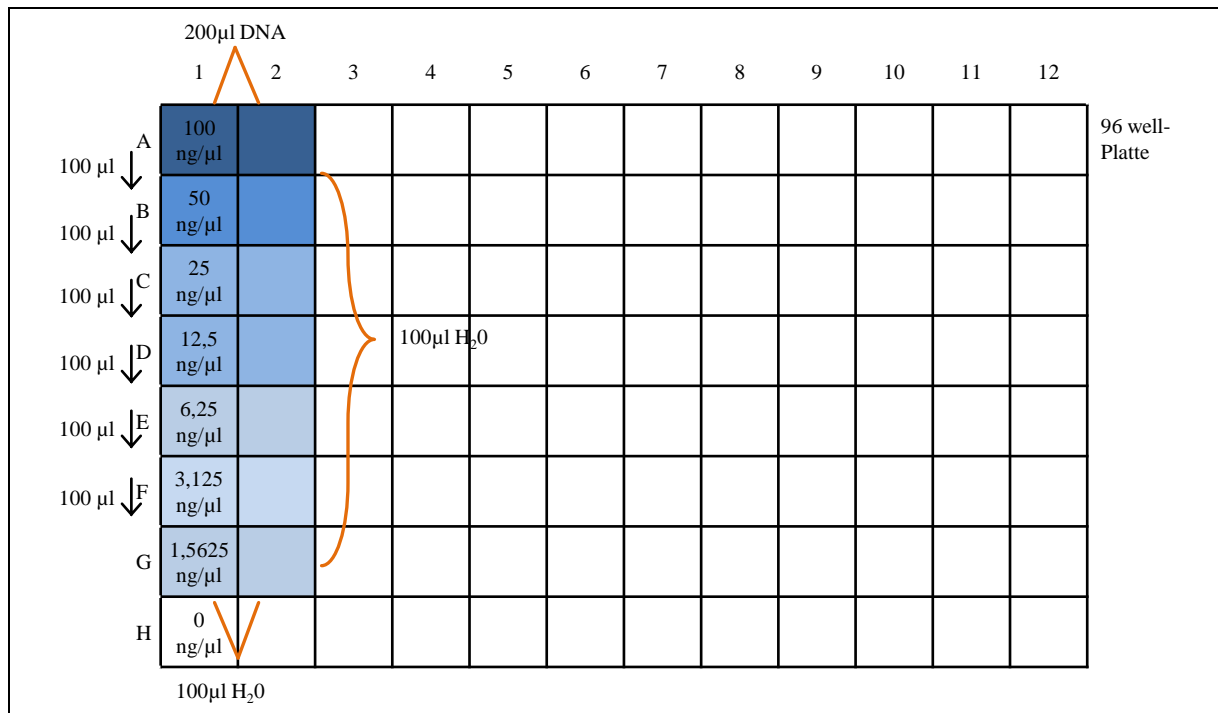


Abbildung 14: Herstellung der Standardverdünnungsreihe

Vorbereitung der Messplatte

Im ersten Schritt war eine Verdünnung der zu untersuchenden DNA-Stammlösung im Verhältnis 1:10 nötig, denn die vorliegenden Konzentrationen übersteigen meist den Messbereich. Höher konzentrierte DNA ist jedoch stabiler für die Langzeitlagerung. 5 µl der DNA-Stammlösung und 45 µl Aqua bidest. wurden auf eine separate Platte pipettiert und danach das Picogreen-Gemisch hergestellt. Dazu erfolgte das Auftauen der gefrorenen Picogreen-Lösung für etwa 60 Minuten bei Raumtemperatur in einem lichtundurchlässigen Behälter. Anschließend wurde in einem 50ml-Röhrchen, zum Lichtschutz mit Aluminiumfolie umwickelt, eine Verdünnung von 1:156 zwischen der Picogreenlösung und Aqua bidest. hergestellt und durch den Vortexer zu einem homogenen Gemisch verarbeitet. Der Roboter Janus Automated Workstation (Firma Perkin Elmer) sorgte für die Anfertigung der Messplatte durch Pipettierung von 50 µl Aqua bidest. in jedes *well* einer neuen Platte. Duplikate der Standard-Verdünnungsreihe mit jeweils 5 µl wurden in die Spalten 1 und 2 der 96well Platte gegeben, während 5 µl der vorverdünnten DNA-Stammlösung, ebenfalls in Duplikaten, in die Spalten 3 und 4 der Messplatte pipettiert wurden. Abschließend gab der Roboter 145 µl des vorbereiteten Picogreen-Gemisches in jede Vertiefung und transportierte die Messplatte mit einem Gripper in das Fluoreszenzmessgerät.

3. Material und Methoden

Messung der DNA-Konzentration

Nach der Reaktionszeit von fünf bis zehn Minuten erfolgte die unmittelbare Messung der Konzentration, da bereits nach 15 Minuten ein deutlicher Abfall der Fluoreszenz stattfindet. Dies geschah im Photometer Victor3 1420 Multilabelcounter (Perkin Elmer). Nach Schütteln der Platte für 30 Sekunden in Doppelkreisen wurde das Picogreengemisch bei einer Wellenlänge von 485nm angeregt. Anschließend kam es zur Bestimmung der Emmission bei einer Wellenlänge von 535nm. Die Messzeit betrug 0,1 Sekunden pro *well*. Die Ergebnisse wurden direkt an den Computer weitergeleitet (Optiplex GX620 Pentium 4 HAT, Dell), der automatisch den Mittelwert aus den Doppelbestimmungen errechnete. Es erfolgte eine Acht-Punkt-Kalibrierung der ermittelten DNA-Konzentrationswerte, bezogen auf die Standardmesskurve.

Konzentrationseinstellung

Der Computer berechnete anhand der bestimmten Konzentrationswerte automatisch das Verhältnis von Aqua bidest., das zum DNA-Volumen der Ausgangslösung hinzuzufügen war, um eine Konzentration von 50ng/µl zu erzielen. Die Konzentrationseinstellung selbst geschah durch den Roboter Janus Automated Workstation. Durch diese Methode wurden 500µl einer Arbeitslösung mit einer DNA-Konzentration von 50ng/µl hergestellt. Das war nötig, da die in der Genotypisierung eingesetzten DNA-Lösungen in etwa dieselben Konzentrationen aufweisen mussten.

3.3.3. Genotypisierung

Assaydesign

Die Genotypisierung erfolgte mit der MassArray Platform der Firma Sequenom (Oeth et al. 2005) durch das iPLEX-Verfahren. Beginnend mit einer konventionellen PCR (Polymerase Kettenreaktion) fand im Anschluss eine modifizierte PCR als Extensionsreaktion statt, bei der allelspezifische Primerextensionsprodukte definierter Masse entstanden. Die eindeutige Identifikation der SNPs erfolgt durch die Bestimmung ihrer molekularen Masse im Massenspektrometer. Zur Genotypisierung der beiden SNPs rs4964762 und rs2070586 des DAO-Gens konzipierte die Assay Designer 4.0 Software der Firma Sequenom Primer, die möglichst nahe am zu amplifizierenden SNP binden (Tabelle 12, Primer 1 und 2). Der SNP rs4964762 liegt dabei in einer intergenetischen Region 5'-wärts vom DAO-Gen (Allele A und

3. Material und Methoden

T möglich), der SNP rs2070568 9081 bp 3'-wärts davon entfernt intronisch im DAO-Gen (Allele A und G möglich).

Konventionelle PCR

Die PCR bietet die Möglichkeit zur Vervielfältigung spezifischer DNA-Sequenzen aus dem Genom (Abbildung 15). Die Original-DNA wird dabei im ersten Schritt durch Erhitzen denaturiert, so dass sich im nächsten Schritt zwei Primer an die aufgetrennten DNA-Stränge anlagern können (Annealing). Primer sind kurze, sequenzspezifische synthetische Oligonukleotide, die an die komplementäre Stelle der DNA binden. Im dritten Schritt kommt es zum Kettenaufbau. Die Anlagerung von Desoxynukleotidtriphosphaten (dNTP) an das 3'-OH-Ende des Primers erfolgt durch eine thermostabile DNA-Polymerase (Elongation). Zur Durchführung dieses Verfahrens ist das richtige Umfeld nötig, ein geeignetes Puffersystem, ausreichend dNTPs und Magnesiumionen, die die DNA-Polymerase zur Elongation braucht. In einem zyklischen Verfahren wiederholen sich die Schritte Denaturierung, Annealing und Elongation mehrfach. Ab dem dritten Zyklus wird das Zielprodukt zwischen beiden Primern hergestellt, das anschließend exponentiell mit jedem Zyklus ansteigt.

3. Material und Methoden

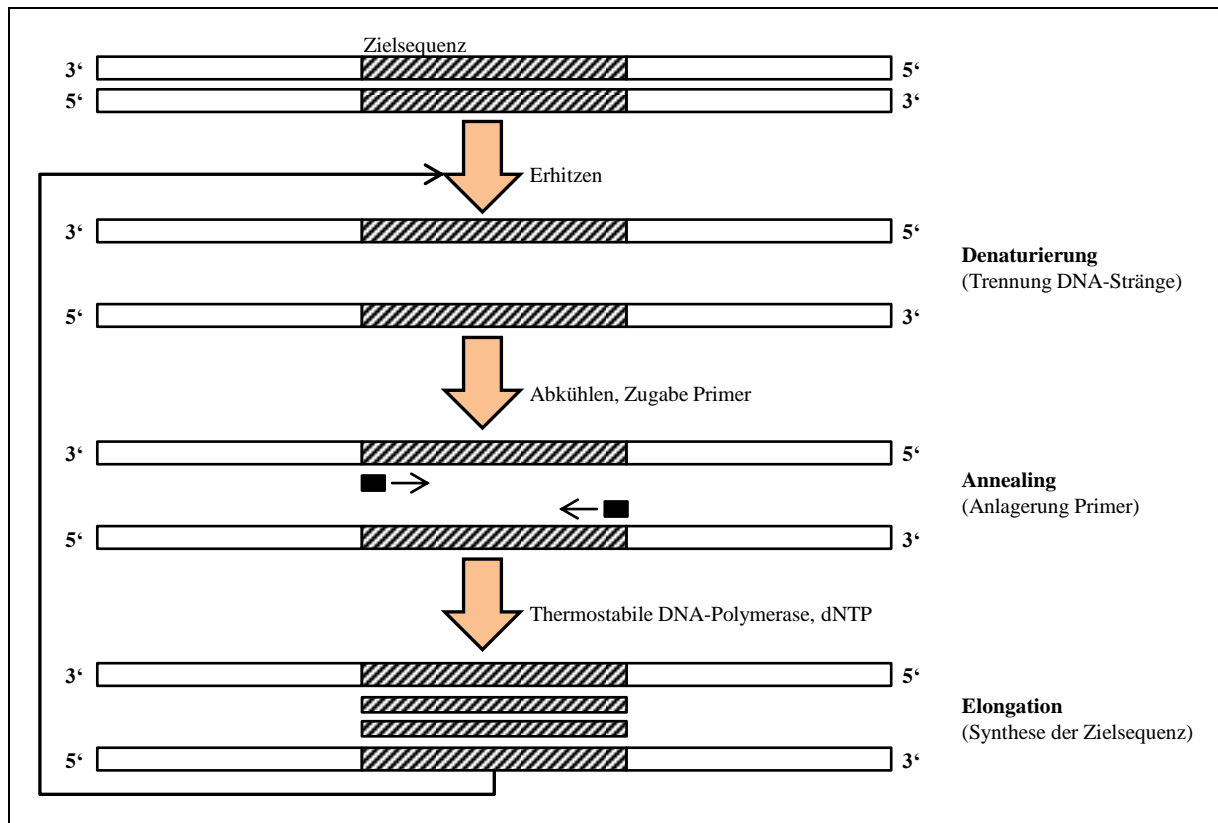


Abbildung 15: Ablauf der konventionellen PCR (modifiziert nach Newton et al. 1994)

Alle Pipettierschritte zur konventionellen PCR führte der Pipettierroboter Microlab 4000 der Firma Hamilton durch, um Pipettierfehler zu vermeiden. Auf einer 96 well Platte wurde das PCR-Gemisch hergestellt, dann auf eine 384 well Platte mit 12,5ng genomischer DNA je well übertragen (Tabelle 10) und für etwa eine Minute zentrifugiert. Ein Thermocycler (Gene Amp, PCR System 9700, Firma Applied Biosystems) sorgte durch Abkühlen und Erhitzen für die ideale Temperatur des jeweiligen Reaktionsschrittes. Initial wurde der Cycler für fünf Minuten auf 95°C erwärmt und die Temperatur zur DNA-Denaturierung für 20 Sekunden gehalten. Durch eine anschließende Einstellung auf 56°C für 30 Sekunden konnte sich der Primer anlagern (Annealing). Eine erneute Temperaturerhöhung auf 72°C für eine Minute sorgte für den Einbau von Nukleotiden durch die Taq-Poymerase (Elongation). Die drei Schritte 20s Denaturierung, 30s Annealing und 30s Elongation wiederholten sich 45 Mal, so dass genug Material für das weitere Vorgehen zur Verfügung stand. Beim abschließenden Zyklus wurde die Temperatur für zusätzliche drei Minuten auf 72°C gehalten, dann auf 12°C abgekühlt und die Probe anschließend bei -20°C gelagert.

3. Material und Methoden

Tabelle 10: Material für die konventionelle PCR

Reagenzien	Volumen (μl)	Hersteller
Genomische DNA (5-10ng/ μl)	1,000	
Primer-Mix (jeweils 500nM)	1,000	Qiagen
Hotstar Taq (5U/ μl)	0,100	Qiagen
dNTP-Mix (25nM)	0,100	Qiagen
PCR-Puffer mit MgCl_2	0,625	Qiagen
MgCl_2 (25nM)	0,325	Qiagen
Autoklaviertes H_2O	1,850	Purelab, ultra, ELGA

Die übrigen in der PCR nicht eingebauten dNTPs mussten dephosphoryliert werden, weil sie eine mögliche Störgröße für die spätere iPLEX-Reaktion darstellten. Dafür sorgte ein SAP-Mix. Das enthaltene Enzym SAP (*Shrimp alkaline phosphatase*) ist in der Lage dNTPs zu inaktivieren. Nach Zugabe von 2 μl SAP-Mix (Tabelle 11) zu jeder PCR-Reaktion wurde die Lösung für 30 Minuten bei 37°C inkubiert, das Enzym anschließend für fünf Minuten bei 85°C inaktiviert und die Lösung auf 4°C abgekühlt.

Tabelle 11: SAP-Mix

Reagenzien	Volumen (μl)	Hersteller
SAP-Enzym (1U/ μl)	0,30	Sequenom
10x SAP-Puffer	0,17	Sequenom
Autoklaviertes H_2O	1,53	Sequenom

iPLEX/Extensionsreaktion

Die Extensionsreaktion ermöglicht die Detektion von Einzelnukleotidpolymorphismen nach dem Prinzip der Single-Nucleotide Primer Extension. Es handelt sich um eine modifizierte Form der PCR. Für die beiden SNPs rs4964762 und rs2070586 des DAO-Gens wurden spezifische Extensionsprimer entworfen und chemisch synthetisiert (Tabelle 12). Deren Bindung unmittelbar vor den zu untersuchenden SNPs an das PCR-Produkt war dabei entscheidend. Eine hitzestabile DNA-Polymerase verlängerte das Primernukleotid komplementär zur Zielsequenz. Unter Verwendung einer definierten Terminationsmischung

3. Material und Methoden

aus Didesoxytriphosphaten (ddNTPs) wurde jeder Primer um genau eine Base verlängert. Die Terminationsnukleotide waren dabei massenmodifiziert, um die Unterscheidbarkeit in der späteren massenspektrometrischen Untersuchung zu gewährleisten. So entstanden DNA-Fragmente unterschiedlicher Molekülmasse, abhängig von der vorliegenden Variante des SNPs. Der Extensionscocktail (iPLEX-Cocktail) wurde hergestellt und in jedes *well* pipettiert. Dabei waren neben der Primer-Mischung, der Terminationsmischung und dem iPLEX-Enzym auch autoklaviertes Wasser und Puffer enthalten (Tabelle 13). Der Thermocycler (Gene Amp, PCR System 9700, Firma Applied Biosystems) lief zur Extensionsreaktion auf einem zweistufigen Programm. Eine initiale Erhitzung von 94°C wurde für 30 Sekunden gehalten und der Thermocycler führte 40 Mal eine äußere Schleife durch, die wiederum aus fünf inneren Schleifen bestand. Nach einer fünfsekündigen Erhitzung auf 94°C zur Denaturierung schlossen sich fünfmal die Schritte Annealing und Extension (innere Schleife) an. Zum Annealing, also zur Primeranlagerung, wurde für fünf Sekunden eine Temperatur von 52°C eingestellt, zur nachfolgenden Extension eine Temperatur von 80°C für ebenfalls fünf Sekunden. Dann fand wieder eine Denaturierung für fünf Sekunden bei 94°C statt, bevor fünfmalig Annealing und Extension folgten. Nach insgesamt 200 Extensionszyklen (40 Mal äußere Schleife aus jeweils fünf inneren Schleifen) wurde eine finale Extension für drei Minuten bei 72°C durchgeführt und die Lösung abschließend auf 4°C abgekühlt (Abbildung 16).

Tabelle 12: Primer für die beiden Polymorphismen

SNP	Primer 1	Primer 2	Extend Primer	Fragmentlänge
rs4964762	5'-ACGTTGGAT GGGGTACTCAGT CACTACAC-3'	5'-ACGTTGGAT GACAGGACTTT GAAGCAC-3'	5'-cctcCCTT CTCTGGCTC TCAAT-3'	124 bp
rs2070586	5'-ACGTTGGATGT ATTTGTGCCCAGA AGAGCC-3'	5'ACGTTGGATG TTAAGAATGTC CCGCTGTCC-3'	5'-tAGTTGC CAGGAGCG AGGTCTGC-3'	139 bp

3. Material und Methoden

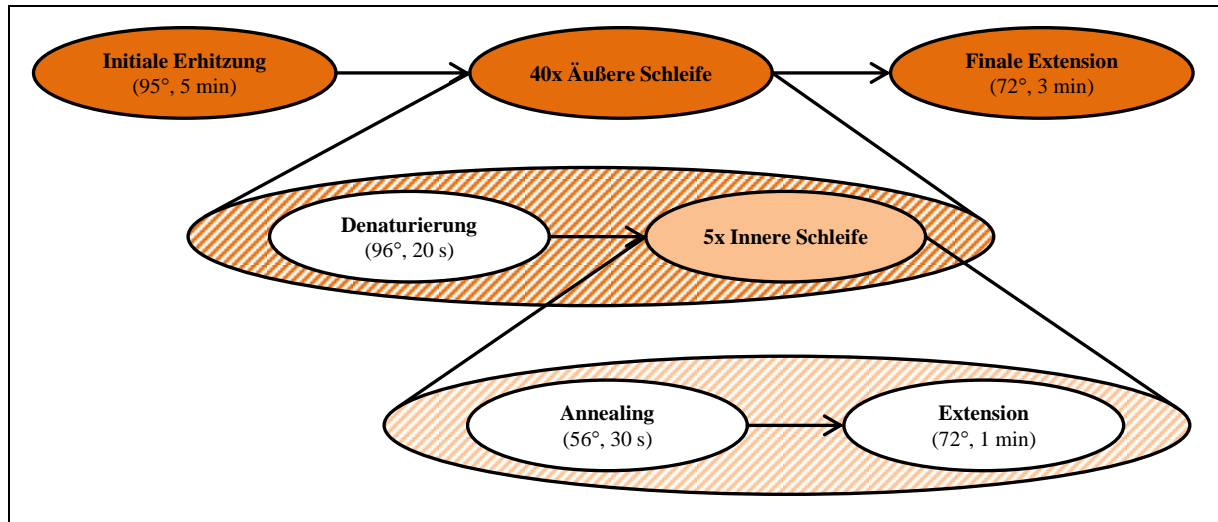


Abbildung 16: Ablauf des Thermocycler-Programms aus 40 äußeren und 5 inneren Schleifen

Tabelle 13: Materialien zur Extensionsreaktion

Reagenzien	Volumen (μl)	Hersteller
Primer-Mix (7 μM ; 14 μM)	0,800	Sequenom
iPLEX-Enzym	0,041	Sequenom
iPLEX-Abbruchmix	0,200	Sequenom
iPLEX-Puffer (10x)	0,200	Sequenom
Autoklaviertes H ₂ O	0,755	Sequenom

Nach der Extensionsreaktion schloss sich ein Reinigungsschritt an, um die Lösung zu entsalzen. Dabei wurden 6mg eines Ionenaustauscharzes der Firma Sequenom (Spectroclean) und *dimple plates* verwendet. Kationen wie Alkali- und Erdalkalitionen, welche eine hohe Affinität zu Nukleinsäuren besitzen und in der Lage wären, die spätere massenspektrometrische Analyse zu stören, wurden damit entfernt.

Massenspektrometrie

Die Massenspektrometrie erfolgte mit dem Mass ARRAY MALDI-TOF-System der Firma Sequenom. Durch die Massenanalyse der Extensionsprodukte ließ sich eindeutig die vorliegende Variante der SNPs bestimmen. Der MassARRAY Point Nanodispenser der Firma Sequenom brachte 15nl jeder hergestellten und entsalzten Probe auf einen 384-Element-Siliziumchip auf. Dieser war mit der organischen Säure 3-Hydroxypicolinsäure (3-HPS-

3. Material und Methoden

Matrix) beschichtet, um das Auskristallisieren der DNA zu verhindern. Der Kalibrierung des Analysesystems diente das Auftragen von Oligonukleotiden bekannter Masse. Anschließend wurde der Chip durch eine Vakuumschleuse in das Massenspektrometer eingeführt (Autoflex MALDI-TOF, Sequenom).

Ein N₂-Laser sendete einen intensiven Laserimpuls (Wellenlänge von 337nm) für wenige Nanosekunden im Hochvakuum (ca. 10⁻⁸-10⁻¹⁰mbar), der sich nach Absorption durch die Matrix auf die Probenmoleküle übertrug. Das ermöglichte den Übergang der Teilchen in die Gasform und ihre gleichzeitige Ionisation. Durch das Anlegen von Beschleunigungsspannung wurden die Teilchen im elektrischen Feld aufgetrennt. Je nach Massen- und Ladungsverhältnis ließen sich unterschiedliche Geschwindigkeiten erzielen. Ionen mit hohen Ladungs- und Massenwerten sind dabei langsamer als Ionen mit geringen Ladungs- und Massenwerten. Ein Detektor registrierte die auftreffenden Teilchen und leitete die Daten an einen Analysator weiter (Typer Analyzer 3.3.0. Software, Sequenom). Mit der Zeitmessung zwischen dem Startsignal durch den Laserimpuls und dem Auftreffen der Ionen auf dem Detektor konnte der Computer die Flugdauer errechnen. Anhand dieser Zeitspanne ließen sich den DNA-Fragmenten aus der Extensionsreaktion genaue Massen zuordnen. Somit konnte der spezifische Genotyp des SNPs bestimmt werden. Nicht eindeutige Genotypen im Massenspektrometer wurden individuell überprüft und mehrdeutige Genotypen verworfen.

3.4. Statistische Auswertung

Zur statistischen Analyse der Daten kam die SPSS 14.0 (*Statistical Package for Social Sciences*, Ver. 14.0 Inc, Cicago 2005) Software zur Verwendung.

Zur Unterscheidung zwischen den beiden Studiengruppen diente die ANOVA (*analysis of variance*) für die Altersverteilung und der Chi-Quadrat-Test (χ^2 -Test) für Differenzen hinsichtlich der Geschlechtsverteilung.

Die Genotypenverteilung wurde auf das Vorliegen des Hardy-Weinberg-Gleichgewichts getestet.

Besonderes Augenmerk lag auf Unterschieden in der Verteilung von Allelen und Genotypen zwischen Patienten und Kontrollprobanden. Dazu fand der zweiseitige χ^2 -Test Anwendung.

3. Material und Methoden

Da auch andere Faktoren wie Geschlecht, Schulbildung und Erkrankung Einfluss auf die Leistung im Gedächtnistest haben, waren Varianzanalysen durch MANOVA (*multivariate analysis of variance*) notwendig. Dabei definierten sich die Bereiche Allelverteilung und Genotyp als abhängige Variablen, während Alter, Geschlecht, Schulbildung und Erkrankungsstatus als Covariablen in die Berechnung eingingen.

Das Signifikanzniveau aller erhobenen Daten wurde auf einen p-Wert von $< 0,05$ festgelegt.

Ein p-Wert von $< 0,1$ als wurde als Trend zur Signifikanz gewertet.

4. Ergebnisse

Zur Untersuchung der beiden Polymorphismen rs4964762 und rs2070586 des DAO-Gens (Abbildung 17) nahmen die Probanden an der Genotypisierung mittels MALDI-TOF-MS und der Gedächtnistestung durch die WMS-R teil. Dabei wurde in einer Fall-Kontroll-Assoziationsstudie einerseits auf Unterschiede der Allel- und Genotypenverteilung zwischen schizophrenen Patienten und Kontrollteilnehmern getestet.

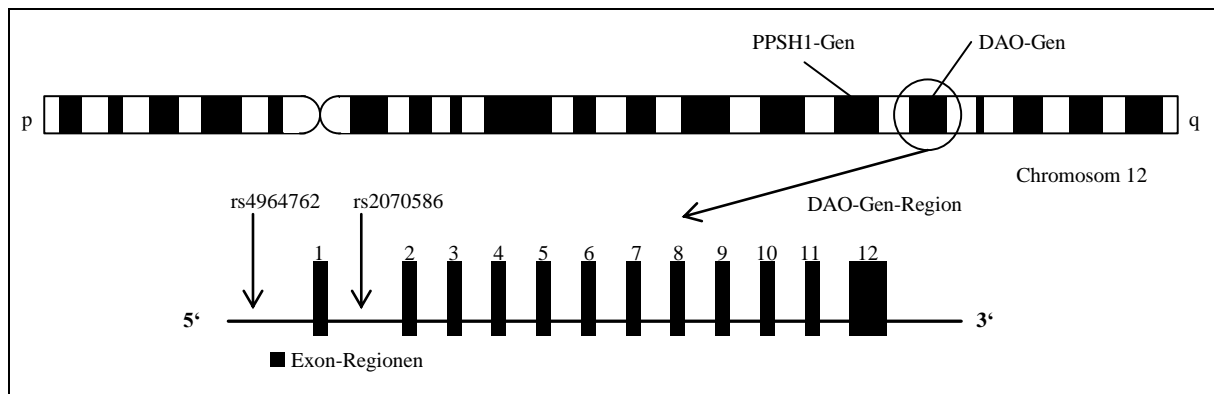


Abbildung 17: Lage des Gens auf Chromosom 12 und Lokalisation der untersuchten SNPs (modifiziert nach NCBI 2012c)

Außerdem erfolgte eine Analyse der WMS-R-Ergebnisse, also der Gedächtnisleistung, hinsichtlich einer möglichen Korrelation mit einem bestimmten Allel- oder Genotypen.

Insgesamt war dabei die Gruppe der gesunden Kontrollprobanden signifikant älter ($F = 36,84$; $df = 1$; $p < 0,0001$) und enthielt signifikant mehr Frauen als die Gruppe der schizophrenen Patienten ($\chi^2 = 8,245$; $OR = 0,549$ ($CI = 0,364-0,829$); $df = 1$; $p = 0,004$).

Abweichungen von der Anzahl der Teilnehmer bei der Untersuchung der Assoziations- und Endophänotypenstudie kommen dadurch zustande, dass Teilnehmer zum Teil nicht erfolgreich durch die WMS-R getestet oder genotypisiert werden konnten.

4.1. Fall-Kontroll-Assoziationsstudie

Die beiden Polymorphismen rs4964762 und rs2070586 des DAO-Gens wurden zuerst in einer Fall-Kontroll-Studie auf eine mögliche Assoziation mit der Schizophrenie untersucht. Dazu fand die Ermittlung und Analyse der Allel- und Genotypenverteilung der beiden SNPs in der Fall- und Kontroll-Studie statt. Hinsichtlich der Allelverteilung wurden zum einen die Gesamallelverteilung (A gegen G im Polymorphismus rs4964762 bzw. A und T im Polymorphismus rs2070586) und andererseits Träger eines Allels gegenüber den homozygoten Trägern des anderen Allels verglichen.

4.1.1. Analyse des Polymorphismus rs4964762

4.1.1.1. Genotypenverteilung

Zuerst wurde die Assoziation der Genotypen des SNP rs4964762 mit der Schizophrenie untersucht. Die Verteilung der Genotypen lag dabei im Hardy-Weinberg-Equilibrium ($F = 0,0146$; $df = 1$; $p = 0,761$).

Sie zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten- und Kontrollkollektiv ($\chi^2 = 0,413$; $df = 2$; $p = 0,814$). Bei Patienten und Kontrollprobanden lag der Genotyp AT mit insgesamt 48,4 % am häufigsten vor, der Genotyp AA mit 15,0% am seltensten (Tabelle 14).

Tabelle 14: Genotypenverteilung von rs4964762 im Patienten- und Kontrollkollektiv

	Genotyp			Gesamt N
	AA N (%)	AT N (%)	TT N (%)	
Patienten	22 (16,5%)	62 (46,6%)	49 (36,8%)	133
Kontrollen	43 (14,4%)	147 (49,2%)	109 (36,5%)	299
Gesamt	65 (15,0%)	209 (48,4%)	158 (36,6%)	432

4. Ergebnisse

4.1.1.2. Allelverteilung

Gesamtallelverteilung

Die Assoziation der möglichen Allelausprägungen A und T des Polymorphismus rs4964762 mit der Schizophrenie wurde anschließend untersucht.

Die Allele A und T zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen dem Kontroll- und dem Patientenkollektiv ($\chi^2 = 0,061$; OR = 0,964 (CI = 0,717-1,295); df = 1; p = 0,805). Das T-Allel lag sowohl bei den Patienten (60,2%) als auch bei den Kontrollprobanden (61,0%) häufiger vor als das A-Allel (Tabelle 15).

Tabelle 15: Allelverteilung von rs4964762 im Patienten- und Kontrollkollektiv

	Allel A N (%)	Allel T N (%)	Gesamt N
Patienten	106 (39,8%)	160 (60,2%)	266
Kontrollen	233 (39,0%)	365 (61,0%)	598
Gesamt	339 (39,2%)	525 (60,8%)	864

A-Allel-Träger im Polymorphismus

Ein Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von Adenin im Polymorphismus rs4964762 und der Schizophrenie wurde anschließend überprüft. Dazu diente der Vergleich der Gruppe von Homozygoten für Thymin (TT) mit A-Allel-Trägern (AA, AT).

Dabei zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Fall- und Kontrollgruppe ($\chi^2 = 0,006$; OR = 1,017 (CI = 0,666-1,553); df = 1; p = 0,939). Wie der Tabelle 16 zu entnehmen ist, waren die A-Allel-Träger in beiden Gruppen mit 63,4% häufiger vertreten als Homozygote T-Träger.

4. Ergebnisse

Tabelle 16: Frequenz der A-Allel-Träger von rs4964762 im Patienten- und Kontrollkollektiv

	A-Träger (AA, AT) N (%)	Homotygoten für T N (%)	Gesamt N
Patienten	84 (63,2%)	49 (36,8%)	133
Kontrollen	190 (63,5%)	109 (36,5%)	299
Gesamt	274 (63,4%)	158 (36,6%)	432

T-Allel-Träger im Polymorphismus

Der Vergleich der Gruppe von T-Allel-Trägern (TT, AT) mit der Gruppe von Homozygoten für Adenin (AA) zeigte keinen signifikanten Unterschied ($\chi^2 = 0,336$; OR = 0,847 (CI = 0,484-1,484); df = 1; p = 0,562). Träger des Thymins (TT, AT) ließen sich insgesamt bei Patienten und Kontrollprobanden, mit einem Anteil von 85,0%, häufiger feststellen als homozygote A-Träger (Tabelle 17).

Tabelle 17: Frequenz der T-Allel Träger von rs4964762 im Patienten- und Kontrollkollektiv

	T-Träger (TT, AT) N (%)	Homozygote für A N (%)	Gesamt N
Patienten	111 (83,5%)	22 (16,5%)	133
Kontrollen	256 (85,6%)	43 (14,4%)	299
Gesamt	367 (85,0%)	65 (15,0%)	432

4. Ergebnisse

4.1.2. Analyse des Polymorphismus rs2070586

4.1.2.1. Genotypenverteilung

Für den Polymorphismus rs2070586 wurde zuerst die Assoziation der Genotypen des SNP rs2070586 mit der Schizophrenie untersucht. Die Verteilung der Genotypen AA, AG und GG lag im Hardy-Weinberg-Equilibrium ($F = 0,067$; $df = 1$; $p = 0,159$).

Sie zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten- und Kontrollkollektiv ($\chi^2 = 3,267$; $df = 2$; $p = 0,195$). Bei Patienten und Kontrollprobanden lag der Genotyp GG mit insgesamt 71,8% am häufigsten vor, der Genotyp AA mit 1,3% deutlich am seltensten (Tabelle 18).

Tabelle 18: Genotypenverteilung von rs2070586 im Patienten- und Kontrollkollektiv

	Genotyp			Gesamt N
	AA N (%)	AG N (%)	GG N (%)	
Patienten	0 (0%)	34 (24,8%)	103 (75,2%)	137
Kontrollen	6 (1,9%)	86 (27,7%)	218 (70,3%)	310
Gesamt	6 (1,3%)	120 (26,8%)	321 (71,8%)	447

4.1.2.2. Allelverteilung

Gesamtallelverteilung

Zudem erfolgte die Untersuchung auf eine Assoziation zwischen den möglichen Allelausprägungen A und G des Polymorphismus rs2070586 und der Schizophrenie.

Die Allele A und G zeigten jeweils keine signifikanten Unterschiede zwischen dem Kontroll- und dem Patientenkollektiv ($\chi^2 = 1,743$; $OR = 1,325$ ($CI = 0,872-2,015$); $df = 1$; $p = 0,187$). G lag bei den Patienten (87,6%) und den Kontrollprobanden (84,2%) häufiger vor als A. Die genaue Allelverteilung ist der Tabelle 19 zu entnehmen.

4. Ergebnisse

Tabelle 19: Allelverteilung von rs2070586 im Patienten- und Kontrollkollektiv

	Allel A N (%)	Allel G N (%)	Gesamt N
Patienten	34 (12,4%)	240 (87,6%)	274
Kontrollen	98 (15,8%)	522 (84,2%)	620
Gesamt	132 (14,8%)	762 (85,2%)	894

A-Allel-Träger im Polymorphismus

Die Überprüfung einer Assoziation der Schizophrenie mit der Trägerschaft von Adenin im Polymorphismus rs2070586 folgte im nächsten Schritt. Dazu wurde die Gruppe von Homozygoten für Guanin (GG) mit A-Trägern (AA, AG) im Polymorphismus rs2070586 verglichen.

Die Verteilung zeigte keine signifikante Differenz zwischen Patienten und Kontrollprobanden ($\chi^2 = 1,109$; OR = 276 (CI = 0,809-2,021); df = 1; p = 0,292). Wie in der Tabelle 20 dargestellt, waren die A-Träger mit 28,2% seltener vorhanden als homozygote G-Träger mit 71,8%.

Tabelle 20: Frequenz der A-Allel-Träger von rs2070586 im Patienten- und Kontrollkollektiv

	A-Träger (AA, AG) N (%)	Homozygote für G N (%)	Gesamt N
Patienten	34 (24,8%)	103 (75,2%)	137
Kontrollen	92 (29,7%)	218 (70,3%)	310
Gesamt	126 (28,2%)	321 (71,8%)	447

4. Ergebnisse

G-Allel-Träger im Polymorphismus

Bei Trägern des Guanins im Polymorphismus rs2070586 wurde wie bei den A-Trägern verfahren. Der Untersuchung einer Assoziation mit der Schizophrenie diente der Vergleich der Gruppe von G-Trägern (GG, AG) mit der Gruppe von Homozygoten für das Adenin (AA).

Die Verteilung zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollprobanden ($\chi^2 = 2,688$; OR = 0,981 (0,965-0,996); df = 1; p = 0,101). Die homozygoten Adenin-Träger waren insgesamt, mit einem Anteil von 1,30%, deutlich seltener als G-Träger, wie auch in Tabelle 21 verdeutlicht.

Tabelle 21: Frequenz der G-Allel-Träger von rs2070586 im Patienten- und Kontrollkollektiv

	G-Träger (GG, AG) N (%)	Homozygote für A N (%)	Gesamt N
Patienten	137 (100%)	0 (0%)	137
Kontrollen	304 (98,1%)	6 (1,9%)	310
Gesamt	441 (98,7%)	6 (1,3%)	447

4.2. Endophänotypenstudie

Die Studiengruppe durchlief neben der Genotypisierung eine Testung der Gedächtnisleistung durch die WMS-R. Ein möglicher Einfluss der Allel- und Genotypenverteilung der beiden SNPs rs4964762 und rs2070586 auf diesen möglichen Endophänotypen der Schizophrenie wurde analysiert. Dabei waren die Bereiche Aufmerksamkeit/Konzentration (Untertests „Mentale Kontrolle“, „Zahlenspanne“ und „Blockspanne“ der WMS-R), (unmittelbares) verbales Gedächtnis (Untertests „Logisches Gedächtnis I“ und „Verbale Paarererkennung I“ der WMS-R), verzögertes verbales Gedächtnis (Untertests „Logisches Gedächtnis II“ und „Verbale Paarererkennung II“ der WMS-R), (unmittelbares) visuelles Gedächtnis (Untertests „Figurales Gedächtnis“, „Visuelle Paarererkennung I“ und „Visuelle Wiedergabe I“ der WMS-R) und verzögertes visuelles Gedächtnis (Untertests „Visuelle Paarererkennung II“ und „Visuelle Wiedergabe II“ der WMS-R) zu berücksichtigen.

Die Ergebnisse dieser Kategorien wurden für beide SNPs jeweils hinsichtlich der Allel- und Genotypenverteilung verglichen, wobei sich die Genotypenverteilung jeweils im Hardy-Weinberg-Equilibrium befand.

4.2.1 Analyse des Polymorphismus rs4964762

4.2.1.1. Einfluss des Genotyps auf die Gedächtnisleistung

Die Kategorien Aufmerksamkeit/Konzentration, verbales Gedächtnis, visuelles Gedächtnis, verzögerte verbale Wiedergabe (verbale Wiedergabe II) und verzögerte visuelle Wiedergabe (visuelle Wiedergabe II) wurden in der WMS-R für alle Probanden bestimmt und anschließend bezüglich den vorliegenden Genotypen ausgewertet. Tabelle 22 fasst diese Ergebnisse zusammen.

4. Ergebnisse

Tabelle 22: Ergebnisse der WMS-R-Kategorien für die unterschiedlichen Genotypen im Polymorphismus rs4964762

	Genotyp			Gesamt	F	p
	Genotyp AA MW (SD)	Genotyp AT MW (SD)	Genotyp TT MW (SD)			
Aufmerksamkeit/ Konzentration	71,67 (12,510)	67,62 (12,710)	69,51 (11,288)	68,94 (12,228)	6,160	0,002 *
Verbales Gedächtnis	80,48 (16,571)	78,54 (17,682)	78,78 (16,076)	78,93 (16,907)	1,454	0,235
Visuelles Gedächtnis	55,89 (8,266)	54,62 (9,052)	55,78 (8,060)	55,25 (8,578)	2,520	0,082 (*)
Verbale Wiedergabe II	24,08 (4,349)	23,43 (4,978)	23,53 (4,367)	23,57 (4,660)	1,552	0,213
Visuelle Wiedergabe II	21,16 (3,612)	20,84 (4,298)	21,50 (3,560)	21,13 (3,938)	2,453	0,087 (*)

Signifikante Ergebnisse mit *, Ergebnisse mit Trend mit (*) gekennzeichnet

Der Genotyp zeigte in den Kategorien verbales Gedächtnis und verzögerte verbale Wiedergabe keine signifikante Assoziation.

Ein Trend ließ sich in den Bereichen visuelles Gedächtnis ($F = 2,520$; $df = 2/400$; $p = 0,082$) und verzögerte visuelle Wiedergabe ($F = 2,453$; $df = 2/400$; $p = 0,87$) nachweisen, bei denen der Genotyp AT gegenüber Homozygoten für A und T schlechter abschnitt.

In der Kategorie Aufmerksamkeit/Konzentration stellte sich ein signifikanter Zusammenhang mit dem Genotyp dar ($F = 6,160$; $df = 2/400$; $p = 0,002$).

Die Abbildungen 18-20 verdeutlichen, dass Träger des Genotyps AT gegenüber Homozygoten für das A- und T-Allel in diesen Bereichen die schlechtesten Ergebnisse erzielten.

4. Ergebnisse

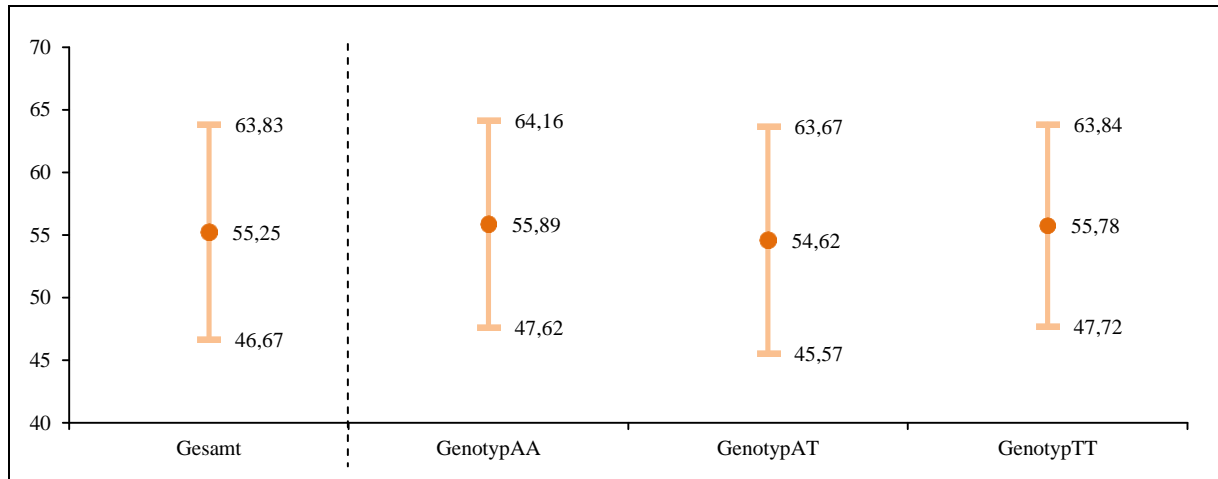


Abbildung 18: Ergebnisse der Kategorie visuelles Gedächtnis in der WMS-R für die unterschiedlichen Genotypen im SNP rs4964762

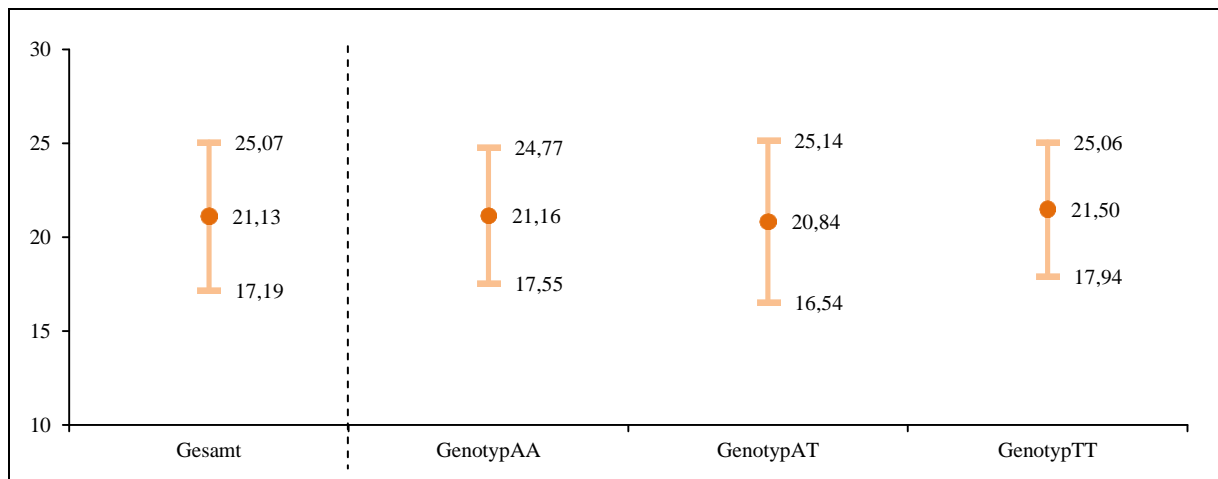


Abbildung 19: Ergebnisse der Kategorie verzögerte visuelle Wiedergabe in der WMS-R für die unterschiedlichen Genotypen im SNP rs4964762

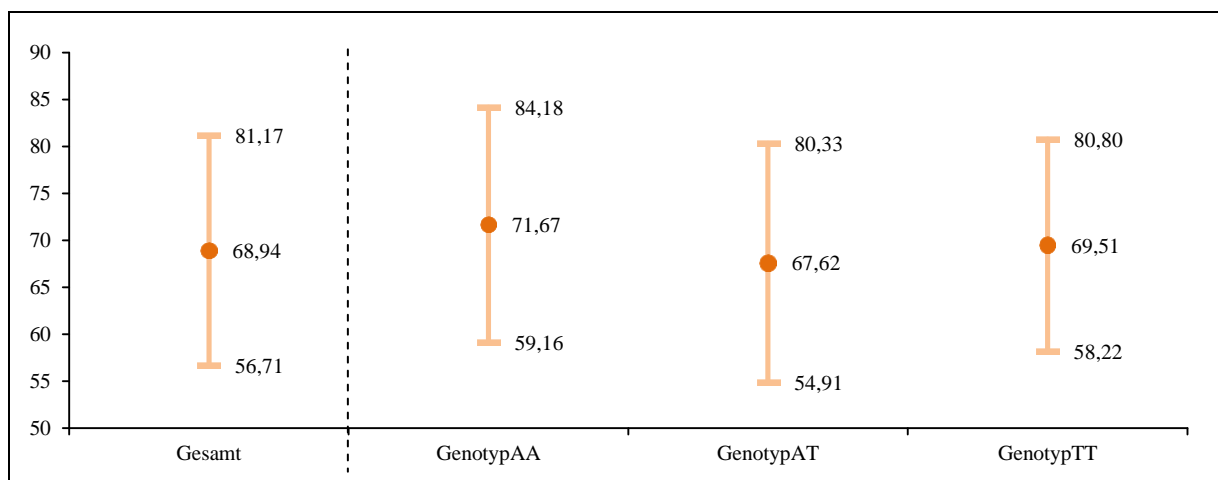


Abbildung 20: Ergebnisse der Kategorie Aufmerksamkeit/Konzentration in der WMS-R für die unterschiedlichen Genotypen im SNP rs4964762

4. Ergebnisse

4.2.1.2. Einfluss der Allele auf die Gedächtnisleistung

Gesamtallele des Polymorphismus

Die erfasste Gedächtnisleistung in den WMS-R-Kategorien Aufmerksamkeit/Konzentration, verbales Gedächtnis, visuelles Gedächtnis, verzögerte verbale Wiedergabe und verzögerte visuelle Wiedergabe wurde mit den vorliegenden Allelen der Probanden verglichen. Dies ist in Tabelle 23 dargestellt.

Tabelle 23: Ergebnisse der WMS-R-Kategorien für Probanden mit Allel A bzw. T im Polymorphismus rs4964762

	Allele		Gesamt MW (SD)	F	p
	Allel A MW (SD)	Allel T MW (SD)			
Aufmerksamkeit/ Konzentration	69,22 (12,748)	68,77 (11,878)	68,94 (12,221)	0,053	0,818
Verbales Gedächtnis	79,30 (17,229)	78,68 (16,691)	78,93 (16,897)	1,101	0,294
Visuelles Gedächtnis	55,12 (8,748)	55,33 (8,465)	55,25 (8,572)	0,030	0,862
Verzögerte verbale Wiedergabe	23,69 (4,738)	23,49 (4,607)	23,57 (4,657)	1,506	0,220
Verzögerte visuelle Wiedergabe	20,97 (4,034)	21,24 (3,872)	21,13 (3,936)	1,738	0,188

In keinem untersuchten Gedächtnisbereich zeigte sich ein signifikanter Effekt des Allels. Ermittelt wurden hierbei jeweils die Mittelwerte und die Standardabweichungen der Leistungsbereiche.

A-Allel-Träger im Polymorphismus

Die anschließende Analyse von WMS-R-Ergebnissen der A-Allel-Träger (AA, AT) und homozygoten Probanden für das T-Allel im SNP rs4964762 ist in Tabelle 24 dargestellt.

4. Ergebnisse

Tabelle 24: Ergebnisse der WMS-R-Kategorien hinsichtlich des Vorhandenseins von Adenin im Polymorphismus rs4964762

	A-Träger (AA, AT) MW (SD)	Homozygote für T MW (SD)	Gesamt MW (SD)	F	p
Aufmerksamkeit/ Konzentration	68,61 (12,757)	69,51 (11,288)	68,94 (12,228)	3,424	0,065 (*)
Verbales Gedächtnis	79,02 (17,405)	78,78 (16,076)	78,93 (16,907)	0,029	0,866
Visuelles Gedächtnis	54,93 (8,867)	55,78 (8,060)	55,25 (8,578)	1,391	0,239
Verzögerte verbale Wiedergabe	23,59 (4,831)	23,53 (4,367)	23,57 (4,660)	0,200	0,655
Verzögerte visuelle Wiedergabe	20,92 (4,136)	21,50 (3,560)	21,13 (3,938)	4,264	0,040 *

Signifikante Ergebnisse mit *, Ergebnisse mit Trend mit (*) gekennzeichnet

In den Bereichen verbales und visuelles Gedächtnis sowie verzögerte verbale Wiedergabe ergab sich kein signifikanter Hinweis auf eine Assoziation mit der A-Trägerschaft.

Für die Kategorie Aufmerksamkeit/Konzentration ($F = 3,424$; $df = 1/404$; $p = 0,065$) ließ sich ein Trend und für die verzögerte visuelle Wiedergabe ($F = 4,264$; $df = 1/404$; $p = 0,040$) eine signifikante Assoziation feststellen. Träger des A-Allels schnitten dabei jeweils schlechter ab als homozygote Träger des T-Allels. Dies ist auch in Abbildung 21 und 22 veranschaulicht.

4. Ergebnisse

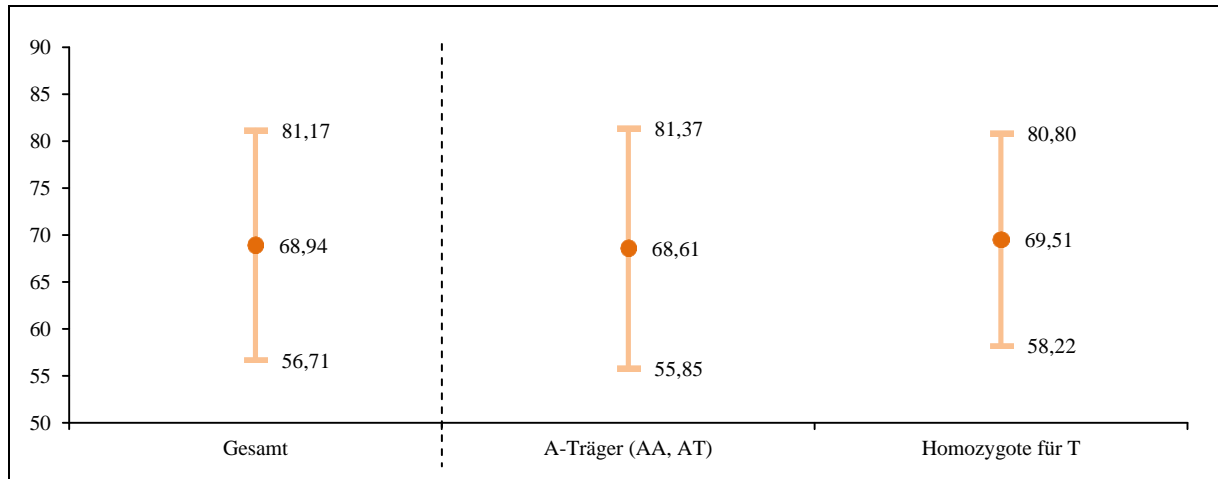


Abbildung 21: Ergebnisse der Kategorie Aufmerksamkeit/Konzentration in der WMS-R, assoziiert mit dem Vorhandensein des A-Allels im SNP rs4964762

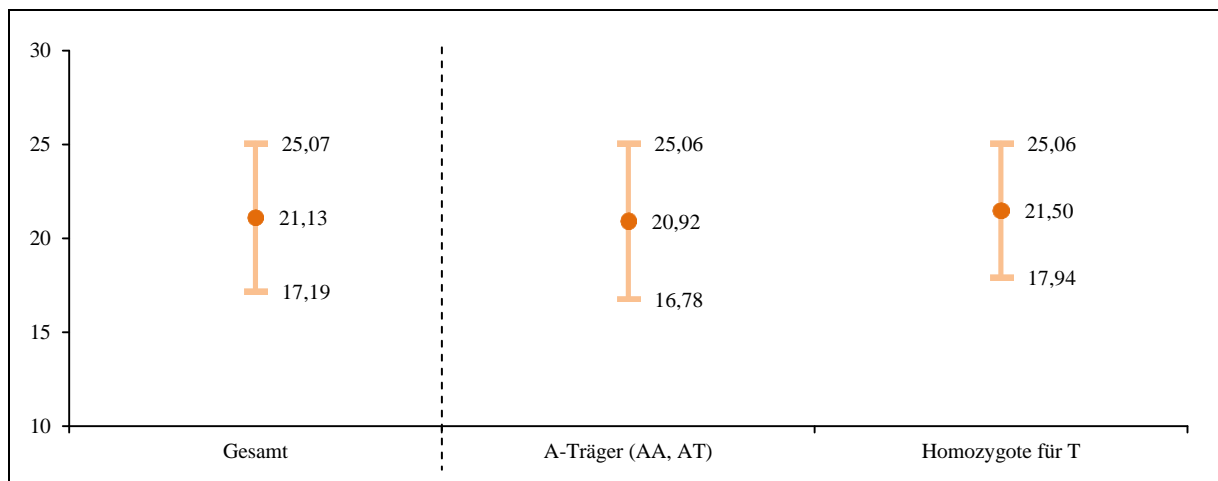


Abbildung 22: Ergebnisse der Kategorie visuelle Wiedergabe in der WMS-R, assoziiert mit dem Vorhandensein des A-Allels im SNP rs4964762

T-Allel-Träger im Polymorphismus

Umgekehrt wurden die Ergebnisse der T-Träger (TT, AT) denen der Homozygoten für das Adenin (AA) gegenübergestellt. So ließ sich der evtl. vorhandene Effekt des Thymins im vorliegenden Polymorphismus auf das Gedächtnis überprüfen. Die genauen Daten sind der Tabelle 25 zu entnehmen.

4. Ergebnisse

Tabelle 25: Ergebnisse der WMS-R-Kategorien hinsichtlich des Vorhandenseins von Thymin im Polymorphismus rs4964762

	T-Träger (TT, AT) MW (SD)	Homozygote für A MW (SD)	Gesamt MW (SD)	F	p
Aufmerksamkeit/ Konzentration	68,45 (12,128)	71,67 (12,510)	68,94 (12,228)	4,931	0,027 *
Verbales Gedächtnis	78,64 (16,975)	80,48 (16,571)	78,93 (16,907)	2,658	0,104
Visuelles Gedächtnis	55,13 (8,640)	55,89 (8,266)	55,25 (8,578)	2,293	0,131
Verzögerte verbale Wiedergabe	23,48 (4,714)	24,08 (4,349)	23,57 (4,660)	2,949	0,087 (*)
Verzögerte visuelle Wiedergabe	21,13 (4,000)	21,16 (3,612)	21,13 (3,938)	0,097	0,755

Signifikante Ergebnisse mit *, Ergebnisse mit Trend mit (*) gekennzeichnet

In den Kategorien verbales Gedächtnis, visuelles Gedächtnis und verzögerte visuelle Wiedergabe zeigte sich keine signifikante Korrelation.

Bei der verzögerten verbalen Wiedergabe ließ sich ein Trend für ein schlechteres Ergebnis von T-Trägern gegenüber Homozygoten für das Adenin feststellen ($F = 2,949$; $df = 1/404$; $p = 0,087$).

In der Kategorie Aufmerksamkeit/Konzentration der WMS-R war ein signifikant schlechteres Abschneiden von Trägern des Thymins im Polymorphismus (TT, AT) gegenüber den A-Homozygoten zu erkennen ($F = 4,931$; $df = 1/404$; $p = 0,027$).

Die Abbildungen 23 und 24 stellen dar, dass Homozygote für das Adenin (AA) im Polymorphismus rs4964762 bessere Ergebnisse in den Kategorien verzögerte verbale Wiedergabe und Aufmerksamkeit/Konzentration erzielten als Träger des Thymins (TT, AT).

4. Ergebnisse

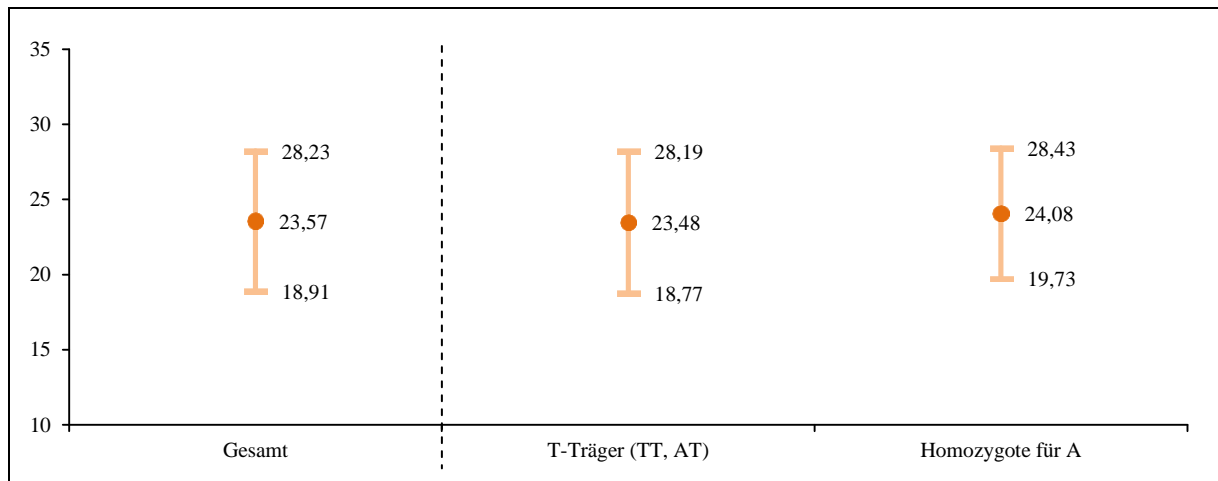


Abbildung 23: Ergebnisse der Kategorie verzögerte verbale Wiedergabe in der WMS-R, assoziiert mit dem Vorhandensein des T-Allels im SNP rs4964762

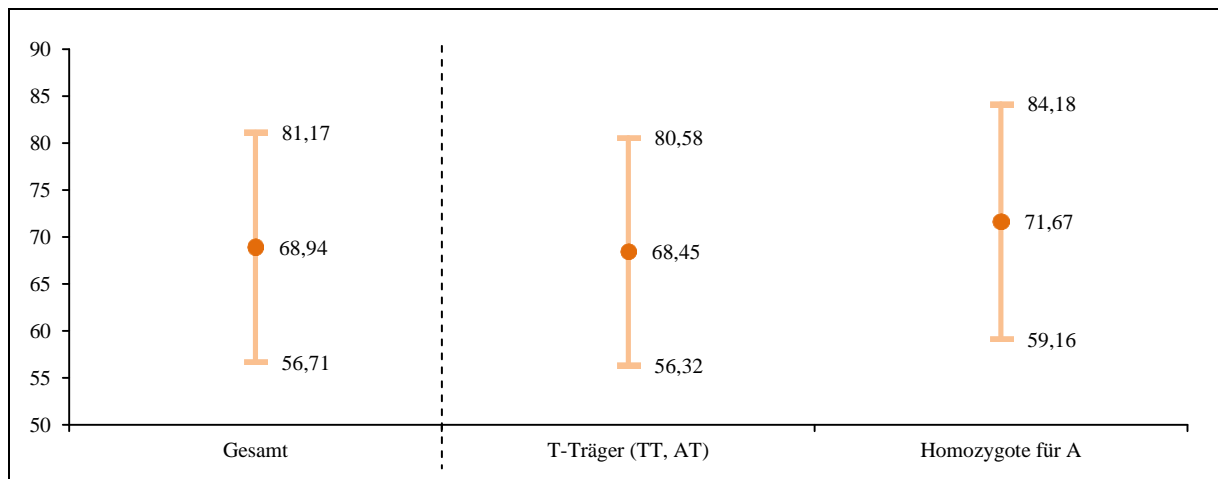


Abbildung 24: Ergebnisse der Kategorie Aufmerksamkeit/Konzentration in der WMS-R, assoziiert mit dem Vorhandensein des T-Allels im SNP rs4964762

4.2.2. Analyse des Polymorphismus rs2070586

4.2.2.1. Einfluss des Genotyps auf die Gedächtnisleistung

Abschließend wurde die Assoziation des Genotypen des Polymorphismus rs2070586 mit der Gedächtnisleistung in der WMS-R untersucht. Wie in Tabelle 26 dargestellt, zeigte sich keine signifikante Assoziation des SNPs mit den Ergebnissen in der WMS-R.

4. Ergebnisse

Tabelle 26: Ergebnisse der WMS-R-Kategorien für die unterschiedlichen Genotypen im Polymorphismus rs2070586

	Genotyp			Gesamt	F	p
	Genotyp AA MW (SD)	Genotyp AG MW (SD)	Genotyp GG MW (SD)			
Aufmerksamkeit/ Konzentration	77,20 (16,346)	69,03 (12,700)	68,77 (11,833)	68,94 (12,129)	1,155	0,316
Verbales Gedächtnis	92,40 (11,437)	78,57 (16,384)	79,30 (17,087)	79,25 (16,879)	1,020	0,362
Visuelles Gedächtnis	56,00 (8,155)	54,87 (8,992)	55,56 (8,265)	55,38 (8,453)	1,017	0,363
Verzögerte verbale Wiedergabe	27,50 (3,062)	23,19 (4,911)	23,74 (4,535)	23,63 (4,644)	1,900	0,151
Verzögerte visuelle Wiedergabe	22,00 (2,716)	21,29 (3,953)	21,16 (3,903)	21,21 (3,899)	0,015	0,985

4.2.2.2. Einfluss der Allele auf die Gedächtnisleistung

Gesamtallele des Polymorphismus

Beim Polymorphismus rs2070586 erfolgte zuerst die Untersuchung auf eine mögliche Assoziation der Allelausprägungen A und G mit der Gedächtnisleistung. Wie in Tabelle 27 mit Mittelwert und Standardabweichung verdeutlicht, zeigte sich kein signifikanter Effekt.

4. Ergebnisse

Tabelle 27: Ergebnisse der WMS-R-Kategorien für Probanden mit Allel A bzw. G im Polymorphismus rs2070586

	Allele		Gesamt	F	p
	Allel A MW (SD)	Allel G MW (SD)			
Aufmerksamkeit/ Konzentration	69,67 (13,051)	68,81 (11,959)	68,94 (12,122)	0,601	0,438
Verbales Gedächtnis	79,66 (16,414)	79,18 (16,956)	79,25 (16,869)	0,069	0,793
Visuelles Gedächtnis	54,96 (8,874)	55,45 (8,377)	55,38 (8,449)	1,793	0,181
Verzögerte verbale Wiedergabe	23,53 (4,915)	23,65 (4,595)	23,63 (4,641)	0,329	0,566
Verzögerte visuelle Wiedergabe	21,35 (3,859)	21,18 (3,906)	21,21 (3,897)	0,019	0,890

A-Allel-Träger im Polymorphismus

Die Überprüfung einer Assoziation der Gedächtnisleistung in der WMS-R und der Trägerschaft von Adenin im SNP rs2070586 folgte im nächsten Schritt. Dazu wurde die Gruppe von Homozygoten für Guanin mit A-Trägern (AA, AG) verglichen. Die erzielten Ergebnisse, die detailliert der Tabelle 28 zu entnehmen sind, ließen keinen signifikanten Zusammenhang erkennen.

4. Ergebnisse

Tabelle 28: Ergebnisse der WMS-R-Kategorien hinsichtlich des Vorhandenseins von Adenin im Polymorphismus rs2070586

	A-Träger (AA, AG) MW (SD)	Homozygote für G MW (SD)	Gesamt MW (SD)	F	p
Aufmerksamkeit/ Konzentration	69,36 (12,888)	68,77 (11,833)	68,94 (12,129)	0,361	0,549
Verbales Gedächtnis	79,14 (16,409)	79,30 (17,087)	79,25 (16,879)	0,000	0,995
Visuelles Gedächtnis	54,92 (8,931)	55,56 (8,265)	55,38 (8,453)	2,078	0,150
Verzögerte verbale Wiedergabe	23,36 (4,916)	23,73 (4,535)	23,63 (4,644)	0,886	0,347
Verzögerte visuelle Wiedergabe	21,32 (3,904)	21,16 (3,903)	21,21 (3,899)	0,031	0,860

G-Allel-Träger im Polymorphismus

Wie bei den A-Trägern wurden im nächsten Schritt die G-Träger (AG, GG) hinsichtlich ihrer Gedächtnisleistung untersucht und mit den A-Homozygoten verglichen. Die Kategorien Aufmerksamkeit/Konzentration, verbales Gedächtnis, visuelles Gedächtnis, verzögerte verbale Wiedergabe und verzögerte visuelle Wiedergabe differierten nicht signifikant zwischen den Gruppen. Dies ist in Tabelle 29 abgebildet.

4. Ergebnisse

Tabelle 29: Ergebnisse der WMS-R-Kategorien hinsichtlich des Vorhandenseins von Guanin im Polymorphismus rs2070586

	Homozygote für A MW (SD)	G-Träger (GG, AG) MW (SD)	Gesamt MW (SD)	F	p
Aufmerksamkeit/ Konzentration	77,20 (16,346)	68,84 (12,063)	68,94 (12,129)	2,053	0,153
Verbales Gedächtnis	92,40 (11,437)	79,10 (16,881)	79,25 (16,879)	1,783	0,182
Visuelles Gedächtnis	56,00 (8,155)	55,37 (8,466)	55,38 (8,453)	0,130	0,719
Verzögerte verbale Wiedergabe	27,50 (3,062)	23,59 (4,642)	23,63 (4,644)	2,163	0,142
Verzögerte visuelle Wiedergabe	22,00 (2,716)	21,20 (3,913)	21,21 (3,899)	0,005	0,943

5. Diskussion

5.1. Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse

Durch die pathophysiologische Bedeutung der DAO für die Langzeitpotenzierung und ihre mögliche Rolle für die Ätiologie der Schizophrenie gilt das DAO-Gen als Kandidatengen der Schizophrenie. Zum Nachweis eines möglichen Einflusses des DAO-Gens auf die Schizophrenie und auf die Gedächtnisleistung untersuchte diese Studie die beiden Polymorphismen rs4964762 und rs2070586. 137 schizophrene Patienten und 310 gesunde Kontrollprobanden wurden mittels WMS-R getestet und durch das iPLEX-Verfahren genotypisiert.

Die Genotypen AA, AT und TT des ersten Polymorphismus rs4964762 waren im Hardy-Weinberg-Gleichgewicht. In der Fall-Kontroll-Assoziationsstudie ergab sich kein signifikanter Hinweis auf eine ätiologische Bedeutung für die schizophrene Erkrankung. Allerdings ließ sich in der folgenden Endophänotypenstudie ein Einfluss auf bestimmte Bereiche der Gedächtnisleistung ermitteln, überprüft anhand der WMS-R.

Der heterozygote Genotyp (AT) zeigte signifikant schlechtere Ergebnisse in den Kategorien Aufmerksamkeit/Konzentration ($F = 6,160$; $df = 2/400$; $p = 0,002$) als die homozygoten Genotypen (AA bzw. TT). Zudem war ein gleichsinniger Trend für schlechtere Leistungen des AT-Genotyps im visuellen Gedächtnis ($F = 2,520$; $df = 2/400$; $p = 0,082$) und in der verzögerten visuellen Wiedergabe ($F = 2,453$; $df = 2/400$; $p = 0,087$) zu erkennen.

Probanden mit dem A-Allel (AA, AT) hatten gegenüber T-homozygoten Probanden einen Trend zu schlechteren Leistungen im Bereich Aufmerksamkeit/Konzentration ($F = 3,424$; $df = 1/404$; $p = 0,065$) und signifikant reduzierte Ergebnisse bei der verzögerten visuellen Wiedergabe ($F = 4,264$; $df = 1/404$; $p = 0,040$).

T-Träger (AT, TT) wiesen gegenüber Homozygoten für das A-Allel (AA) einen Trend zu herabgesetzter Leistung in der verbalen Wiedergabe auf ($F = 2,949$; $df = 1/404$; $p = 0,087$) und schnitten in der Kategorie Aufmerksamkeit/Konzentration signifikant schlechter ab ($F = 4,931$; $df = 1/404$; $p = 0,027$).

Bei der Gegenüberstellung der Gruppe mit A-Allel und T-Allel zeigte sich für keinen der untersuchten Gedächtnisbereiche eine signifikante Assoziation.

Die signifikanten Ergebnisse oder die mit Trend dazu sind in Tabelle 30 zusammenfassend dargestellt.

5. Diskussion

Auch der zweite untersuchte SNP rs2070586 zeigte in der Fall-Kontroll-Assoziationsstudie keinen signifikanten Zusammenhang mit der Schizophrenie. Die Verteilung der Genotypen (AA, AG, GG) lag im Hardy-Weinberg-Equilibrium.

Bei der Analyse des Endophänotyps Gedächtnisleistung waren keine signifikanten Unterschiede der verschiedenen Allel- und Genotypenträger in diesem Polymorphismus des DAO-Gens zu ermitteln.

Tabelle 30: Signifikante Assoziation des SNPs rs4964762 mit bestimmten Gedächtnisbereichen

SNP rs4964762				
	Genotyp	p-Wert	Allel	p-Wert
Aufmerksamkeit/ Konzentration	AA > TT > AT	0,002 *	AA > T-Träger (AT und TT)	0,027 *
			TT > A-Träger (AT und AA)	0,065 (*)
Visuelle Wiedergabe	AA > TT > AT	0,082 (*)	Keine Signifikanz	
Verzögerte visuelle Wiedergabe	TT > AA > AT	0,087 (*)	TT > A-Träger (AT und AA)	0,040 *
Verzögerte verbale Wiedergabe	Keine Signifikanz		AA > T-Träger (AT und TT)	0,087 (*)

5.2. Diskussion der Methoden

Insgesamt wurden in allen bisherigen Studien zur Untersuchung auf eine Assoziation des DAO-Gens mit der schizophrenen Erkrankung unterschiedliche Methoden verwendet, was die Vergleichbarkeit der Ergebnisse einschränken könnte. Schon die labortechnischen Verfahren zur Genotypisierung und die dazu verwendeten Marker und Primer differieren zwischen den einzelnen Arbeiten. Während in der vorliegenden Studie eine Genotypisierung mittels iPLEX-Verfahren mit spezifischen Primern der Firma Sequenom und eine anschließende Identifizierung im MALDI-TOF-Massenspektrometer stattfand, wurden in anderen Studien neben ähnlichen Labormethoden (z.B. Ohnuma et al. 2010; Vilella et al. 2008; Liu et al. 2006;

5. Diskussion

Schumacher et al. 2004) auch abweichende Verfahren verwendet (z.B. Bass et al. 2009). Durch die insgesamt aber vergleichbaren Bedingungen sollte dadurch keine Verfälschung der Ergebnisse zustande kommen.

Die statistische Auswertung war in den unterschiedlichen Studien vergleichbar. Alle Arbeiten überprüften beispielsweise die Genotypenverteilung auf das Hardy-Weinberg-Equilibrium (Kim et al. 2010; Ohnuma et al. 2010; Suliman et al. 2010; Bass et al. 2009; Ohnuma et al. 2009; Vilella et al. 2008; Corvin et al. 2007a; Shinkai et al. 2007; Wood et al. 2007; Liu et al. 2006; Fallin et al. 2005; Liu et al. 2004; Schumacher et al. 2004; Chumakov et al. 2002) und legten das Signifikanzniveau auf $< 0,05$ fest (Kim et al. 2010; Ohnuma et al. 2010; Suliman et al. 2010; Bass et al. 2009; Ohnuma et al. 2009; Vilella et al. 2008; Corvin et al. 2007a; Shinkai et al. 2007; Liu et al. 2006; Liu et al. 2004; Schumacher et al. 2004; Chumakov et al. 2002) bzw. auf $< 0,01$ und einen Trend ab $< 0,05$ (Wood et al. 2007; Fallin et al. 2005). In seltenen Fällen ist keine klare Aussage dazu aus den Studien zu entnehmen (Yamada et al. 2005). Nur bei manchen Studien erfolgte auch eine Korrektur für multiple Testung (z.B. Kim et al. 2010; Ohnuma et al. 2010; Suliman et al. 2010). Somit ist bezüglich der Labormethoden und der statistischen Auswertung die vorliegende Arbeit mit den anderen Studien vergleichbar. Die bisherigen Assoziationsstudien zum DAO-Gen sind tabellarisch in Tabelle 31 dargestellt. Darauf folgend werden die anderen methodischen Einflussfaktoren näher diskutiert

Tabelle 31: Übersicht der bisherigen Assoziationsstudien zum DAO-Gen bei Schizophrenie (die beiden in dieser Studie untersuchten SNPs rot, * bei signifikanter Assoziation und (*) bei Trend zur Assoziation)

Studie	Jahr	Studien-Design	Land	Fälle/ Kontrollen	Untersuchte SNPs	Ergebnis
Kaukasisch						
Chumakov et al.	2002	Fall-Kontroll-Studie	Kanada	213/241	MDAAO-1 MDAAO-2 MDAAO-3 rs2111902 * rs3741775 * rs3918346 * rs3918347 * rs888531	Positiv
Schumacher et al.	2004	Fall-Kontroll-Studie	Deutschland	299/300	rs2111902 * rs3741775 * rs3918346 *	Positiv
Fallin et al.	2005	Familien-Studie	USA	274/548	rs2070587 rs2070588 rs3741775 rs3825251 rs3918346	Negativ

5. Diskussion

Studie	Jahr	Studien-Design	Land	Fälle/ Kontrollen	Untersuchte SNPs	Ergebnis
Corvin et al.	2007	Fall-Kontroll- Studie	Irland	373/812	rs2111902 (*) rs3741775 rs3918346 * rs888531	Positiv
Wood et al.	2007	Fall-Kontroll- Studie	USA	311/291	rs17041020 rs2070586 (*) rs211190 (*) rs3741775 rs3825251 (*) rs3918346 * rs4623951	Positiv
Shinkai et al. a	2007	Fall-Kontroll- Studie	Kanada	168/168	rs2111902 rs3741775 rs3918346 rs3918347	Negativ
Shinkai et al. b	2007	Familien- Studie	Kanada	113/226	rs2111902 rs3741775 rs3918346 rs3918347	Negativ
Vilella et al.	2007	Fall-Kontroll- Studie	Spanien	589/615	rs11114083 rs11114086 rs2070587 rs4623951 rs4964281	Negativ
Bass et al.	2009	Fall-Kontroll- Studie	England	431/442	rs2111902 rs3741775 rs3918346	Negativ
Jönsson et al.	2009	Fall-Kontroll- Studie	Dänemark, Norwegen, Schweden	837/1473	rs2070587 rs2070588 rs3741775 rs3825251	Negativ
Suliman et al.	2010	Fall-Kontroll- Studie	Deutschland	531/755	DAO_SNP-3 Exon11 STR-2-dao3 STR-1-dao2 rs10746135 rs11114071 (*) rs11114086 rs2070586 (*) rs2111902 (*) rs3741775 (*) rs3825251 rs3916982 rs3918305 rs3918346 (*) rs4964766 (*) rs7136681 rs7313861 rs73410945 rs73193464 (*) rs7980427 rs987044	Trend
Asiatisch						
Liu et al.	2004	Fall-Kontroll- Studie	China	547/536	rs2070587 rs2070588 rs2111902 rs3741775 * rs3825251 rs3918346	Positiv

5. Diskussion

Studie	Jahr	Studien-Design	Land	Fälle/ Kontrollen	Untersuchte SNPs	Ergebnis
Yamada et al. a	2005	Fall-Kontroll-Studie	Japan	50/52	rs2111902 rs3741775 rs3825251 rs3918305 rs3918346 rs4623951	Negativ
Yamada et al. b	2005	Fall-Kontroll-Studie	Japan	570/570	rs2111902 rs3741775 rs3825251 rs3918305 rs3918346 rs4623951	Negativ
Yamada et al. c	2005	Familien-Studie	Japan	163/213	rs2070587 rs2070588 rs2111902 rs3741775 rs3825251 rs3918346	Negativ
Liu et al.	2006	Familien-Studie	Taiwan	864 Probanden (aus betroffenen Familien)	rs2111902 rs3741775 rs3918346	Negativ
Ohnuma et al.	2009	Fall-Kontroll-Studie	Japan	340/340	rs11114083 rs11114086 rs11114087 rs2070586 rs2111902 rs3741775 rs3825251 rs3918346 (*) rs3918347 rs4964762 rs4964770 (*)	Positiv
Ohnuma et al.	2010	Fall-Kontroll-Studie	Japan	1656/1842	rs3825251 rs3918347 rs4964770	Negativ
Kim et al.	2010	Fall-Kontroll-Studie	Korea	448/337	rs2070586 (*) rs2070587 (*) rs2070588 rs2111902 rs3220845 rs3741775 rs3825251 rs3918346 rs3918347 (*)	Positiv

5.3.1. Ethnische Abstammung

Da die Allel- und Genotypenverteilung zwischen verschiedenen ethnischen Gruppen zum Teil stark variiert, ist eine Übertragung von genetischen Studien zwischen Populationen nicht ohne weiteres möglich. Die Gefahr falsch positiver (Nachweis eines nicht vorhandenen

5. Diskussion

Zusammenhangs) und falsch negativer (fehlender Nachweis bei vorhandenem Zusammenhang) Ergebnisse wäre dadurch deutlich erhöht (Owen 2000).

Beim internationalen HapMap-Projekt verschiedener Forschungsgruppen und Unternehmen handelt es sich um eine Datenbank zur Identifizierung und Katalogisierung der durchschnittlichen Allel- und Genotypenfrequenzen unterschiedlicher Bevölkerungsgruppen (HapMap 2011a; HapMap 2011b).

Beispielsweise ist das Adenin bei Europäern im rs4964762-Polymorphismus seltener als das Thymin, während in der chinesischen Bevölkerung umgekehrte Verhältnisse vorliegen. Dies stellt auch Tabelle 32 dar, welche die Verteilung der beiden untersuchten Polymorphismen rs4964762 und rs2070586 in unterschiedlichen Populationen aufführt. In der vorliegenden Studie handelt es sich um Münchner Studienteilnehmer kaukasischer Herkunft (bis zu den Großeltern). Die Verteilung der Allel- und Genotypenfrequenz war dabei vergleichbar mit der in HapMap dargestellten Datenlage für Europäer. Das spricht für die Validität der in dieser Studie erhobenen Daten.

5. Diskussion

Tabelle 32: Allel- und Genotypenverteilung der SNPs rs4964762 und rs2070586 in der vorliegenden Studie und in anderen Bevölkerungsgruppen nach HapMap

Verteilung	Allelfrequenz		Genotypenfrequenz		
rs4964762 (HapMap 2011a)					
	A	T	AA	AT	TT
Vorliegende Studiengruppe	0,392	0,608	0,015	0,484	0,366
CEU: Einwohner Utahs (nord- und westeuropäische Vorfahren)	0.381	0.619	0.143	0.476	0.381
CHB: Han Chinesen in Beijing, China	0.628	0.372	0.372	0.512	0.116
JPT: Japaner in Tokyo, Japan	0.549	0.451	0.341	0.415	0.244
YRI: Yoruba aus Ibadan (Nigeria)	0.421	0.579	0.175	0.491	0.333
rs2070586 (HapMap 2011b)					
	A	G	AA	AG	GG
Vorliegende Studiengruppe	0,148	0,852	0,013	0,268	0,718
CEU: Einwohner Utahs (nord- und westeuropäische Vorfahren)	0.164	0.836	0.018	0.292	0.690
CHB: Han Chinesen in Beijing, China	0.307	0.693	0.088	0.438	0.474
JPT: Japaner in Tokyo, Japan	0.367	0.633	0.159	0.416	0.425
YRI: Yoruba aus Ibadan (Nigeria)	0.422	0.578	0.184	0.476	0.340

Bisher liegen einige Assoziationsstudien zum DAO-Gen für asiatische Studiengruppen vor. Während manche von ihnen einen Zusammenhang aufzeigen konnten (Kim et al. 2010; Ohnuma et al. 2009; Liu et al. 2004), ließ sich in anderen keine Assoziation nachweisen (Ohnuma et al. 2010; Liu et al. 2006; Yamada et al. 2005). Bei Probanden kaukasischer Herkunft, was mit der vorliegenden Arbeit besser vergleichbar ist, zeigte sich teilweise eine Assoziation oder ein Trend dazu (Suliman et al. 2010; Corvin et al. 2007a; Wood et al. 2007; Schumacher et al. 2004; Chumakov et al. 2002). Andere Studien wiesen keinen Effekt des Gens nach (Bass et al. 2009; Vilella et al. 2008; Shinkai et al. 2007; Fallin et al. 2005).

5. Diskussion

Zu den beiden vorliegenden SNPs existieren bisher nur wenige Studien. Der Polymorphismus rs4964762 zeigte in einer Untersuchung an 340 schizophrenen Patienten und 340 gesunden Kontrollen japanischer Herkunft keine signifikante Assoziation (Ohnuma et al. 2009).

Der Polymorphismus rs2070568 hatte in demselben japanischen Kollektiv ebenfalls keine Assoziation (Ohnuma et al. 2009) und in einer weiteren Studie asiatischer Probanden eine signifikante Assoziation nur für weibliche Probanden (Kim et al. 2010). Zwei Untersuchungen zu diesem SNP in kaukasischen Stichproben ermittelten jeweils einen signifikanten Zusammenhang, der allerdings der Korrektur für multiple Testung nicht standhalten konnte (Suliman et al. 2010; Wood et al. 2007).

Diese inkonsistente Datenlage bei vergleichbaren kaukasischen Studiengruppen lässt darauf schließen, dass die ethnische Herkunft allein nicht für die unterschiedlichen Ergebnisse verantwortlich ist.

Es gilt bezüglich der genetischen Homogenität innerhalb der Gruppen auch zu beachten, dass die Herkunft unterschiedlich deutlich überprüft wurde. Shinkai et al. nahmen in ihrer Familienstudie 20% Nicht-Kaukasier auf (Shinkai et al. 2007), Corvin et al. machten zu den Vorfahren ihrer Probanden keine Aussage (Corvin et al. 2007a) und bei Vilella et al. waren die Eltern europäischer Herkunft (Vilella et al. 2008). Dagegen mussten bei Chumakov et al. zwei Drittel der Angehörigen sogar bis in die sechste Generation bekannt und französisch-kanadischer Herkunft sein (Chumakov et al. 2002). In der vorliegenden Arbeit wurde die kaukasische Herkunft bis hin zu den Großeltern abgesichert, so dass im Vergleich mit den anderen Studien eine gute Homogenität gewährleistet werden konnte.

5.3.2. Studiendesign

Grundsätzlich handelt es sich bei Fall-Kontroll-Assoziationsstudien um eine gute Möglichkeit zur Erforschung der genetischen Komponente der Schizophrenie. Gerade Komponenten mit geringem Einfluss auf die Krankheitsätiologie können dadurch aufgedeckt werden (Owen 2000; Maier et al. 1999). Es wird das unterschiedliche Auftreten der Markerallele bei Patienten- und Kontrollkollektiv verglichen. Zudem liegen bereits zahlreiche Assoziationsstudien mit ähnlichem Design vor, so dass eine gute Vergleichbarkeit vorhanden ist. Insgesamt existieren zum DAO-Gen einige Fall-Kontroll-Assoziationsstudien, von denen manche eine signifikante Assoziation oder einen Trend dazu aufweisen (Kim et al. 2010; Suliman et al. 2010; Ohnuma et al. 2009; Corvin et al. 2007a; Wood et al. 2007; Liu et al.

5. Diskussion

2004; Schumacher et al. 2004; Chumakov et al. 2002). Bei anderen ließ sich allerdings kein signifikanter Einfluss feststellen (Ohnuma et al. 2010; Bass et al. 2009; Jönsson et al. 2009; Vilella et al. 2008; Shinkai et al. 2007; Fallin et al. 2005; Yamada et al. 2005). Auch zu den hier untersuchten SNPs existieren Studien inkonsistenter Datenlage ohne signifikante Assoziation (Ohnuma et al. 2009), Assoziation bis zur Korrektur für multiple Testung (Suliman et al. 2010; Wood et al. 2007) und geschlechtsabhängiger Assoziation (Kim et al. 2010).

Familienbasierte Studien sind sehr homogen und weniger anfällig für falsch positive Befunde durch ethnische, soziale und geographische Einflussfaktoren. Sie weisen aber eine geringere statistische Power auf. Die bisherigen familienbasierten Studien zur Rolle des DAO-Gens konnten somit alle keinen Zusammenhang mit der Schizophrenie nachweisen (Shinkai et al. 2007; Liu et al. 2006; Fallin et al. 2005; Yamada et al. 2005).

Allerdings ist die schizophrene Erkrankung sehr heterogen, so dass es sich wahrscheinlich sogar um mehrere Krankheiten handelt. Somit wäre es möglich, dass eine bestimmte Genvariante nur für eine bestimmte Subgruppe der Schizophrenie verantwortlich ist. Untersuchungen von ätiologischen Untergruppen im Sinne von Endophänotypen-Fall-Kontroll-Assoziationsstudien erscheinen deshalb besonders geeignet und waren auch Teil dieser Studie. Zum DAO-Gen und dem Endophänotyp Gedächtnisleistung liegen bisher keine vergleichbaren Arbeiten vor.

5.3.3. Zusammensetzung der Gruppe

Da zahlreiche Variablen wie Alter des Vaters, Geschlecht, Schulbildung, Alkohol- und Drogenkonsum, Geburtskomplikationen oder Migrationshintergrund einen Einfluss auf die Entstehung der Schizophrenie sowie die Gedächtnisleistung haben, ist die Zusammensetzung der Studiengruppe entscheidend. Durch die stufenweise Rekrutierung mit strengen Ein- und Ausschlusskriterien wurde ein Teil dieser Variablen minimiert und so weit wie möglich Strukturgleichheit hergestellt. Der Einfluss von Geschlecht, Alter und Schulbildung auf die Gedächtnisleistung wurde durch die MANOVA in der Endophänotypenstudie berücksichtigt. Allerdings fand bei signifikanter Differenz der Geschlechter, mit einem Überwiegen des weiblichen Geschlechts in der Kontrollgruppe, keine geschlechtsgetrennte Auswertung in der Fall-Kontroll-Assoziationsstudie statt. Das könnte ein Nachteil der vorliegenden Arbeit sein, da Kim et al. eine geschlechtsspezifische Assoziation des SNP rs2070568 bei Koreanern

5. Diskussion

feststellen konnten (Kim et al. 2010). In einer Gruppe aus 96 schizophrenen Patienten und 96 gesunden Kontrollprobanden ließ sich das A-Allel bei schizophrenen Frauen häufiger nachweisen als bei gesunden Probandinnen. Umgekehrt schien das A-Allel bei Männern eher protektiv zu sein, da es sich signifikant häufiger bei gesunden Kontrollprobanden zeigte. Somit könnte sich bei gemeinsamer Untersuchung von Männern und Frauen, wie in der hier vorliegenden Studiengruppe, dieser Effekt aufheben und zu falsch negativen Ergebnissen führen. Dies ist insbesondere deshalb bedeutend, weil in der vorliegenden Arbeit insgesamt und in der schizophrenen Fallgruppe im Besonderen weniger Frauen vorhanden waren. In den anderen Assoziationsstudien zum DAO-Gen wurden allerdings auch geschlechtsgemischte Stichproben untersucht, wobei sich neben fehlendem Nachweis eines Zusammenhangs (Ohnuma et al. 2010; Bass et al. 2009; Jönsson et al. 2009; Vilella et al. 2008; Shinkai et al. 2007; Liu et al. 2006) teilweise trotzdem eine signifikante Assoziation zeigte (Suliman et al. 2010; Ohnuma et al. 2009; Corvin et al. 2007a; Wood et al. 2007; Fallin et al. 2005; Yamada et al. 2005; Liu et al. 2004; Schumacher et al. 2004; Chumakov et al. 2002). Da sich bei nahezu ausgewogenem Geschlechtsverhältnis sowohl positive als auch negative Assoziationen nachweisen ließen, scheint das Geschlecht allein nicht entscheidend zu sein. Es könnte allerdings bei manchen SNPs ein geschlechtsabhängiger Risikofaktor bestehen.

Das Durchschnittsalter der Fall-Kontroll-Assoziationsstudie war mit 45 Jahren insofern günstig, da in diesem Alter ein Erstauftreten der Schizophrenie selten ist. Bei der Untersuchung einer Studiengruppe mit deutlich niedrigerem Durchschnittsalter im frühen Erwachsenenalter wäre die Gefahr einer noch phänotypisch unauffälligen Schizophrenie in der Kontrollgruppe deutlich höher. Dies könnte ein Nachteil anderer Studien sein, die ein niedriges Durchschnittsalter der Probanden aufwiesen (z.B. 19,5 +/- 5,6 Jahre bei Shinkai et al. 2007). Andere Untersuchungen hatten vergleichbare Altersbereiche durchschnittlich über dem 30. Lebensjahr (Ohnuma et al. 2010; Suliman et al. 2010; Bass et al. 2009; Jönsson et al. 2009; Ohnuma et al. 2009; Vilella et al. 2008; Corvin et al. 2007a; Shinkai et al. 2007; Wood et al. 2007; Liu et al. 2006; Fallin et al. 2005; Yamada et al. 2005; Liu et al. 2004; Schumacher et al. 2004; Chumakov et al. 2002).

Auch die Größe der Studiengruppe spielt eine entscheidende Rolle. Bei kleinen Stichprobengrößen ist das Risiko von falsch positiven und falsch negativen Ergebnissen deutlich erhöht und somit die Aussagekraft von Ergebnissen geringer. Deshalb geht der Trend hin zu immer größeren Studiengruppen. Mit einem Gesamtsample von 447 Probanden (137 Patienten und 310 Kontrollen) ist die Größe der vorliegenden Arbeit verglichen mit bisherigen Assoziationsstudien zum DAO-Gen als eher gering einzustufen. Diese

5. Diskussion

untersuchten 113 (Shinkai et al. 2007) bis 3498 (Ohnuma et al. 2010) Probanden, wobei die Mehrzahl 500 Teilnehmer überstieg (Kim et al. 2010; Ohnuma et al. 2010; Suliman et al. 2010; Bass et al. 2009; Jönsson et al. 2009; Ohnuma et al. 2009; Vilella et al. 2008; Wood et al. 2007; Liu et al. 2006; Fallin et al. 2005; Liu et al. 2004; Schumacher et al. 2004).

5.3.4. Einschluss- und Klassifikationskriterien

Die genauen Kriterien, nach denen Fall- und Kontroll-Probanden in die Untersuchungen aufgenommen werden, sind aus mehreren Gründen entscheidend. Zum einen ist bei exakter Definition und strengen Ausschlusskriterien zur Studienteilnahme durch den erhöhten Aufwand und vermehrte Ausschlüsse mit einer geringeren Teilnehmerzahl zu rechnen. Andererseits erhöht sich aber die Homogenität durch vermehrte Eliminierung von Störgrößen (z.B. andere psychiatrische Erkrankungen). In der vorliegenden Arbeit fanden auch Variablen wie Medikamente, Alkohol oder neurologische Erkrankungen (z.B. Morbus Alzheimer) für den Studienausschluss Berücksichtigung, die das Gedächtnis beeinträchtigen können. Der Einfluss genotypischer Risikovarianten wurde durch die negative Familienanamnese für psychotische und andere psychiatrische Erkrankungen so gering wie möglich gehalten. Schließlich ist beispielsweise eine eingeschränkte Gedächtnisleistung bei phänotypisch gesunden Angehörigen schizophrener Patienten nachweisbar. Damit besitzt die vorliegende Arbeit eher strengere Einschlusskriterien als vergleichbare Untersuchungen, was zu einer homogenen Zusammensetzung und zu einer guten Aussagekraft führt.

In manchen Assoziationsstudien wurden alle nicht an Schizophrenie erkrankten Personen als Kontrollprobanden akzeptiert, beispielsweise auch nicht betroffene Angehörige in Familienstudien (Shinkai et al. 2007; Liu et al. 2006; Fallin et al. 2005; Yamada et al. 2005). Während in anderen Arbeiten keine genauen Kriterien oder Aussagen dazu vorhanden sind (Corvin et al. 2007a; Shinkai et al. 2007; Wood et al. 2007; Liu et al. 2004; Schumacher et al. 2004; Chumakov et al. 2002), gibt es auch Studien mit exakt definierten Merkmalen für die Aufnahme in die Kontrollgruppe. So wurden dort Personen mit Schädel-Hirn-Traumata, relevanten somatischen und psychiatrischen Erkrankungen, einer relevanten Familienanamnese oder Substanz- und Alkoholabusus ausgeschlossen (Kim et al. 2010; Ohnuma et al. 2010; Bass et al. 2009; Ohnuma et al. 2009). In einigen Arbeiten war dies zumindest bei Probanden mit psychiatrischen Erkrankungen der Fall (Suliman et al. 2010; Vilella et al. 2008; Yamada et al. 2005).

5. Diskussion

In dieser Studie wurden schizophrene Patienten nach den Kriterien von DSM-IV (einem v.a. in der Forschung weit verbreiteten Klassifikationsmodell) und fehlenden Ausschlusskriterien als Fälle definiert. In den meisten anderen Untersuchungen erfolgte die Definition ebenso (Kim et al. 2010; Ohnuma et al. 2010; Suliman et al. 2010; Ohnuma et al. 2009; Vilella et al. 2008; Corvin et al. 2007a; Wood et al. 2007; Liu et al. 2006; Fallin et al. 2005; Shinakai 2005a; Shinakai 2005b; Yamada et al. 2005; Schumacher et al. 2004; Chumakov et al. 2002), aber auch nach anderen Kriterien wie nach DSM-III (Liu et al. 2004) oder SADS-L (Bass et al. 2009). Diese weisen nur geringe Unterschiede auf (v.a. in zeitlichen Kriterien), so dass die Ergebnisse weitgehend miteinander vergleichbar sind.

Problematisch ist jedoch, dass in manchen Studien auch Patienten in die Fallgruppe aufgenommen wurden, die aus dem schizophrenen Formenkreis stammen, wie z.B. schizoaffektive Störungen (Corvin et al. 2007a; Liu et al. 2006; Fallin et al. 2005). Dabei handelt es sich evtl. um ätiologisch andere Erkrankungen, so dass ein genetisch vorhandener Effekt auf die Schizophrenie durch den Einbezug weiterer Störungen nicht mehr nachweisbar sein könnte.

5.3.5. Gedächtnistestung

Es ist nachgewiesen, dass das Gedächtnis in hohem Maße heritabel ist. Gerade im höheren Alter spielen Umweltfaktoren eine weniger ausgeprägte Rolle als in der Kindheit. Somit ist beim hier ausgewählten Durchschnittsalter von 45 Jahren von einem erblichen Anteil um mindestens 40% auszugehen (Vassos et al. 2010a; McClearn et al. 1997; Plomin et al. 1997). Zum Ausschluss von Störvariablen auf das Gedächtnis wurden neben der MANOVA und den strengen Einschlusskriterien auch die Untersuchungsbedingungen während der Testung möglichst ähnlich gestaltet. In den Räumen der LMU fand die Testung in ruhiger und stressfreier Atmosphäre statt. Die Probanden waren allein mit dem Prüfer und es wurden Getränke und Nahrung angeboten, um den Einfluss von Hunger und Durst auszuschalten.

Die WMS-R gilt dank ausreichender Gütekriterien als geeignete Methode zur Überprüfung der Gedächtnisleistung. Sowohl die Durchführungs- als auch die Auswertungsobjektivität sind gegeben (Härting et al. 2000) und wurden in der vorliegenden Studie durch Kontrollen der Studienleitung noch optimiert. Auch die Validität ist insbesondere in der hier getesteten Studiengruppe vorhanden, da die WMS-R für einen Altersbereich zwischen dem 16. und 75. Lebensjahr ausgelegt ist (Härting et al. 2000).

Allerdings handelt es sich beim Gedächtnis um ein extrem komplexes und schwer fassbares Konstrukt. Es ist unklar, inwieweit die WMS-R die einzelnen Bereiche abbilden kann. Zudem gilt der Test als sehr sprachlastig. Da hier aber nicht die Gesamt-WMS-R, sondern die Einzelbereiche erhoben und ausgewertet wurden, kann dieses Problem vernachlässigt werden und die Ergebnisse sind als repräsentativ zu betrachten.

5.3. Diskussion der Ergebnisse

Für beide in dieser Studie untersuchten SNPs des DAO-Gens rs4964762 und rs2070586 lag in der genetischen Untersuchung keine unterschiedliche Verteilung zwischen der schizophrenen Probanden- und der Kontrollgruppe vor. Ein Polymorphismus an diesen Genorten scheint also nicht direkt oder für sich allein krankheitsauslösend zu sein.

Damit stimmt die vorliegende Arbeit mit den Studien von Bass et al. 2009, Jönsson et al. 2009, Vilella et al. 2008, Shinkai et al. 2007 und Fallin et al. 2005 überein (Bass et al. 2009; Jönsson et al. 2009; Vilella et al. 2008; Shinkai et al. 2007; Fallin et al. 2005), die in unterschiedlich großen genetischen Fall-Kontroll- und Familienstudien kaukasischer Bevölkerungsgruppen keinen Zusammenhang von Polymorphismen des DAO-Gens mit der Schizophrenie nachweisen konnten. Dabei wurde allerdings in keiner der Studien einer der beiden oben aufgeführten SNPs untersucht. Ebenso wiesen viele Untersuchungen in asiatischen Bevölkerungsgruppen keine Assoziation zwischen Polymorphismen des DAO-Gens und der schizophrenen Erkrankung nach. Genetische Analysen der Arbeitsgruppen um Ohnuma et al. 2010, Liu et al. 2006 und Yamada et al. 2005 fielen jeweils negativ aus (Ohnuma et al. 2010; Liu et al. 2006; Yamada et al. 2005). Allerdings untersuchten diese nicht die beiden in der vorliegenden Arbeit untersuchten SNPs. Auch Studien asiatischer Probanden und Kontrollen, die zwar eine Assoziation für Polymorphismen des DAO-Gens aufwiesen, ließen teilweise keinen Zusammenhang mit beiden oben aufgeführten SNPs erkennen (Ohnuma et al. 2009).

Jedoch existieren gegenteilige Ergebnisse zum DAO-Gen und den beiden vorliegenden SNPs rs4964762 und rs2070586. So wiesen Corvin et al. 2007, Schumacher et al. 2004 und Chumakov et al. 2002 eine Assoziation von Polymorphismen des DAO-Gens mit der Schizophrenie nach (Corvin et al. 2007; Schumacher et al. 2004; Chumakov et al. 2002). Wood et al. konnten 2007 in ihrer Fall-Kontroll-Studie in den USA unter anderem einen Trend zum Zusammenhang des SNPs rs2070586 mit der Erkrankung feststellen (Wood et al.

5. Diskussion

2007), ebenso Suliman et al. in ihrer 2010 durchgeführten Arbeit (Suliman et al. 2010). In asiatischen Untersuchungen zeigte sich eine Assoziation mit dem DAO-Gen in Studien von Kim et al. 2010, Ohnuma et al. 2009 und Liu et al. 2004 (Kim et al. 2010; Ohnuma et al. 2009; Liu et al. 2004). Nur in der Arbeit von Kim et al. wurde dabei der Polymorphismus rs2070586 untersucht, wobei sich ein geschlechtsspezifischer Zusammenhang des Polymorphismus mit der Schizophrenie ergab (Kim et al. 2010).

Zusammenfassend existieren neben zahlreichen Studien zu anderen Polymorphismen des DAO-Gens wenige kaukasische (Suliman et al. 2010; Wood et al. 2007) und asiatische Untersuchungen (Kim et al. 2010; Ohnuma et al. 2009) zum Polymorphismus rs2070586. Von ihnen können einige eine Assoziation des SNP (oder einen Trend hierzu) nachweisen (Kim et al. 2010; Suliman et al. 2010; Wood et al. 2007). In der Arbeit von Ohnuma et al. 2009 zeigt sich, wie in der vorliegenden Dissertation, aber kein Zusammenhang mit der Schizophrenie. Zum anderen SNP rs4964762 liegt ebenfalls die Arbeit von Ohnuma et al. 2009 vor, die keine Assoziation nachweisen konnten (Ohnuma et al. 2009).

Die bisherigen Untersuchungen zu den beiden Polymorphismen sind zusammenfassend in der folgenden Tabelle 33 verdeutlicht.

Tabelle 33: Bisherige Studien zu den untersuchten SNPs rs4964762 und rs2070586 des DAO-Gens

Studie	Jahr	Studien- design	Land	Fälle/ Kontrollen	Ergebnis
Studien zum SNP rs2070586					
Wood et al.	2007	Fall-Kontroll-Studie	USA	311/291	Trend
Ohnuma et al.	2009	Fall-Kontroll-Studie	Japan	340/340	Negativ
Suliman et al.	2010	Fall-Kontroll-Studie	Deutschland	531/755	Trend
Kim et al.	2010	Fall-Kontroll-Studie	Korea	448/337	Geschlechtsabhängig positiv
Studien zum SNP rs4964762					
Ohnuma et al.	2009	Fall-Kontroll-Studie	Japan	340/340	Negativ

Bei einer so komplexen Erkrankung wie der Schizophrenie gilt es als unwahrscheinlich, dass ein bestimmtes Gen oder die Mutation eines Gens krankheitsauslösend ist (Nöthen et al. 2005;

5. Diskussion

Andreasen 2000). Meist sind heterogene Risikogene in einem komplexen Zusammenspiel miteinander und mit verschiedenen Umwelteinflüssen krankheitsauslösend (Tandon et al. 2008a; Ross et al. 2006; Maier et al. 1999). So ist es trotz der oben aufgeführten fehlenden Assoziation der beiden Polymorphismen möglich, dass beide, einer der beiden SNPs oder andere Polymorphismen des DAO-Gens, beispielsweise in Verbindung mit anderen genetischen Veränderungen, epigenetischen Einflüssen oder Umweltfaktoren eine Rolle in der Entstehung der Schizophrenie spielen. Wie bei anderen komplexen genetischen Erkrankungen mit deutlich variierendem Phänotyp könnte deshalb der Ansatz der Endophänotypen entscheidend zur weiteren Erforschung beitragen. Homogenere Untergruppen einer Krankheit wären dadurch zu ermöglichen, um evtl. einheitlichere genetische Voraussetzungen vorzufinden (Leenertz et al. 2010; Ross et al. 2006; Nöthen et al. 2005; Gottesman et al. 2003).

Als möglicher geeigneter Endophänotyp gilt die Gedächtnisleistung. Zum einen sind neuropsychologische Defizite bei schizophrenen Patienten mit etwa 75% ein sehr häufiges klinisches Merkmal (O'Carroll 2000; Palmer et al. 1997) und durch neuropsychologische Tests (wie die WMS-R im vorliegenden Fall) gut mess- und quantifizierbar (Chan et al. 2008; Ross et al. 2006; Antonova et al. 2004). Zum anderen gehören Gedächtnisbereiche wie Aufmerksamkeit/Vigilanz, Arbeitsgedächtnis, verbales und visuelles Lernen und Gedächtnis, die durch die WMS-R gemessen werden, zu den sieben kognitiven Domänen, die zur Testung im Rahmen der Schizophrenie sinnvoll erscheinen (Nüchterlein et al. 2004). Neuroanatomische und -funktionelle Untersuchungen bei schizophrenen Patienten zeigen u.a. reduzierte Volumina im Temporallappen (Ross et al. 2006; Lawrie et al. 1998; Nelson et al. 1998) und präfrontalen Cortex (Ross et al. 2006; Lawrie et al. 2001). Das sind Strukturen, die für das Gedächtnis entscheidend (Spaniol et al. 2009; Blumenfeld et al. 2007; Gur et al. 2007; Ferbinteanu et al. 2006; Bernard et al. 2004; Levine et al. 2004; Squire et al. 2004; Klinka et al. 2003) und in hohem Maße genetisch bedingt zu sein scheinen (Keshavan et al. 2008). Dabei treten diese Veränderungen auch bei gesunden Angehörigen schizophrener Patienten auf (Harrison 2004; Weinberger 1999) und in der fMRT schizophrener Patienten wird eine Minderfunktion der Gebiete bei Gedächtnisaufgaben deutlich (McGuire et al. 2007; Andreasen et al. 1997). Neurophysiologische Veränderungen der Erkrankten wie eine verminderte P50-Suppression (Keshavan et al. 2008; Wobrock et al. 2004a) oder eine vermehrte PPI (Perrez et al. 2005; Meincke et al. 2001; Koch et al. 1997) sind Zeichen für eine Veränderung des Aufmerksamkeits- und Vigilanzniveaus (als Teilbereich der Gedächtnisleistung), teilweise durch NMDA-Antagonisten induzierbar sowie stark genetisch

5. Diskussion

determiniert (Keshavan et al. 2008). Zudem spielen Glutamat und der NMDA-Rezeptor als neurochemischer Faktor nicht nur eine Rolle bei der Entstehung der Schizophrenie und lösen schizophrenieähnliche Symptome aus (Mössner et al. 2008; Javitt et al. 2004; Moghaddam 2003; Newcomer et al. 1999; Olney et al. 1999; Olney et al. 1995), sondern sind auch wichtig für das Gedächtnis und die neuronale Entwicklung. Insbesondere da die Schizophrenie als neuronale Entwicklungsstörung gilt erscheint dies interessant (Ross et al. 2006; Maier et al. 1999).

Auf dem Prinzip der Endophänotypen basierend untersuchte diese Studie genotypisierte schizophrene Patienten und gesunde Kontrollprobanden mit der WMS-R auf ihre Gedächtnisleistung. Dabei wurde getestet, inwiefern Allele und Genotypen in den beiden Polymorphismen rs4964762 und rs2070586 Auswirkungen auf Teilbereiche des Gedächtnisses und als möglicher Endophänotyp damit indirekt auch auf die schizophrene Erkrankung haben könnten.

Beim SNP rs2070586 zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den unterschiedlichen Allel- und Genotypenträgern im Polymorphismus und den Leistungen der Probanden in der WMS-R. Weder die Allele (A bzw. G) noch die Genotypen (AA bzw. GG bzw. AG) des SNPs ließen einen Zusammenhang mit den Ergebnissen in den Gedächtnisteilbereichen erkennen. Dies macht wahrscheinlich, dass dieser Polymorphismus des DAO-Gens für das Gedächtnis keine entscheidende Rolle spielen. Allerdings könnten Variationen in diesem Bereich für andere Endophänotypen der Schizophrenie entscheidend sein (z.B. affektive Symptome). Deshalb ist somit eine Bedeutung des Polymorphismus für die Entstehung der Erkrankung nicht ausgeschlossen. Insbesondere Ergebnisse in einigen Assoziationsstudien deuten auf eine (evtl. auch geschlechtsabhängigen) Assoziation des SNP rs2070586 hin. Allerdings sollte in weiteren Untersuchungen neben einer geschlechtsgetrennten Auswertung ein Zusammenhang mit anderen Symptomen der Schizophrenie in Endophänotypenstudien im Vordergrund stehen.

Dahingegen ließ sich beim zweiten analysierten Polymorphismus rs4964762 eine signifikante Assoziation von Allelen und Genotypen mit den Leistungen in manchen Gedächtnisbereichen aufzeigen. So wiesen Homozygote für das A-Allel (AA) im Vergleich zu T-Trägern (TT und TA) in der Kategorie verzögerte verbale Wiedergabe einen Trend zu besseren Ergebnissen auf. Dies könnte bedeuten, dass Träger des T-Allels dieses SNPs nicht nur schlechtere Ergebnisse beim verzögerten Abruf verbaler Gedächtnisinhalte erzielen, sondern auch ein erhöhtes Risiko für die Schizophrenie haben. Voraussetzung wäre jedoch, dass das verzögerte verbale Gedächtnis auch ein Endophänotyp für die Erkrankung ist. Viele Studien sprechen für

5. Diskussion

diese Tatsache (Leenertz 2011; Nüchterlein et al. 2004; Cirillo et al. 2003; Hilger et al. 2002; Aleman et al. 1999) und es scheint das verbale Gedächtnis insgesamt eine große Aussagekraft zu besitzen (Cirillo et al. 2003; Hilger et al. 2002; Aleman et al. 1999; Saykin et al. 1991).

Auch im Gedächtnisbereich der verzögerten visuellen Wiedergabe wiesen die Probanden je nach Vorliegen der Allele im Polymorphismus signifikant unterschiedliche Leistungen auf. Dabei zeigten Homozygote für das T-Allel (TT) bessere Ergebnisse als A-Träger (AA bzw. AT). Ein Trend ließ sich darüber hinaus für die verschiedenen Genotypen ermitteln, wobei Heterozygote (AT) verminderte Leistungen im Vergleich zu Homozygoten für das A- und v.a. T-Allel erzielen konnten. Ähnlich hierzu war ein Trend zu schlechteren Ergebnissen Heterozygoter (AT) in der Kategorie der unmittelbaren visuellen Wiedergabe festzustellen. Dies verdeutlicht, dass Homozygote für das T-Allel visuelle Inhalte langfristig besser im Gedächtnis behalten können und A-Allel-Träger sowie Heterozygote mit schlechteren Leistungen in diesem Bereich oder in der unmittelbaren visuellen Wiedergabe evtl. gefährdeter für eine Schizophrenie sein könnten. Schließlich zählt das visuelle Gedächtnis auch zu den vielversprechenden Endophänotypen der Schizophrenie (Nüchterlein et al. 2004). Am auffälligsten waren signifikante Unterschiede des SNP rs4964762 allerdings in der Kategorie Aufmerksamkeit/Konzentration der WMS-R. Dabei zeigte sich, dass heterozygote Genotypen (AT) signifikant schlechter abschnitten als Homozygote (AA bzw. TT). Zudem hatten Homozygote für das A-Allel signifikant höhere Werte als T-Allel-Träger (AT bzw. TT) und ein Trend ließ sich dazu passend für schlechtere Ergebnisse der A-Allel-Träger (AT bzw. AA) nachweisen. Damit stellt sich, wie bereits für die visuelle und verzögerte visuelle Wiedergabe, das Vorliegen eines heterozygoten Genotyps (AT) als Risikofaktor für schlechtere Leistungen im Gedächtnisbereich Aufmerksamkeit/Konzentration als auch evtl. für die Schizophrenie dar.

Neurophysiologische Auffälligkeiten als Hinweis auf einen gestörten Filtermechanismus (z.B. PPI) stützen diese Ergebnisse (Ross et al. 2006; Braff et al. 2001). Zudem ist dieser Gedächtnisbereich auch bei gesunden Angehörigen schizophrener Patienten betroffen (van Erp et al. 2008; Snitz et al. 2006; Cirillo et al. 2003; Faraone et al. 1999), was auf eine genetische Komponente hinweist. Aufmerksamkeit/Konzentration (Perrez et al. 2005; Nüchterlein et al. 2004; Elvevag et al. 2002; Hilger et al. 2002; Sobizack et al. 1999) und das Arbeitsgedächtnis (Buchanan et al. 2005; Green et al. 2004; Nüchterlein et al. 2004; Sobizack et al. 1999) gelten als vielversprechende Endophänotypen der Schizophrenie.

Da bisher nur wenige Fall-Kontroll-Assoziationsstudien zum SNP rs2070586 und rs4964762 und noch kaum Endophänotypenstudien zu den beiden Polymorphismen vorliegen, erscheinen

5. Diskussion

weitere ähnliche Studien sinnvoll. Insbesondere der SNP rs4964762 sollte an größeren Probandenkollektiven und in Assoziations- aber v.a. auch Endophänotypenstudien analysiert werden. Das Gedächtnis, insbesondere die Kategorien Aufmerksamkeit/Konzentration/Arbeitsgedächtnis, verzögertes verbales Gedächtnis sowie das unmittelbare und verzögerte visuelle Gedächtnis sind nach den hier vorliegenden Ergebnissen vertieft zu untersuchen. Gerade für den SNP rs2070586 könnte ein Zusammenhang mit anderen möglichen Endophänotypen (z.B. affektiven Symptomen) neue Erkenntnisse hervorbringen. So zeigten Studien zum G72-Gen (dessen Produkt ähnlich wie der DAO auf den NMDA-Rezeptor wirkt) und zum DAO-Gen selbst einen Zusammenhang mit affektiven Symptomen schizophrener Patienten. Bei Corvin et al. wiesen in einer Gruppe von 249 Schizophrenen bestimmte Probanden mit Variationen des DAO-Gens höhere Werte im Bereich Depression/Angstsymptome auf (Corvin et al. 2007a). Auch A-Allel-Träger des SNPs rs2070587 des DAO-Gens hatten bei 155 norwegischen Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen (schizophrene, schizoaffective und schizophreniforme Störungen) höhere PANSS-Werte in dieser Kategorie (Wirgenes et al. 2009). Bisher noch wenig untersuchte Endophänotypen der Schizophrenie könnten für weitere Analysen zum Einsatz kommen. Dabei scheint die Schaffung homogenerer Untergruppen der Schizophrenie sinnvoll, um gezieltere genetische Analysen zu ermöglichen. Durch ein enges Zusammenspiel von genetischen Befunden (z.B. Genmutationen im Bereich von schizophrenen Patienten mit affektiven Symptomen) und homogeneren Subgruppen der Schizophrenie (z.B. genetische Untersuchungen in Patientengruppen mit schlechter verbaler Gedächtnisleistung) wäre ein Fortschritt in der ätiologischen Erforschung der Krankheit denkbar. Letztlich erscheint unklar, inwieweit die Schizophrenie eine einheitliche Erkrankung oder lediglich ein Oberbegriff für ätiologisch und klinisch unterschiedliche psychiatrische Krankheitsbilder ist.

Auch Untersuchungen von kognitiven Leistungen im Zusammenhang mit dem DAO-Gen sind bisher spärlich. In einer tierexperimentellen Arbeit konnten Labrie et al. bei Mäusen mit Punktmutationen des DAO-Gens, neben reduzierten DAO- und erhöhten Serinspiegeln, eine gesteigerte NMDA-Rezeptor-Aktivität und Veränderungen des adaptiven Lernprozesses feststellen (Labrie et al. 2009). Humane Studien liegen zu SNPs des verwandten G72-Gens vor, wo ein Trend für Leistungsdifferenzen bei der episodischen Gedächtnisleistung deutlich war (Goldberg et al. 2006). Hierzu sollten ebenfalls weitere Untersuchungen durchgeführt werden, um genetische Aspekte des Gedächtnisses zu erfassen.

Die exakten molekularen Mechanismen, über welche die beiden untersuchten SNPs evtl. Einfluss auf das Gedächtnis oder die Ätiologie der schizophrenen Erkrankung haben, sind

5. Diskussion

unklar. Der erste Polymorphismus rs4964762 liegt 5'wärts des DAO-Gens in der intergenetischen Region zum PPSH1-Gen (NCBI 2012a). Damit könnte er sich im Promotorbereich des DAO-Gens befinden und durch Wechselwirkungen mit DNA-bindenden Proteinen den Start der Transkription beeinflussen. Des Weiteren ist es möglich, dass vom Gen weiter entfernte Nukleotidsequenzen Auswirkungen als Enhancer (Verstärkung) oder Silencer (Hemmung) auf die Transkription eines Gens haben. Beim zweiten SNP rs2070587 handelt es sich um eine Variation im Intron-Bereich zwischen dem Exon 1 und 2 des DAO-Gens (NCBI 2012b). Ein Intron wird zwar transkribiert, aber vor der Translation aus der prä-mRNA gespleißt. Über eine Wirkung auf Genregulationsprozesse und das alternative Spleißen, also darauf, welche unterschiedlichen Proteine aus einem bestimmten Gen entstehen, ist jedoch eine indirekte Auswirkung möglich. Somit könnten beide Polymorphismen auf indirektem Wege das Proteinprodukt des DAO-Gens beeinflussen.

Dieses ist das v.a. peroxisomal lokalisierte Flavoprotein DAO, das D-Enantiomere von Aminosäuren (wie das D-Serin) FAD-abhängig enzymatisch abbaut (Verrall et al. 2010; Ono et al. 2009). Die Konzentration und evtl. auch die genetisch beeinflusste (z.B. durch die oben genannten Nukleotidvariationen) Aktivität des Enzyms verhalten sich invers zur Konzentration von D-Serin (Mothet et al. 2000). Diese Aminosäure ist ein mit Glycin vergleichbarer Agonist an der Glycin-Bindungsstelle des NMDA-Rezeptors (Labrie et al. 2009; Mothet et al. 2000; Snyder et al. 2000; Matsui et al. 1995), so dass sie die Rezeptorfunktion indirekt moduliert. Dies konnte in Tiermodellen nachgewiesen werden, wo sich eine, auf die Gabe von D-Serin reversible, verminderte Rezeptoraktivität durch die Applikation von DAO feststellen ließ (Gustafson et al. 2007; Yang et al. 2005; Katsuki et al. 2004; Mothet et al. 2000). Tiere mit verminderter DAO-Aktivität (DAO-*knock-out*-Mäuse und solche nach der Behandlung mit DAO-Antagonisten) zeigten hingegen steigende D-Serin-Spiegel mit einer vermehrten synaptischen Transmission (Duplantier et al. 2009; Adage et al. 2008; Wake et al. 2001; Sasaki et al. 1992; Konno et al. 1983) sowie verbessertem adaptiven Lernen (Labrie et al. 2009). Das ist insbesondere deshalb interessant, da schizophrene Patienten in einigen Forschungsarbeiten verminderte Konzentrationen der Aminosäure D-Serin im Serum (Ohnuma et al. 2008; Yamada et al. 2005; Hashimoto et al. 2003) und Liquor) aufwiesen (Bendikov et al. 2007; Hashimoto et al. 2005; Umashiro 1995). Zudem besitzen einige bekannte Antipsychotika (z.B. Risperidon und Chlorpromazin) einen inhibitorischen Effekt auf die DAO (Abou El-Magd et al. 2010; Iwana et al. 2008) und D-Serin ist dazu in der Lage, einige schizophrene Symptome zu lindern (Verrall et al. 2010; Tuominen et al. 2006; Heresco-Levy et al. 2005; Evins et al. 2001). Somit scheint die

5. Diskussion

verminderte Aktivität der DAO (beispielsweise durch genetische Komponenten wie bei den beiden untersuchten Polymorphismen) nicht nur einen protektiven Faktor darzustellen, sondern könnte auch im therapeutischen Bereich der Schizophrenie zum Einsatz kommen. Dies geschieht evtl. sogar effektiver und verträglicher als bei Serin, das in hohen Konzentrationen nephro- und neurotoxisch wirkt (Verrall et al. 2010; Labrie et al. 2009; Davis et al. 2006; Martineau et al. 2006; Wu et al. 2004).

Die Wirkung von DAO und D-Serin ist dabei durch den Einfluss auf den NMDA-Rezeptor erklärbar, der neben Gedächtnisprozessen (Klinke et al. 2003), neuronaler Entwicklung (Javitt et al. 2004; Collingridge et al. 1990) und neurotoxischen Prozessen (Petrenko et al. 2003; Yamakura et al. 1999) auch für die Entstehung der Schizophrenie im Rahmen der NMDA-Hypofunktionsthese eine Rolle zu spielen scheint (Stone et al. 2007; Olney et al. 1995). Gründe für diese Theorie sind neben theoretischen Aspekten auch Befunde experimenteller Studien. So lösen nicht-kompetitive NMDA-Rezeptorblocker wie Ketamin und PCP (v.a. negative) Symptome der Erkrankung aus (Stone et al. 2007; Vollenweider et al. 2001; Krystal et al. 1994). Subcutane NMDA-Kanalblocker führen bei Tieren im Cortex zu neurodegenerativen Prozessen, die denen der Schizophrenie ähneln (Stone et al. 2007; Olney et al. 1995) und Mäuse mit einer Unterexpression der NR1-Untereinheit des Rezeptors weisen ähnliche Symptome auf wie schizophrene Patienten (Mohn et al. 1999). Erklärbar wäre dies beispielsweise durch neuronale Schäden über einen exotoxischen Prozess von erhöhten Glutamatspiegeln. Auch funktionelle Untersuchungen ließen in vivo eine verminderte Aktivität des NMDA-Rezeptors bei chronisch schizophrenen Patienten erkennen (Stone et al. 2007). Für die weitere Forschung bezüglich genetischer Einflüsse des DAO-Gens sowie für genetische und funktionelle Untersuchungen von Gedächtnisaspekten und Schizophrenie wären diesbezüglich pathophysiologische und molekulare Studien auch auf tierexperimenteller Basis hilfreich. So könnte der Zusammenhang zwischen genetischen Variationen (z.B. einzelne SNPs eines Gens), ihren Auswirkungen auf das Proteinprodukt (z.B. vermehrte Aktivität der DAO mit sinkenden D-Serin-Spiegeln) sowie dessen Rolle für die Physiologie (Gedächtnisleistung in bestimmten Bereichen) und Pathophysiologie (herabgesetzte Gedächtnisleistungen bzw. gesteigertes Risiko für eine Schizophrenie) zur vollständigen Klärung beitragen.

5.4. Ausblick

Obwohl in der vorliegenden Studie für die beiden SNPs rs2070568 und rs4964762 des DAO-Gens keine signifikante Assoziation festgestellt werden konnte, ist ein Einfluss der Polymorphismen auf die Schizophrenie nicht ausgeschlossen. An größeren Studiengruppen (zum Ausschluss eines falsch negativen Ergebnisses durch die zu geringe Power) und zusätzlich auch in anderen ethnischen Gruppen sollten die Ergebnisse überprüft werden. Gerade für den SNP rs2070568 wäre zudem eine geschlechtsgetrennte Analyse wünschenswert. Ein umgekehrter protektiver bzw. risikosteigernder Effekt von Allelen wurde für Männer und Frauen bei Kim et al. nachgewiesen und könnte in bisherigen Studien zu falsch negativen Ergebnissen führen.

Neben weiteren Replikationsstudien der beiden SNPs unter den oben genannten Bedingungen erscheinen v.a. umfangreiche Untersuchungen im Rahmen von genomweiten Assoziationsstudien und Metaanalysen sinnvoll. Doch selbst dann ist die Gefahr von *Selection bias* (gehäufte Veröffentlichung von Studien mit positivem gegenüber denen mit negativem Ergebnis), sprachlicher Selektion (v.a. englischsprachige Literatur) und fehlender Vergleichbarkeit durch differierende Methoden nicht vollständig zu vermeiden. Allerdings wäre die Identifikation anderer relevanter Polymorphismen des DAO-Gens oder anderer Gene möglich. Schließlich ist der Einfluss des DAO-Gens noch unzureichend belegt und die bisherigen Ergebnisse sind heterogen. Somit wäre der Einfluss anderer Gene, insbesondere solcher des glutamatergen Systems, ebenso denkbar. Beispielsweise könnte das G72-Gen, evtl. auch in Interaktion mit dem DAO-Gen, im Rahmen der NMDA-Hypofunktions-Theorie entscheidend zur Ätiologie der Schizophrenie beitragen. Durch die Einbeziehung von Umwelt-Gen-Interaktionen, möglichen Kopplungsungleichgewichten bei der Untersuchung verschiedener Polymorphismen, Analysen von Haplotypen und Variationen der Anzahl von Genkopien (CNVs) sowie epigenetischen Faktoren (z.B. Einfluss von DNA-Methylierungsmustern) in zukünftige Studien wird der Aufwand eher größer als kleiner werden. Durch eine Weiterentwicklung von Methoden und wissenschaftlichen Erkenntnissen wären komplexere genetische Modelle zur Erklärung von multimodalen und polygenetischen Erkrankungen wie der Schizophrenie möglich. Andererseits ist umgekehrt auch eine Verlagerung der genetischen Forschungsarbeit auf das Endophänotypenkonzept vorstellbar, wodurch weniger interagierende Faktoren berücksichtigt werden müssen. Der SNP rs4964762 zeigte in dieser Studie eine signifikante Assoziation mit Gedächtnisfunktionen. Da Gedächtnisstörungen zu den Kernmerkmalen der Schizophrenie gehören, wäre eine

5. Diskussion

Bedeutung dieses bisher kaum untersuchten Polymorphismus für die Schizophrenie durchaus vorstellbar. Es bedarf allerdings weiterer Studien, weil bisher keine humanen Untersuchungen zu SNPs des DAO-Gens und dem Endophänotyp Gedächtnisleistung vorliegen. Daneben sollte aber auch eine Bedeutung der in der vorliegenden Arbeit betrachteten Genvarianten auf andere mögliche Teilbereiche, wie beispielsweise affektive Störungen für den SNP rs2070568, und andererseits der Einfluss weitere SNPs auf den Endophänotypen Gedächtnisstörung analysiert werden. Dazu wären ergänzend spezifischere Gedächtnistests als die WMS-R zur Analyse von Teilbereichen anzuwenden. So können Aufmerksamkeitsstörungen und die Auswirkungen auf visuelle Bereiche des Gedächtnisses differenzierter analysiert werden. Außerdem ist eine umfangreichere Untersuchung der Folgen genetischer Variationen auf Aufmerksamkeit und Gedächtnis sinnvoll. Diese könnten auch bei Gruppen mit anderen psychiatrischen, neurologischen und internistischen Erkrankungen mit gestörter Gedächtnisfunktion sowie an gesunden Personen durchgeführt werden.

Kaum mehr erforscht als die genetische Basis selbst sind deren Auswirkungen auf nachgeschaltete Ebenen. So zeigen sich Prozesse wie Gehirnreifung, Gedächtnis- und Lernvorgängen auf zellulärer Ebene noch nicht vollständig aufgeklärt. Welche Auswirkungen Variationen der einzelnen Polymorphismen auf die Physiologie und auf pathophysiologische Vorgänge bei Erkrankungen haben, ist weitgehend unbekannt. Die Identifizierung von Suszeptibilitätsgenen bei der genetischen Forschung könnte zu neuen (patho-)physiologischen Erkenntnissen führen und diese umgekehrt zur Untersuchung neuer Risikogene. Zur Erforschung der molekularen Mechanismen sind weitere Tiermodelle hilfreich (z.B. an Mäusen, Drosophila-Fliegen und Zebrafischen). Durch *Knock-out*-Organismen zeigten sich beispielsweise bereits Erfolge bei der Aufklärung der Rolle des DAO-Gens für den D-Serin-Stoffwechsel und die Auswirkungen auf den NMDA-Rezeptor.

Nur durch die Erforschung molekularer physiologischer Mechanismen sowie genetische Aufklärung scheint eine tatsächliche Krankheitsaufklärung überhaupt möglich. Dadurch wären neue und evtl. kausale Therapietargets zu schaffen, die zur Resozialisierung von schizophrenen Patienten mit oft schweren kognitiven Defiziten führen könnten. Auch die therapeutische Anwendung für Gedächtnisstörungen im Alter und bei anderen psychiatrischen, neurologischen und internistischen Erkrankungen ist daraus folgend evtl. möglich.

Insgesamt erscheint die Erforschung der Schizophrenie, durch die Heterogenität der Erkrankung mit einer Vielzahl von sich wechselseitig beeinflussenden Umwelt- und

5. Diskussion

genetischen Faktoren, so komplex wie die Erkrankung selbst. Momentan ist sicher erst der Anfang eines umfangreichen und lang dauernden Projekts gemacht, um die bisher bekannten vorliegenden ätiologischen Einzelbestandteile zu einem großen Ganzen, der schizophrenen Erkrankung, zusammenzusetzen.

6. Abkürzungsverzeichnis

AMDP	Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie
APA	American Psychiatric Association
ApoE	Apolipoprotein E
Aqua bidest.	Bidestilliertes Wasser
CCDC60	Coiled-coil Domain Containing 60
CTD	C-terminale Domäne
CNVs	Copy Number Variations
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
CSF2RA	Colony stimulating factor, receptor 2 alpha
CT	Computertomographie
DAO	D-Aminosäure-Oxidase
DISC1	Disrupted in schizophrenia 1
DRD1-4	Dopamine receptors D1-D4
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual, 4. Auflage
DTNBP1	Dystrobrevin-binding protein 1
EEG	Elektroenzephalogramm
FHAM	Family History Assessment Module
fMRT	Funktionelle Kernspintomographie
5-HT _{2A} -	5-Hydroxytryptamin-2A
GABA	Gamma-aminobutyric acid
GABRB2	Gamma-aminobutyric acid receptor subunit beta-2
GRIN	Glutamate [NMDA] receptor
GRM3	Glutamat-Rezeptor-3
HAWIE-R	Hamburg Wechsler Intelligenztest für Erwachsene (Revision)
ICD-10	International Classification of Diseases, 10. Auflage
IL1B	Interleukin-1 β
IQ	Intelligenzquotient
LBS	Ligandenbindungsstelle
LEBI	Leipziger Ereignis- und Belastungsinventar
LZD	Langzeitdepression

6. Abkürzungsverzeichnis

LZP	Langzeitpotenzierung
MATRICES	Mental Health sponsored Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia
MHC	Major Histocompatibility Complex
MMN	Mismatch negativity
MMST	Mini-Mental-Status-Test
MRS	Magnetresonanzspektroskopie
MRT	Magnetresonanztomographie
MTHFR	Methylenetetrahydrofolate reductase
NAA	N-Acetyl-Aspartat
NMDA	N-Methyl-D-aspartate
NRG1	Neurogulin 1
NTD	N-terminalen Domäne
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale
PCP	Phencyclidin
PET	Positronenemissionstomographie
PLXNA2	Plexin-A2
PN	Processing Negativity
PPI	Prepulse Inhibition
SNP	Single Nucleotide Polymorphismus
SKID I/II	Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV Achse I und II
SPECT	Single-Photon-Emissions-Computertomographie
TCF4	Transcription factor 4
TMD	Transmembrandomäne
TP53	Tumorsuppressor-Gen 53
TPH1	Tryptophan-Hydroxylase 1
WMS-R	Wechsler Memory Scale Revised
WST	Wortschatztest
WHO	World Health Organisation
ZNF804A	Zinc finger protein 804A

7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Klassifikationsmodelle der Schizophrenie	S.8
Abbildung 2:	Subtypisierung der Schizophrenie	S.10
Abbildung 3:	Vulnerabilitäts-Stress-Modell	S.13
Abbildung 4:	Risiko für Schizophrenie je nach Verwandtschaftsgrad (Darstellung der Daten nach Comer 2001)	S.23
Abbildung 5:	Endophänotypen-Modell der Schizophrenie (modifiziert nach Abb. 2, Tandon et al. 2008a, S. 13)	S.29
Abbildung 6:	Zeitliche Klassifikation des Gedächtnisses	S.36
Abbildung 7:	Inhaltliche Klassifikation des Langzeitgedächtnisses	S.38
Abbildung 8:	Langzeitpotenzierung (LZP) und Langzeitdepression (LZD) als molekulare Mechanismen des Gedächtnisses	S.41
Abbildung 9:	Aufbau des NMDA-Rezeptors	S.44
Abbildung 10:	Wirkung von DAO auf den NMDA-Rezeptor: In der Hypofunktionstheorie der Schizophrenie sinkt durch eine genetisch bedingte vermehrte DAO-Konzentration, über einen verminderten D-Serin-Spiegel, die NMDA-Rezeptor-Aktivität.	S.50
Abbildung 11:	Zusammenfassende Darstellung des Auswahlverfahrens bei der Rekrutierung von Patienten und Kontrollprobanden der Studie	S.68
Abbildung 12:	Untersuchte Kategorien der WMS-R	S.76
Abbildung 13:	DNA-Extraktion	S.82
Abbildung 14:	Herstellung der Standardverdünnungsreihe	S.84
Abbildung 15:	Ablauf der konventionellen PCR (modifiziert nach Newton et al. 1994)	S.87
Abbildung 16:	Ablauf des Thermocycler-Programms aus 40 äußeren und 5 inneren Schleifen	S.90
Abbildung 17:	Lage des Gens auf Chromosom 12 und Lokalisation der untersuchten SNPs (modifiziert nach NCBI 2012c)	S.93
Abbildung 18:	Ergebnisse der Kategorie visuelles Gedächtnis in der WMS-R für die unterschiedlichen Genotypen im SNP rs4964762	S.102

7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 19:	Ergebnisse der Kategorie verzögerte visuelle Wiedergabe in der WMS-R für die unterschiedlichen Genotypen im SNP rs4964762	S.102
Abbildung 20:	Ergebnisse der Kategorie Aufmerksamkeit/Konzentration in der WMS-R für die unterschiedlichen Genotypen im SNP rs4964762	S.102
Abbildung 21:	Ergebnisse der Kategorie Aufmerksamkeit/Konzentration in der WMS-R, assoziiert mit dem Vorhandensein des A-Allels im SNP rs4964762	S.105
Abbildung 22:	Ergebnisse der Kategorie visuelle Wiedergabe in der WMS-R, assoziiert mit dem Vorhandensein des A-Allels im SNP rs4964762	S.105
Abbildung 23:	Ergebnisse der Kategorie verzögerte verbale Wiedergabe in der WMS-R, assoziiert mit dem Vorhandensein des T-Allels im SNP rs4964762	S.107
Abbildung 24:	Ergebnisse der Kategorie Aufmerksamkeit/Konzentration in der WMS-R, assoziiert mit dem Vorhandensein des T-Allels im SNP rs4964762	S.107

8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Erst- und Zweitrangsymptome nach Schneider	S.6
Tabelle 2:	Zusammensetzung der Studiengruppe	S.60
Tabelle 3:	Materialien zur Durchführung der WMS-R	S.69
Tabelle 4:	Erfasste Gedächtnisbereiche durch Subtests der WMS-R	S.70
Tabelle 5:	Maximalpunktzahl und Gewichtungsfaktor der einzelnen Subtests	S.76
Tabelle 6:	Maximalpunktzahl und deren Zusammensetzung für die Gedächtniskategorien	S.77
Tabelle 7:	Stabilitätskoeffizienten r der einzelnen Untertests und der Indizes	S.79
Tabelle 8:	Material zur DNA-Extraktion	S.80
Tabelle 9:	Material zur DNA-Konzentrationsbestimmung	S.83
Tabelle 10:	Material für die konventionelle PCR	S.88
Tabelle 11:	SAP-Mix	S.88
Tabelle 12:	Primer für die beiden Polymorphismen	S.89
Tabelle 13:	Materialien zur Extensionsreaktion	S.90
Tabelle 14:	Genotypenverteilung von rs4964762 im Patienten- und Kontrollkollektiv	S.94
Tabelle 15:	Allelverteilung von rs4964762 im Patienten- und Kontrollkollektiv	S.95
Tabelle 16:	Frequenz der A-Allel-Träger von rs4964762 im Patienten- und Kontrollkollektiv	S.96
Tabelle 17:	Frequenz der T-Allel Träger von rs4964762 im Patienten- und Kontrollkollektiv	S.96
Tabelle 18:	Genotypenverteilung von rs2070586 im Patienten- und Kontrollkollektiv	S.97
Tabelle 19:	Allelverteilung von rs2070586 im Patienten- und Kontrollkollektiv	S.98
Tabelle 20:	Frequenz der A-Allel-Träger von rs2070586 im Patienten- und Kontrollkollektiv	S.98
Tabelle 21:	Frequenz der G-Allel-Träger von rs2070586 im Patienten- und Kontrollkollektiv	S.99
Tabelle 22:	Ergebnisse der WMS-R-Kategorien für die unterschiedlichen Genotypen im Polymorphismus rs4964762	S.101

8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 23: Ergebnisse der WMS-R-Kategorien für Probanden mit Allel A bzw. T im Polymorphismus rs4964762	S.103
Tabelle 24: Ergebnisse der WMS-R-Kategorien hinsichtlich des Vorhandenseins von Adenin im Polymorphismus rs4964762	S.104
Tabelle 25: Ergebnisse der WMS-R-Kategorien hinsichtlich des Vorhandenseins von Thymin im Polymorphismus rs4964762	S.106
Tabelle 26: Ergebnisse der WMS-R-Kategorien für die unterschiedlichen Genotypen im Polymorphismus rs2070586	S.108
Tabelle 27: Ergebnisse der WMS-R-Kategorien für Probanden mit Allel A bzw. G im Polymorphismus rs2070586	S.109
Tabelle 28: Ergebnisse der WMS-R-Kategorien hinsichtlich des Vorhandenseins von Adenin im Polymorphismus rs2070586	S.110
Tabelle 29: Ergebnisse der WMS-R-Kategorien hinsichtlich des Vorhandenseins von Guanin im Polymorphismus rs2070586	S.111
Tabelle 30: Signifikante Assoziation des SNPs rs4964762 mit bestimmten Gedächtnisbereichen	S.113
Tabelle 31: Übersicht der bisherigen Assoziationsstudien zum DAO-Gen bei Schizophrenie (die beiden in dieser Studie untersuchten SNPs rot, * bei signifikanter Assoziation und (*) bei Trend zur Assoziation)	S.114- S.116
Tabelle 32: Allel- und Genotypenverteilung der SNPs rs4964762 und rs2070586 in der vorliegenden Studie und in anderen Bevölkerungsgruppen nach HapMap	S.118
Tabelle 33: Bisherige Studien zu den untersuchten SNPs rs4964762 und rs2070586 des DAO-Gens	S.125

9. Literaturverzeichnis

Abi-Dargham A., Moore H. (2003) Prefrontal DA transmission at D1 receptors and the pathology of schizophrenia. *Neuroscientist* 9; 404-416.

Abou El-Magd R. M., Park H. K., Kawazoe T., Iwana S., Ono K., Chung S. P., Miyano M., Yorita K., Sakai T., Fukui K. (2010) The effect of risperidone on D-amino acid oxidase activity as a hypothesis for a novel mechanism of action in the treatment of schizophrenia. *Journal of Psychopharmacology* 24; 1055-1067.

Adage T., Trillat A. C., Quattropiani A., Perrin D., Cavarec L., Shaw J., Guerassimenko O., Giachetti C., Gréco B., Chumakov I., Halazy S., Roach A., Zaratin P. (2008) In vitro and in vivo pharmacological profile of AS057278, a selective d-amino acid oxidase inhibitor with potential anti-psychotic properties. *European Neuropsychopharmacology* 18; 200-214.

Adams B., Mogghadam B. (1998) Corticolimbic dopamine neurotransmission is temporally dissociated from the cognitive and locomotor effects of phencyclidine. *The Journal of Neuroscience* 18; 5545-5455.

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

Adler L. E., Olincy A., Waldo M., Harris J. G., Griffith J., Stevens K., Flach K., Nagamoto H., Bickford P., Leonard S., Freedman R. (1998) Schizophrenia, sensory gating, and nicotinic receptors. *Schizophrenia Bulletin* 24; 189-202.

Aleman A., Kahn R. S., Selten J. P. (2003) Sex differences in the risk of schizophrenia: evidence from meta-analysis. *Archives of General Psychiatry* 60; 565-571.

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

9. Literaturverzeichnis

Ali D. W., Salter M. W. (2001) NMDA receptor regulation by Src kinase signalling in excitatory synaptic transmission and plasticity. *Current Opinion of Neurobiology 11*; 336-342.

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

Allen N. C., Bagade S., McQueen M. B., Ioannidis J. P., Kavvoura F. K., Khoury M. J., Tanzi R. E., Bertram L. (2008) Systematic meta-analyses and field synopsis of genetic association studies in schizophrenia: the SzGene database. *Nature Genetics 40*; 827-834.

Amador X. F., Strauss D. H., Yale S. A., Flaum M. M., Endicott J., Gorman J. M. (1993) Assessment of insight in psychosis. *The American Journal of Psychiatry 150*; 873-879.

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

Andreasen N. C. (2000) Schizophrenia: the fundamental questions. *Brain Research Reviews 31*; 106-112.

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

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

Andreasen N. C., Rezai K., Alliger R., Swayze Y. W., Flaum M., Kirschner P., Cohen G., O'Leary D. S. (1992) Hypofrontality in neuroleptic-naive patients and in patients with chronic schizophrenia. *Archives of General Psychiatry 49*; 943-958.

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

9. Literaturverzeichnis

Angermeyer M. C., Kühnz L. (1987) Gender differences in age at onset of schizophrenia: an overview. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 237; 351-364.

Anthony J. C., Folstein M., Romanoski A. J. (1985) Comparison of the lay diagnostic interview schedule and a standardized psychiatric diagnosis. *Archive of General Psychiatry* 42; 667-675.

Antonova E., Sharma T., Morris R., Kumari V. (2004) The relationship between brain structure and neurocognition in schizophrenia: a selective review. *Schizophrenia Research* 70; 117-145.

Appels M. C., Sitskoorn M. M., Westers P., Lems E., Kahn R. S. (2003) Cognitive dysfunctions in parents of schizophrenic patients parallel the deficits found in patients. *Schizophrenia Research* 63; 285-293.

Arango C., Moreno C., Martínez S., Parellada M., Desco M., Moreno D., Fraguas D., Gogtay N., James A., Rapoport J. (2008) Longitudinal brain changes in early-onset psychosis. *Schizophrenia Bulletin* 34; 341-353.

Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie (2006) Das AMDP-System: Manual zur Dokumentation psychiatrischer Befunde. *Hogrefe-Verlag; Auflage 8*.

Ascher P., Nowak L. (1988) The role of divalent cations in the N-methyl-D-aspartate responses of mouse central neurones in culture. *The Journal of Physiology* 399; 247-266.

Ashdown H., Dumont Y., Ng M., Poole S., Boksa P., Luheshi G. N. (2006) The role of cytokines in mediating effects of prenatal infection on the fetus: implications for schizophrenia. *Molecular Psychiatry* 11; 47-55.

Atanasova B., Graux J., El Hage W., Hommet C., Camus V., Belzung C. (2008) Olfaction: a potential cognitive marker of psychiatric disorders. *Neuroscience and Biobehavioral Review* 32; 1315-1325.

9. Literaturverzeichnis

- Bach M. E., Barad M., Son H., Zhuo M., Lu Y. F., Shih R., Mansuy I., Hawkins R. D., Kandel E. R. (1999) Age-related defects in spatial memory are correlated with defects in the late phase of hippocampal long-term potentiation in vitro and are attenuated by drugs that enhance the cAMP signaling pathway. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 96; 5280-5285.
- Baddeley A. (2000) The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends in Cognitive Sciences* 4; 417-423.
- Baddeley A. (1998) Working memory. *Life Sciences* 321; 167-173.
- Bailer U., Aschauer H. N., Kasper S. (2002) Genetik der Schizophrenie. *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie* 3; 25–31.
- Barker R. F., Hopkinson D. A. (1977) The genetic and biochemical properties of the D-amino acid oxidases in human tissues. *Annals of Human Genetics* 41; 27-42.
- Barr C. E., Mednick S. A., Munk-Jorgensen P. (1990) Exposure to influenza epidemics during gestation and adult schizophrenia: a 40-year study. *Archives of General Psychiatry* 47; 869-874.
- Barré W. F., Hulshoff H. E., Boomsma D. I., Posthuma D., De Geus E. J. C., Schnack H. G., van Haren N. E., van Oel C. J., Kahn R. S. (2001) Quantitative genetic modeling of variation in human brain morphology. *Cerebral Cortex* 11; 816-824.
- Bartley A. J., Jones D. W., Weinberger D. R. (1997) Genetic variability of human brain size and cortical gyral patterns. *Brain* 120; 257-269.
- Bass N. J., Datta S. R., McQuillin A., Puri V., Choudhury K., Thirumalai S., Lawrence J., Quedsted D., Pimm J., Curtis D., Gurling M. (2009) Evidence for the association of the DAOA (G72) gene with schizophrenia and bipolar disorder but not for the association of the DAO gene with schizophrenia. *Behavioral and Brain Functions* 5; 1-10.

9. Literaturverzeichnis

Baumeister A. A., Francis J. L. (2002) Historical development of the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Journal of the History of the Neurosciences* 11; 265-277.

Bayer T. A., Falkai P., Maier W. (1999) Genetic and non-genetic vulnerability factors in schizophrenia: the basis of the "two hit hypothesis". *Journal of Psychiatric Research* 33; 543-548.

Beatty W. W., Jovic Z., Monson N., Staton R. D. (1993) Memory and frontal lobe dysfunction in schizophrenia and schizoaffective disorder. *The Journal of Nervous and Mental Disease* 181; 448-453.

Bechara A., Tranel D., Damasio H., Adolphs R., Rockland C., Damasio A. R. (1995) Double dissociation of conditioning and declarative knowledge relative to the amygdala and hippocampus in humans. *Science* 269; 1115-1118.

Beiser M., Erickson D., Fleming J. A., Iacono W. G. (1993) Establishing the onset of psychotic illness. *The American Journal of Psychiatry* 150; 1349-1354.

Bendikov I., Nadri C., Amar S., Panizzutti R., De Miranda J., Wolosker H., Agam G. (2007) A CSF and postmortem brain study of D-serine metabolic parameters in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 90; 41-51.

Benes F. M. (2000) Emerging principles of altered neural circuitry in schizophrenia. *Brain Research Reviews* 31; 251-269.

Bernabeu R., Bevilacqua L., Ardenghi P., Bromberg E., Schmitz P., Bianchin M., Izquierdo I., Medina J. H. (1997) Involvement of hippocampal cAMP/cAMP-dependent protein kinase signaling pathways in a late memory consolidation phase of aversively motivated learning in rats. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 94; 7041-7046.

Bernard F. A., Bullmore E. T., Graham K. S., Thompson S. A., Hodges J. R., Fletcher P. C. (2004) The hippocampal region is involved in successful recognition of both remote and recent famous faces. *Neuroimage* 22; 1704-1714.

9. Literaturverzeichnis

- Betcheva E. T., Mushiroda T., Takahashi A., Kubo M., Karachanak S. K., Zaharieva I. T., Vazharova R. V., Dimova I. I., Milanova V. K., Tolev T., Kirov G., Owen M. J., O'Donovan M. C., Kamatani N., Nakamura Y., Toncheva D. I. (2009) Case-control association study of 59 candidate genes reveals the DRD2 SNP rs6277 (C957T) as the only susceptibility factor for schizophrenia in the Bulgarian population. *Journal of Human Genetics* 5; 98-107.
- Blaxton T. A., Bookheimer S. Y., Zeffiro T. A., Figlozzi C. M., Gaillard W. D., Theodore W. H. (1996) Functional mapping of human memory using PET: comparisons of conceptual and perceptual tasks. *Canadian Journal of Experimental Psychology* 50; 42-56.
- Bleuler E. (1911) Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien. *Aschaffenburg G (ed) Handbuch der Psychiatrie, Leipzig*.
- Blumenfeld R. S., Ranganath C. (2007) Prefrontal cortex and long-term memory encoding: an integrative review of findings from neuropsychology and neuroimaging. *Neuroscientist* 13; 280-291.
- Bogerts B., Falkai P., Greve B. (1991) Evidence of reduced temporolimbic structure volumes in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 48; 956-958.
- Boks M. P., Rietkerk T., van de Beek M. H., Sommer I. E., de Koning T. J., Kahn R. S. (2007) Reviewing the role of the genes G72 and DAAO in glutamate neurotransmission in schizophrenia. *European Neuropsychopharmacology* 17(9); 567-572.
- Bouchard T., McGue M. (2003) Genetic and environmental influences on human psychological differences. *Journal of Neurobiology* 54; 4-45.
- Bouchard T. J., McGue M. (1981) Familial studies of intelligence: a review. *Science* 212; 1055-1059.
- Boydell J., van Os J., McKenzie K., Allardyce J., Goel R., McCreadle R. G., Murray R. M. (2001) Incidence of schizophrenia in ethnic minorities in London: ecological study into interactions with environment. *British Journal of Psychiatry* 323; 1336-1338.

9. Literaturverzeichnis

Braff D. L., Freedman R., Schork N. J., Gottesman I. I. (2007) Deconstructing schizophrenia: an overview of the use of endophenotypes in order to understand a complex disorder. *Schizophrenia Bulletin* 33; 21-32.

Braff D. L., Geyer M. A., Swerdlow N. R. (2001) Human studies of prepulse inhibition of startle: normal subjects, patient groups and pharmacological studies. *Psychopharmacology* 156; 234-258.

Braff D.L., Stone C., Callaway E., Geyer M., Glick I., Bali L. (1978) Prestimulus effects on human startle reflex in normals and schizophrenics. *Psychophysiology* 15; 339-343.

Bramon E., Rabe-Hesketh S., Sham P., Murray R. M., Frangou S. (2004) Meta-analysis of the P300 and P50 waveforms in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 70; 315-329.

Brand M., Markowitsch H. J. (2006) Lernen und Gedächtnis aus neurowissenschaftlicher Perspektive - Konsequenzen für die Gestaltung des Schulunterrichts. U. Herrmann (Hrsg.), *Initialisierung einer wünschenswerten wechselseitigen Lerngeschichte*, Weinheim: Beltz Verlag; 60-76.

Bray I., Waraich P., Jones W., Slater S., Goldner E. M., Somers J. (2006) Increase in schizophrenia incidence rates: findings in a Canadian cohort born 1975–1985. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology* 41; 611-618.

Breitborde N. J., López S. R., Wickens T. D., Jenkins J. H., Karno M. (2007) Toward specifying the nature of the relationship between expressed emotion and schizophrenic relapse: the utility of curvilinear models. *International Journal of Methods in Psychiatric Research* 16; 1-10.

Bressan R. A., Erlandsson K., Stone J. M., Mulligan R. S., Krystal J. H., Ell P. J., Pilowski L. S. (2005) Impact of schizophrenia and chronic antipsychotic treatment on [123I]CNS-1261 binding to N-Methyl-D-Aspartate receptors in vivo. *Biological Psychiatry* 51; 41-46.

9. Literaturverzeichnis

Brewer W. J., Wood S. J., McGorry P. D., Francey S. M., Philipps L. J., Yung A. R., Anderson V., Copolov D. L., Singh B., Velakoulis D, Pantelis C. (2003) Impairment of olfactory identification ability in individuals at ultra-high risk for psychosis who later develop schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry* 160; 1790-1794.

Brown A. S. (2006) Prenatal infection as a risk factor for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 32; 200-202.

Brown A. S., Cohen P., Harkavy-Friedman J., Babulas V., Gorman J. M., Susser E. (2001) Prenatal rubella, premorbid abnormalities, and adult schizophrenia. *Biological Psychiatry* 49; 473-486.

Brown A. S., Barraclough B. (2000a) Causes of the excess mortality of schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry* 177; 212-217.

Brown A. S., Cohen P., Greenwald S., Susser E. (2000b) Non-affective psychosis after prenatal exposure to rubella. *The American Journal of Psychiatry* 157; 438-443.

Browne S., Clarke M. Gervin M., Waddington J. L., Larkin C., O'Callaghan E. (2000) Determinants of quality of life at first presentation with schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry* 176; 173-176.

Buchanan R. W., Davis M., Goff D., Green M. F., Keefe R. S., Leon A. C., Nüchterlein K. H., Laughren T., Levin R., Stover E., Fenton W., Marder S. R. (2005) A summary of the FDA-NIMH-MATRICES workshop on clinical trial design for neurocognitive drugs for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 31; 5-19.

Buchsbaum M. S., Ingvar D. H., Kessler R., Waters R. N., Cappelletti J., van Kammen D. P., King A. C., Johnson J., Manning R. G., Flynn R. W., Mann L. S., Bunney W. E. jr., Sokoloff L. (1982) Cerebral glucography with positron tomography: use in normal subjects and in patients with schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 39; 251-259.

9. Literaturverzeichnis

Byrne M., Agerbo E., Bennedsen B., Eaton W. W., Mortensen P. B. (2007) Obstetric conditions and risk of first admission with schizophrenia: a Danish national register based study. *Schizophrenia Research* 97; 51-59.

Byrne M., Agerbo E., Ewald H., Eaton W. W., Mortensen P. B. (2003) Parental age and risk of schizophrenia - a case-control study. *Archives of General Psychiatry* 60; 673-678.

Cahn W., Hulshoff H. E., Lems E. B., van Haren N. E., Schnack H. G., van der Linden J. A., Schothorst P. F., van Engeland H., Kahn R. S. (2002) Brain volume changes in first-episode schizophrenia: a 1-year follow-up study. *Archives of General Psychiatry* 59; 1002-1010.

Campanella G., Roy M., Barbeau A. (1987) Drugs affecting movement disorders. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 27; 113-136.

Cannon M., Caspi A., Moffitt T. E., Harrington H. L., Taylor A. Q., Murray R. M., Poulton R. (2002) Evidence for early-childhood, pan-developmental impairment specific to schizophreniform disorder: results from a longitudinal birth cohort. *Archives of General Psychiatry* 59; 449-456.

Cannon T. D., Zorrilla L. E., Shtasel D., Gur R. E., Gur R. C., Marco E. J., Moberg P., Price R. A. (1994) Neuropsychological functioning in siblings discordant for schizophrenia and healthy volunteers. *Archives of General Psychiatry* 51; 651-661.

Cantor-Graae E., Selten J. P. (2005) Schizophrenia and migration: a meta-analysis and review. *The American Journal of Psychiatry* 162; 12-24.

Carlsson A., Carlsson M. L. (2006) A dopaminergic deficit hypothesis of schizophrenia: the path to discovery. *Dialogues in Clinical Neuroscience* 8; 137-142.

Carlsson A., Waters N., Holm-Waters S., Tedroff J., Nilsson M., Carlsson M. L. (2001) Interactions between monoamines, glutamate, and GABA in schizophrenia: new evidence. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 41; 237-260.

9. Literaturverzeichnis

Carlsson A., Hansson L. O., Waters N., Carlsson M. L. (1999) A glutamatergic deficiency model of schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry - Supplemetary material* 37; 2-6.

Carlsson A., Lindqvist M. (1963) Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain. *Acta Pharmacol Toxicol* 20; 140-144.

Caspi A., Moffitt T. E. (2006) Gene-environment interactions in psychiatry: joining forces with neuroscience. *Nature Reviews Neuroscience* 7; 583-590.

Caspi A., Reichenberg A., Weiser M., Rabinowitz J., Kaplan Z., Knobler H., Davidson-Sagi D., Davidson M. (2003) Cognitive performance in schizophrenia patients assessed before and following the first psychotic episode. *Schizophrenia Research* 65; 87-94.

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

Chan R. C., Gottesman I. I. (2008) Neurological soft signs as candidate endophenotypes for schizophrenia: a shooting star or a Northern star? *Neurosciences and Biobehavioural Reviews* 32; 957-971.

Chen J., Tsang S. Y., Zhao C. Y., Pun F. W., Yu Z., Mei L., Lo W. S., Fang S., Liu H., Stöber G., Xue H. (2009) GABRB2 in schizophrenia and bipolar disorder: disease association, gene expression and clinical correlations. *Biochemical Society Transactions* 37; 1415-1418.

Cheng J. Y., Ko J. S., Chen R. Y. (2006) Meta-regression analysis using latitude as moderator of paternal age related schizophrenia risk: high ambient temperature induced de novo mutations or is it related to the cold? *Schizophrenia Research* 99; 71-76.

Chipuer H. M., Rovine M. J., Plomin R. (1990) LISREL modeling: genetic and environmental influences on IQ revisited. *Intelligence* 14; 11-29.

Chubb J. E., Bradshaw D. C., Soares D. J., Porteous D. J., Millar J. K. (2008) The DISC locus in psychiatric illness. *Molecular Psychiatry* 13; 36-64.

9. Literaturverzeichnis

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., Delabrosse S., Lissarrague S, Picard F-P., Maurice K., Essioux L., Millasseau P., Grel P., Debailleul V., Simon A.-M., Caterina D., Dufaure I., Malekzadeh K., Belova M., Luan J.-J., Bouillot M., Sambucy J.-L., Primas G., Saumier M., Boubkiri N., Martin-Saumier S., Nasroune M., Peixoto H., Delaye A., Pinchot V., Bastucci M., Guillou S., Chevillon M., Sainz-Fuertes R., Meguenni S., Aurich-Costa J., Cherif D., Gimalac A., van Duijn C., Gauvreau D., Ouelette G., Fortier I., Realson J., Sherbatich T., Riazanskaia N., Rogaev E., Raeymaekers P., Aerssens J., Konings F., Luyten W., Macciardi F, Sham P. C., Straub R. E., Weinberger D. R., Cohen N., Cohen D. (2002) Genetic and physiological data implicating the new human gene G72 and the gene for D-amino acid oxidase in schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the U.S.A.* 99; 13675–13680.

Cirillo M. A., Seidman L. J. (2003) Verbal declarative memory dysfunction in schizophrenia: from clinical assessment to genetics and brain mechanisms. *Neuropsychological Review* 13; 43-77.

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

Clarke M., Whitty P., Browne S., McTigue O., Kamali M., Gervin M. (2006) Untreated illness and outcome of psychosis. *The British Journal of Psychiatry* 189; 235-240.

Clinton S. M., Meador-Woodruff J. H. (2004) Thalamic dysfunction in schizophrenia: neurochemical, neuropathological, and in vivo imaging abnormalities. *Schizophrenia Research* 69; 237-253.

Cochran S. M., Kennedy M., McKerchar C. E., Steward L. J., Pratt J. A., Morris B. J. (2003) Induction of metabolic hypofunction and neurochemical deficits after chronic intermittent exposure to phencyclidine: differential modulation by antipsychotic drugs. *Neuropsychopharmacology* 28; 265-275.

Collingridge G. L., Singer W. (1990) Excitatory amino acid receptors and synaptic plasticity. *Trends in Pharmacological Sciences* 11; 290-296.

9. Literaturverzeichnis

Comer R. J. (2001) *Klinische Psychologie. Heidelberg, Berlin: Spektrum Akademischer Verlag, 2. deutsche Auflage.*

Compton M. T., Bollini A. M., McKenzie M. L., Kryda A. D., Rutland J., Weiss P. S., Bercu Z., Esterberg M. L., Walker E. F. (2007) Neurological soft signs and minor physical anomalies in patients with schizophrenia and related disorders, their first-degree biological relatives, and non-psychiatric controls. *Schizophrenia Research* 94; 64-73.

Cooper C. (2008) Perceptions of disadvantage, ethnicity and psychosis. *The British Journal of Psychiatry* 192; 185-190.

Cornblatt B., Obuchowski M., Roberts S., Pollack S., Erlenmeyer-Kimling L. (1999) Cognitive and behavioral precursors of schizophrenia. *Development and Psychopathology* 113; 487-508.

Corvin A., Donohoe G., McGhee K., Murphy K., Kenny N., Schwaiger S., Nangle J. M., Morris D., Gill M. (2007a) D-Aminoacidoxidase (DAO) genotype and mood symptomatology in schizophrenia. *Neuroscience Letters* 426; 97-100.

Corvin A., McGhee K. A., Murphy K., Donohoe G., Nangle J. M., Schwaiger S., Kenny N., Clarke S., Meagher D., Quinn J., Scully P., Baldwin P., Browne D., Walsh C., Waddington J. L., Morris D. W., Gill M. (2007b) Brief research communication: evidence for association and epistasis at the DAOA/G30 and D-Amino Acid Oxidase loci in an Irish schizophrenia sample. *The American Journal of Medical Genetics Part B (Neuropsychiatric Genetics)* 144B; 949-953.

Coyle J. T. (2006) Glutamate and schizophrenia: beyond the dopamine hypothesis. *Cellular and Molecular Neurobiology* 26; 365-384.

Coyle J. T. (2004) The GABA-glutamate connection in schizophrenia: which is the proximate cause? *Biochemical Pharmacology* 68; 1507-1514.

Coyle J. T. (1996) The glutamatergic dysfunction hypothesis for schizophrenia. *Harvard Review of Psychiatry* 3; 241-253.

9. Literaturverzeichnis

Craddock N., O'Donovan M. C., Owen M. J. (2007) Phenotypic and genetic complexity of psychosis. Invited commentary on schizophrenia: a common disease caused by multiple rare alleles. *British Journal of Psychiatry* 190; 200-203.

Crow T. J. (2002) Handedness, language lateralisation and anatomical asymmetry: relevance of protocadherin XY to hominid speciation and the aetiology of psychosis. *The British Journal of Psychiatry* 181; 295-297.

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

Cullberg J. (2003) Stressful life events preceding the first onset of psychosis: an explorative study. *Nordic Journal of Psychiatry* 57; 209-214.

Cullen T. J., Walker M. A., Eastwood S. L., Esiri M. M., Harrison P. J., Crow T. J. (2006) Anomalies of asymmetry of pyramidal cell density and structure in dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry* 188; 26-31.

Danion J. M., Peretti S., Gras-Vincendon A., Singer L. (1992) Memory disorders in schizophrenia. *Encephale* 18; 315-328.

Davidson L. L., Heinrichs R. W. (2003) Quantification of frontal and temporal lobe brain-imaging findings in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychiatry Research* 122; 69-87.

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

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

9. Literaturverzeichnis

Davies G., Welham J., Chant D., Torrey E. F., McGrath J. (2003) A systematic review and meta-analysis of northern hemisphere season of birth studies in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 29; 587-593.

Davis K. L., Kahn R. S., Ko G., Davidson M. (1991) Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *The American Journal of Psychiatry* 148; 1474-1486.

Davis M., Ressler K., Rothbaum B. O., Richardson R. (2006) Effects of D-cycloserine on extinction: translation from preclinical to clinical work. *Biological Psychiatry* 60; 369-375.

Delawalla Z., Barch D. M., Fisher Eastep J. L., Thomason E. S., Hanewinkel M. J., Thompson P. A., Csernansky J. G. (2006) Factors mediating cognitive deficits and psychopathology among siblings of individuals with schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 32; 525-537.

DeLisi L. E. (2008) The concept of progressive brain change in schizophrenia: implications for understanding schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 34; 312-321.

DeLisi L. E., Sakuma M., Kushner M., Finer D. L., Hoff A. L., Crow T. J. (1997) Anomalous cerebral asymmetry and language processing in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 23; 255-271.

DeLisi L. E., Hoff A. L., Neale C., Kushner M. (1994) Asymmetries in the superior temporal lobe in male and female first-episode schizophrenic patients: measures of the planum temporale and superior temporal gyrus by MRI. *Schizophrenia Research* 12; 19-28.

Detera-Wadleigh S. D., McMahon F. J. (2006) G72/G30 in schizophrenia and bipolar disorder: review and meta-analysis. *Biological Psychiatry* 60; 106-114.

Dickinson D., Ragland J. D., Calkins M. E., Gold J. M., Gur R. C. (2006) A comparison of cognitive structure in schizophrenia patients and healthy controls using confirmatory factor analysis. *Schizophrenia Research* 85; 20-29.

9. Literaturverzeichnis

Dickinson D., Iannone V. N., Wilk C. M., Gold J. M. (2004) General and specific cognitive deficits in schizophrenia. *Biological Psychiatry* 55; 826-833.

Di Maria E., Gulli R., Begni S., De Luca A., Bignotti S., Pasini A., Bellone E., Pizzuti A., Dallapiccola B., Novelli G., Ajmar F., Gennarelli M., Mandich P. (2004) Variations in the NMDA receptor subunit 2B gene (GRIN2B) and schizophrenia: a case-control study. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics* 128B (1); 27-29.

Dingledine R., Borges K., Bowie D., Traynelis S. F. (1999) The glutamate receptor ion channels. *Pharmacological Reviews* 51; 7-61.

Dohrenwend B. P., Levav I., ShROUT P. E., Schwartz S., Naveh G., Link B. G., Skodol A. E., Stueve A. (1992) Socioeconomic status and psychiatric disorders: the causation-selection issue. *Science* 255; 946-952.

Dragovic M., Hammond G. (2005) Handedness in schizophrenia: a quantitative review of evidence. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 111; 410-419.

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

Duplantier A. J., Becker S. L., Bohanon M. J., Borzilleri K. A., Chrnyk B. A., Downs J. T., Hu L. Y., El-Kattan A., James L. C., Liu S., Lu J., Maklad N., Mansour M. N., Mente S., Piotrowski M. A., Sakya S. M., Sheehan S., Steyn S. J., Strick C. A., Williams V. A., Zhang L. (2009) Discovery, SAR, and pharmacokinetics of a novel 3-hydroxyquinolin-2(1H)-one series of potent d-amino acid oxidase (DAAO) inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry* 52; 3576-3585.

Eack S. M., Newhill C. E. (2007) Psychiatric symptoms and quality of life in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin* 33; 1225–1237.

Eaton W. W., Hall A. L., MacDonald R., McKibben J. (2007) Case identification in psychiatric epidemiology: a review. *International Review of Psychiatry*; 497-507.

9. Literaturverzeichnis

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

Edwards M. J. (2007) Hyperthermia in utero due to maternal influenza is an environmental risk factor for schizophrenia. *Congenit Anom (Kyoto) 47*; 84-89.

Egan M. F., Straub R. E., Goldberg T. E., Yakub I., Callicott J. H., Hariri A. R., Mattay V. S., Bertolino A., Hyde T. M., Shannon-Weickert C., Akil M., Crook J., Vakkalanka R. K., Balkissoon R., Gibbs R. A., Kleinman J. E., Weinberger D. R. (2004) Variation in GRM3 affects cognition, prefrontal glutamate, and risk for schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 101 (34)*; 12604-12609.

Eichenbaum H. (2000) A cortical-hippocampal system for declarative memory. *Nature Reviews Neuroscience 1*; 41-50.

Eldridge L. L., Knowlton B. J., Furmanski C. S., Bookheimer S. Y., Engel S. A. (2000) Remembering episodes: a selective role for the hippocampus during retrieval. *Nature Neuroscience 3*; 1149-1152.

El-Saadi O., Pedersen C. B., McNeil T. F., Saha S., Welham J., O'Callaghan E., Cantor-Graae E., Chant D., Mortensen P. B., McGrath J. (2004) Paternal and maternal age as risk factors for psychosis: findings from Denmark, Sweden and Australia. *Schizophrenia Research 67*; 227-236.

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

Eulenburg V., Armsen W., Betz H., Gomeza J. (2005) Glycine transporters: essential regulators of neurotransmission. *Trends in Biochemical Sciences 30*; 325-333.

Evins A. E., Mays V. K., Rigotti N. A., Tisdale T., Cather C., Goff D. C. (2001) A pilot trial of bupropion added to cognitive behavioral therapy for smoking cessation in schizophrenia. *Nicotine and Tobacco Research 3*; 397-403.

9. Literaturverzeichnis

Falkai P. (2008) Diagnose, Ätiologie und Neuropathophysiologie der Schizophrenie. *In Neuropsychologie der Schizophrenie, 1.Auflage. Heidelberg, Springer Medizin Verlag.*

Falkai P., Honer W. G., David S., Bogerts B., Majtenyi C., Bayer T. A. (1999) No evidence for astrogliosis in brains of schizophrenic patients: a post-mortem study. *Neuropathology and Applied Neurobiology* 25; 48-53.

Fallin M. D., Lasseter V. K., Avramopoulos D., Nicodemus K. K., Wolyniec P-S., McGrath J. A., Steel G., Nestadt G., LiangK.-Y., Haganir R. L., Valle D., Pulver A. E. (2005) Bipolar disorder and schizophrenia: a 440–single-nucleotide polymorphism screen of 64 candidate genes among Ashkenazi Jewish case-parent trios. *The American Journal of Human Genetics* 77; 918-936.

Fannon D., Chitnis X., Doku V., Tennakoon L., O’Ceallaigh S., Soni W., Sumich A., Lowe J., Santamaria M., Sharma T. (2000) Features of structural brain abnormality detected in first-episode psychosis. *The American Journal of Psychiatry* 157; 1829-1834.

Faraone S. V., Seidman L. J., Kremen W. S., Toomey R., Pepple J. R., Tsuang M. T. (2000) Neuropsychologic functioning among the nonpsychotic relatives of schizophrenic patients: the effect of genetic loading. *Biological Psychiatry* 48; 120-126.

Faraone S. V., Seidman L. J., Kremen W. S., Toomey R., Pepple J. R., Tsuang M. T. (1999) Neuropsychological functioning among the nonpsychotic relatives of schizophrenic patients: a 4-year follow-up study. *Journal of Abnormal Psychology* 108; 176-181.

Feng L. G., Song Z. W., Xin F., Hu J. (2009) Association of plasma homocysteine and methylenetetrahydrofolate reductase C677T gene variant with schizophrenia: a Chinese Han population-based case-control study. *Psychiatry Research* 168; 205-208.

Ferbinteanu J., Kennedy P. J., Shapiro M. L. (2006) Episodic memory - from brain to mind. *Hippocampus* 16; 691-703.

9. Literaturverzeichnis

Fine A., Hoyle C., Maclean C. J., Levatte T. L., Baker H. F., Ridley R. M. (1997) Learning impairments following injection of a selective cholinergic immunotoxin, ME20.4 IgG-saporin, into the basal nucleus of Meynert in monkeys. *Neuroscience* 81; 331-343.

Fink M. (2013) Rediscovering catatonia: the biography of a treatable syndrome. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 441; 1-47.

Fish B., Marcus J., Hans S. L., Auerbach J. G., Perdue S. (1992) Infants at risk for schizophrenia: sequelae of a genetic neurointegrative defect: a review and replication analysis of pandysmaturation in the Jerusalem infant development study. *Archives of General Psychiatry* 49; 221-235.

Flyckt L., Mattsson M., Edman G., Carlsson R., Cullberg J. (2006) Predicting 5-year outcome in first-episode psychosis: construction of a prognostic rating scale. *Journal of Clinical Psychiatry* 67; 916-924.

Foltyn V. N., Bendikov I., De M. J., Panizzutti R., Dumin E., Shleper M., Li P., Toney M. D., Kartvelishvily E., Wolosker H. (2005) Serine racemase modulates intracellular D-serine levels through an alpha,beta-elimination activity. *The Journal of Biological Chemistry* 280; 1754-1763.

Freedman R., Olincy A., Ross R. G., Waldo M. C., Srevens K. E., Adler L. E., Leonard S. (2003) The genetics of sensory gating deficits in schizophrenia. *Current Psychiatry Reports* 5; 155-161.

Fukui K., Miyake Y. (1992) Molecular cloning and chromosomal localization of a human gene encoding D-amino-acid oxidase. *The Journal of Biological Chemistry* 267; 18631-18638.

Gabrieli J. D. (1998) Cognitive neuroscience of human memory. *Annual Review of Psychology* 49; 87-115.

9. Literaturverzeichnis

- Gabrieli J. D., Stebbins G. T., Singh J., Willingham D. B., Goetz C. G. (1997) Intact mirror-tracing and impaired rotary-pursuit skill learning in patients with Huntington's disease: evidence for dissociable memory systems in skill learning. *Neuropsychology* 11; 272-281.
- Gao X.-M., Sakai K., Roberts R. C., Conley R. R., Dean B., Tamminga C. A. (2000) Ionotropic glutamate receptors and expression of N-Methyl-D-Aspartate receptor subunits in subregions of human hippocampus: effects of schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry* 157; 1141-1149.
- Gasbarri A., Sulli A., Innocenzi R., Pacitti C., Brioni J. D. (1996) Spatial memory impairment induced by lesion of the mesohippocampal dopaminergic system in the rat. *Neuroscience* 74; 1037-1044.
- Gasic G. P., Hollmann M. (1992) Molecular neurobiology of glutamate receptors. *Annual Review of Physiology* 54; 507-536.
- Gibbons A. S., Udawela M., Jeon W. J., Seo M. S., Brooks L., Dean B. (2011) The neurobiology of APOE in schizophrenia and mood disorders. *Frontiers in Bioscience* 16; 962-979.
- Giegling I., Hartmann A.-M., Genius J., Benninghoff J., Möller H. J., Rujescu D. (2008) Systems biology and complex neurobehavioral traits. *Pharmacopsychiatry* 41; 32-66.
- Giovannini M. G., Rakovska A., Benton R. S., Pazzagli M., Bianchi L., Pepeu G. (2001) Effects of novelty and habituation on acetylcholine, GABA, and glutamate release from the frontal cortex and hippocampus of freely moving rats. *Neuroscience* 106; 43-53.
- Glantz L. A., Gilmore J. H., Lieberman J. A., Jarskog L. F. (2006) Apoptotic mechanisms and the synaptic pathology of schizophrenia. *Schizophrenia Research* 81; 47-63.
- Glessner J. T., Hakonarson H. (2009) Common variants in polygenic schizophrenia. *Genome Biology* 10; 236.

9. Literaturverzeichnis

Gold J. M., Randolph C., Carpenter C. J., Goldberg T. E., Weinberger D. R. (1992) Forms of memory failure in schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology* 101; 487-494.

Goldberg T. E., Straub R. E., Callicott J. H., Hariri A., Mattay V. S., Bigelow L., Coppola R., Egan M. F., Weinberger D. R. (2006) The G72/G30 gene complex and cognitive abnormalities in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 31; 2022-2032.

Goldberg T. E., Weinberger D. R. (1995) Thought disorder, working memory and attention: interrelationships and the effects of neuroleptic medications. *International Clinical Psychopharmacology* 10; 99-104.

Goldman-Rakic P. S. (1994) Working memory dysfunction in schizophrenia. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 6; 348-357.

Goldstein G., Allen D. N., Seaton B. E. (1998) A comparison of clustering solutions for cognitive heterogeneity in schizophrenia. *Journal of the International Neuropsychological Society* 4; 353-362.

Gottesman I. I., Gould T. D. (2003) The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *The American Journal of Psychiatry* 160; 636-645.

Gottesman I. I., Bertelsen A. (1989) Confirming unexpressed genotypes for schizophrenia. Risks in the offspring of Fischer's Danish identical and fraternal discordant twins. *Archives of General Psychiatry* 46; 867-872.

Gray J. R., Thompson P. M. (2004) Neurobiology of intelligence: science and ethics. *Nature Reviews* 5; 471-482.

Green M. F., Nüchterlein K. H., Gold J. M., Barch D. M., Cohen J., Essock S., Fenton W. S., Frese F., Goldberg T. E., Heaton R. K., Keefe R. S., Kern R. S., Kraemer H., Stover E., Weinberger D. R., Zalcman S., Marder S. R. (2004) Approaching a consensus cognitive battery for clinical trials in schizophrenia: the NIMH-MATRICES conference to select cognitive domains and test criteria. *Biological Psychiatry* 56; 301-307.

9. Literaturverzeichnis

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

Gur R. E., Calkins M. E., Gur R. C., Horan W. P., Nüchterlein K. H., Seidman L. J., Stone W. S. (2007) The consortium on the genetics of schizophrenia: neurocognitive endophenotypes. *Schizophrenia Bulletin* 33; 49-68.

Gustafson E. C., Stevens E. R., Wolosker H., Miller R. F. (2007) Endogenous D-serine contributes to NMDA-receptor-mediated light-evoked responses in the vertebrate retina. *Journal of Neurophysiology* 98; 122-130.

Häfner H. (2003a) Gender differences in schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology* 28; 17-54.

Häfner H., an der Heiden W. (2003b) Course and outcome of schizophrenia. *Hirsch SR, Weiberger DR (eds) Schizophrenia. Massachusetts, Oxford, Victoria, Berlin: Blackwell Science.*

Häfner H. (2000) Das Rätsel Schizophrenie. *C.H.Beck-Verlag.*

Häfner H., an der Heiden W., Behrens S. (1998) Causes and consequences of the gender differences in age of onset of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 24; 99-113.

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

Hänninen K., Katila H., Saarela M., Rontu R., Mattila K. M., Fan M., Hurme M., Lehtimäki T. (2008) Interleukin-1 beta gene polymorphism and its interactions with neuroregulin-1 gene polymorphism are associated with schizophrenia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 25; 10-15.

Härting C., Markowitsch H. J., Neufeld H., Calabrese P., Deisinger K., Kessler J. (2000) Wechsler Gedächtnistest; Revidierte Fassung. WMS-R. *Bern: Huber.*

9. Literaturverzeichnis

Halari R., Kumari V., Mehrotra R., Wheeler M., Hines M., Sharma T. (2004) The relationship of sex hormones and cortisol with cognitive functioning in schizophrenia. *Journal of Psychopharmacology* 18; 366-374.

Hambrecht M., Riecher-Rössler A., Fätkenheuer B., Louzã M. R., Häfner H. (1994) Higher morbidity risk for schizophrenia in males: fact or fiction? *Comprehensive Psychiatry* 35; 39-49.

Hambrecht M., Maurer K., Häfner H. (1992) Evidence for a gender bias in epidemiological studies of schizophrenia. *Schizophrenia Research* 8; 223-231.

HapMap (2011a) International HapMap Project . Online verfügbar unter: http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov/cgi-perl/snp_details_phase3?name=rs4964762&source=hapmap28_B36&tmpl=snp_details_phase3. Zuletzt abgerufen am 04.09.2013.

HapMap (2011b) International HapMap Project . Online verfügbar unter: http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov/cgi-perl/snp_details_phase3?name=rs2070586&source=hapmap28_B36&tmpl=snp_details_phase3. Zuletzt abgerufen am 04.09.2013.

Harris E. C., Barraclough B. (1998) Excess mortality of mental disorder. *The British Journal of Psychiatry* 173; 11-53.

Harrison G., Hopper K., Craig T., Laska E., Siegel C., Wanderling J., Dube K. C., Ganey K., Giel R., An der Heiden W., Holmberg S. K., Janca A., Lee P. W. H., Léon C. A., Malhotra S., Marsella A. J., Nakane Y., Sartorius N., Shen Y., Skoda C., Thara R., Tsirkin S. J., Varma V. K., Walsh D., Wiersma D. (2001) Recovery from psychotic illness: a 15- and 25-year international follow-up study. *The British Journal of Psychiatry* 178; 506-517.

Harrison P. J., Law A. J. (2006) Neuregulin 1 and schizophrenia: genetics, gene expression, and neurobiology. *Biological Psychiatry* 60;132-140.

9. Literaturverzeichnis

Harrison P. J., Weinberger D. R. (2005) Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence. *Molecular Psychiatry* 10; 40-68.

Harrison P. J. (2004) The hippocampus in schizophrenia: a review of the neuropathological evidence and its pathophysiological implications. *Psychopharmacology* 174; 151-162.

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

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

Hashimoto A., Oka T., Nishikawa T. (1995) Extracellular concentration of endogenous free D-serine in the rat brain as revealed by in vivo microdialysis. *Neuroscience* 66; 635-643.

Hashimoto A., Kumashiro S., Nishikawa T., Oka T., Takahashi K., Mito T., Takashima S., Doi N., Mizutani Y., Yamazaki T., Kaneko T., Ootomo E. (1993) Embryonic development and postnatal changes in free D-aspartate and D-serine in the human prefrontal cortex. *Journal of Neurochemistry* 61; 348-351.

Hashimoto K., Engberg G., Shimizu E., Nordin C., Lindstrom L. H., Iyo M. (2005) Reduced d-serine to total serine ratio in the cerebrospinal fluid of drug-naïve schizophrenic patients. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry* 29; 767-769.

Hashimoto K., Fukushima T., Shimizu E., Komatsu N., Watanabe H., Shinoda N., Nakazato M., Kumakiri C., Okada S., Hasegawa H., Imai K., Iyo M. (2003) Decreased serum levels of D-serine in patients with schizophrenia: evidence in support of the N-methyl-D-aspartate receptor hypofunction hypothesis of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 60; 572-576.

Heckers S., Konradi C. (2002) Hippocampal neurons in schizophrenia. *Journal of Neural Transmission* 109; 891-905.

9. Literaturverzeichnis

Heckers S., Curran T., Goff D., Rauch S. L., Fischman A. J., Alpert N. M., Schacter D. L. (2000) Abnormalities in the thalamus and prefrontal cortex during episodic object recognition in schizophrenia. *Biological Psychiatry* 48; 651-657.

Hegarty J. D., Baldessarini R. J., Tohen M., Wateraux C., Oepen G. (1994) One hundred years of schizophrenia: a meta-analysis of the outcome literature. *The American Journal of Psychiatry* 151; 1409- 1416.

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

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

Heinrichs R. W., Ruttan L., Zakzanis K. K., Case D. (1997) Parsing schizophrenia with neurocognitive tests: evidence of stability and validity. *Brain and Cognition* 35; 207-224.

Helmes E., Landmark J. (2003) Subtypes of schizophrenia: a cluster analytic approach. *Canadian Journal of Psychiatry* 48; 702-708.

Hennah W., Thomson P., Peltonen L., Porteous D. (2006) Genes and schizophrenia: beyond schizophrenia: the role of DISC1 in major mental illness. *Schizophrenia Bulletin* 32; 409-416.

Heresco-Levy U., Javitt D. C., Ebstein R., Vass A., Lichtenberg P., Bar G., Catinari S., Ermilov M. (2005) D-serine efficacy as add-on pharmacotherapy to risperidone and olanzapine for treatment-refractory schizophrenia. *Biological Psychiatry* 57; 577-585.

Hersi A. I., Rowe W., Gaudreau P., Quirion R. (1995) Dopamine D1 receptor ligands modulate cognitive performance and hippocampal acetylcholine release in memory- impaired aged rats. *Neuroscience* 69; 1067-1074.

9. Literaturverzeichnis

- Hilger E., Kasper S. (2002) Kognitive Symptomatik bei schizophrener Erkrankung: Diagnostik und Pharmakotherapie. *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie* 3; 17-22 .
- Hill K., Mann L., Laws K. R., Stephenson C. M., Nimmo-Smith I., McKenna P. J. (2004) Hypofrontality in schizophrenia: a meta-analysis of functional imaging studies. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 110; 243-256.
- Hirai H., Kirsch J., Laube B., Betz H., Kuhse J. (1996) The glycine binding site of the N-methyl-D- aspartate receptor subunit NR1: identification of novel determinants of co-agonist potentiation in the extracellular M3-M4 loop region. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 93; 6031-6036.
- Honea R., Crow T. J., Passingham D., Mackay C. E. (2005) Regional deficits in brain volume in schizophrenia: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *The American Journal of Psychiatry* 162; 2233-2245.
- Howard R., Ford R. (1992) From the jumping Frenchmen of Maine to post-traumatic stress disorder: the startle response in neuropsychiatry. *Psychological Medicine* 22; 695-707.
- Howes O. D., Kapur S. (2009) The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III - the final common pathway. *Schizophrenia Bulletin* 35; 549-562.
- Hutton S. B., Ettinger U. (2006) The antisaccade task as a research tool in psychopathology: a critical review. *Psychophysiology* 43; 302-313.
- Ibrahim H. M., Hogg A. J., Healy D. J., Haroutunian V., Davis K. L., Meador-Woodruff J. H., (2000) Ionotropic glutamate receptor binding and subunit mRNA expression in thalamic nuclei in schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry* 157; 1811-1823
- ICD-10 (1992) International Classification of Diseases: WHO, 1992. *Deutsche Ausgabe: Internationale Klassifikation psychischer Störungen.*

9. Literaturverzeichnis

Ingason A., Rujescu D., Cichin S., Sigurdsson E., Sigmundsson T., Pietiläinen O. P., Buizer-Voskamp J. E., Strengman E., Francks C., Muglia P., Gylfason A., Gustafsson O., Olason P. I., Steinberg S., Hansen T., Jakobsen K. D., Rasmussen H. B., Giegling I., Möller H. J., Hartmann A., Crombie C., Fraser G., Walker N., Lonnqvist J., Suvisaari J., Tuulio-Henriksson A., Bramon E., Kiemenev L. A., Franke B., Murray R., Vassos E., Toulopoulou T., Mühleisen T. W., Tosato S., Ruggeri M., Djurovic S., Andreassen O. A., Zhang Z., Werge T., Ophoff R. A.; GROUP Investigators, Rietschel M., Nöthen M. M., Petursson H., Stefansson H., Peltonen L., Collier D., Stefansson K., St Clair D. M. (2011) Copy number variations of chromosome 16p13.1 region associated with schizophrenia. *Molecular Psychiatry* 16; 17-25.

International Schizophrenia Consortium, Purcell S. M., Wray N. R., Stone J. L., Visscher P. M., O'Donovan M. C., Sullivan P. F., Sklar P. (2009) Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature* 460; 748-752.

Invitrogen (2011) Life technologies. Online verfügbar unter: <http://www.lifetechnologies.com/de/de/home.html>. Zuletzt abgerufen am 04.09.2013.

Iwana S., Kawazoe T., Park H. K., Tsuchiya K., Ono K., Yorita K., Sakai T., Kusumi T., Fukui K. (2008) Chlorpromazine oligomer is a potentially active substance that inhibits human D-amino acid oxidase, product of a susceptibility gene for schizophrenia. *Journal of Enzyme Inhibition and Medical Chemistry* 23; 901-911.

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

Jablensky A., Sartorius N., Ernberg G., Anker M., Korten A., Cooper J. E., Day R., Bertelsen A. (1992) Schizophrenia: manifestations, incidence and course in different cultures. A World Health Organization ten-country study. *Psychological Medicine Monograph Supplement* 20; 1-97.

Jansen M., Dannhardt G. (2003) Antagonists and agonists at the glycine site of the NMDA receptor for therapeutic interventions. *European Journal of Medicinal Chemistry* 38; 661-670.

9. Literaturverzeichnis

Jarskog L. F., Glantz L. A., Gilmore J. H., Lieberman J. A. (2005) Apoptotic mechanisms in the pathophysiology of schizophrenia. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry* 29; 846-858.

Javitt D. C., Coyle J. T. (2004) Decoding schizophrenia. *Scientific American* 290; 48-55.

Jay T.M. (2003) Dopamine: a potential substrate for synaptic plasticity and memory mechanisms. *Progressive in Neurobiology* 69; 375-390.

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

Jeppesen P., Petersen L., Thorup A., Abel M. B., Øhlenschlaeger J., Christensen T. Ø., Krarup G., Jørgensen P., Nordentoft M. (2008) The association between pre-morbid adjustment, duration of untreated psychosis and outcome in first-episode psychosis. *Psychological Medicine* 38; 1157-1166.

Jönsson E. G., Saetre P., Vares M., Andreou D., Larsson K., Timm S., Rasmussen H. B., Djurovic S., Melle I., Andreassen O. A., Agartz I., Werge T., Hall H., Terenius L. (2009) DTNBP1, NRG1, DAOA, DAO and GRM3 polymorphisms and schizophrenia: an association study. *Neuropsychobiology* 59; 142-150.

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

Johnson J. W., Ascher P. (1987) Glycine potentiates the NMDA response in cultured mouse brain neurons. *Nature* 325; 529-531.

Jones P., Murray R., Jones P., Rodgers B., Marmot M. (1994) Child developmental risk factors for adult schizophrenia in the British 1946 birth cohort. *The Lancet* 344; 1398-1402.

Kandel E. R., Jessell T. M. (2000) Principles of Neural Science. *McGraw-Hill Professional*.

9. Literaturverzeichnis

Kapoor R., Lim K. S., Cheng A., Garrick T., Kapoor V. (2006) Preliminary evidence for a link between schizophrenia and NMDA-glycine site receptor ligand metabolic enzymes, D-amino acid oxidase (DAAO) and kynurenine aminotransferase-1 (KAT-1). *Brain Research* 1106; 205-210.

Katsuki H., Nonaka M., Shirakawa H., Kume T., Akaike A. (2004) Endogenous D-serine is involved in induction of neuronal death by N-methyl-D-aspartate and simulated ischemia in rat cerebro-cortical slices. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 311; 836-844.

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

Keilhoff G., Becker A., Grecksch G., Wolf G., Bernstein H. G. (2004) Repeated application of ketamine to rats induces changes in the hippocampal expression of parvalbumin, neuronal nitric oxide synthase and cFOS similar to those found in human schizophrenia. *Neuroscience* 126; 591-598.

Kendell R. E., Malcolm D. E., Adams W. (1993) The problem of detecting changes in the incidence of schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry* 162; 212-218.

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

Kennedy J. L., Berg D., Bassett A. S., Roy R., King N., Perkins M. (1995) Genetic linkage for Darier disease (keratosis follicularis). *American Journal of Medical Genetics* 55; 307-310.

Keshavan M. S., Tandon R., Boutros N. N., Nasrallah H. A. (2008) Schizophrenia, "just the facts": what we know in 2008 Part 3: neurobiology. *Schizophrenia Research* 106; 89-107.

Kessler J., Folstein S. E., Denzler P. (1990) MMST. Mini-Mental-Status-Test. *Deutschsprachige Fassung. Weinheim: Beltz.*

9. Literaturverzeichnis

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

Kim B., Kim H., Joo Y. H., Lim J., Kim C.-Y., Song K. (2010) Sex-different association of DAO with schizophrenia in Koreans. *Psychiatry Research* 179; 121-125.

Kim D. H., Maneen M. J., Stahl S. M. (2009) Building a better antipsychotic: receptor targets for the treatment of multiple symptom dimensions of schizophrenia. *Neurotherapeutics* 6; 78-85.

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

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

Kirov G., Zaharieva I., Georgieva L., Moskvina V., Nikolov I., Cichon S., Hillmer A., Toncheva D., Owen M. J., O'Donovan M. C. (2009) A genome-wide association study in 574 schizophrenia trios using DNA pooling. *Molecular Psychiatry* 14; 796-803.

Kirov G., Gumus D., Chen W., Norton N., Georgieva L., Sari M., O'Donovan M. C., Erdogan F., Owen M. J., Ropers H. H., Ullmann R. (2008) Comparative genome hybridization suggests a role for NRXN1 and APBA2 in schizophrenia. *Human Molecular Genetics* 17; 458-465.

Kissling W., Höffler J., Seemann U., Müller P., Rüter E., Trenckmann U., Über A., Graf von der Schulenburg J.-M., Glaser P., Mast O., Schmidt D. (1999) Die direkten und indirekten Kosten der Schizophrenie. *Fortschritte der Neurologie, Psychiatrie* 67; 29-36.

Klinke R., Silbernagl S. (2003) Lehrbuch der Physiologie. *Thieme- Verlag, Stuttgart, 4. Auflage*.

9. Literaturverzeichnis

Klosterkötter J., Schultze-Lutter F., Ruhrmann S. (2008) Kraepelin and psychotic prodromal conditions. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 258; 74-84.

Knecht S., Breitenstein C., Bushuven S., Wailke S., Kamping S., Floel A., Zwitserlood P., Ringelstein E. B. (2004) Levodopa: faster and better word learning in normal humans. *Annals of Neurology* 56; 20-26.

Knowlton B. J., Mangels J. A., Squire L. R. (1996) A neostriatal habit learning system in humans. *Science* 273; 1399-1402.

Knowlton B. J., Squire L. R. (1993) The learning of categories: parallel brain systems for item memory and category knowledge. *Science* 262; 1747-1749.

Knutson B., Cooper J. C. (2005) Functional magnetic resonance imaging of reward prediction. *Current Opinion in Neurology* 18; 411-417.

Koch M., Schnitzler H. U. (1997) The acoustic startle response in rats-circuits mediating evocation, inhibition and potentiation. *Behavioural Brain Research* 89; 35-49.

Konno R. (1998) Rat D-amino-acid oxidase cDNA: rat D-amino-acid oxidase as an intermediate form between mouse and other mammalian D-amino-acid oxidases. *Biochimica et Biophysica Acta* 1395; 165-170.

Konno R., Yasumura Y. (1983) Mouse mutant deficient in D-amino acid oxidase activity. *Genetics* 103; 277-285.

Krystal J. H., Karper L. P., Seibyl J. P., Freeman G. K., Delaney R., Bremner J. D., Heninger G. R., Bowers M. B. Jr., Charney D. S. (1994) Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans: psychotomimetic, perceptual, cognitive and neuroendocrine responses. *Archives of General Psychiatry* 51; 199-214.

Kumashiro S., Hashimoto A., Nishikawa T. (1995) Free D-serine in post-mortem brains and spinal cords of individuals with and without neuropsychiatric diseases. *Brain Research* 681; 117-125.

9. Literaturverzeichnis

Labrie V., Duffy S., Wang W., Barger S. W., Baker G. B., Rodert J. C. (2009) Genetic inactivation of D-amino acid oxidase enhances extinction and reversal learning in mice. *Learning and Memory* 16; 28-37.

Laube B., Kuhse J., Betz H. (1998) Evidence for a tetrameric structure of recombinant NMDA receptors. *The Journal of Neuroscience* 18; 2954-2961.

Lavezzari G., McCallum J., Dewey C. M., Roche K. W. (2004) Subunit-specific regulation of NMDA receptor endocytosis. *Journal of Neurosciences*. 24; 6383-6391.

Law A. J., Deakin J. F. (2001) Asymmetrical reductions of hippocampal NMDAR1 glutamate receptor mRNA in the psychoses. *Neuroreport* 12; 2971-2974.

Lawrie S. M., Whalley H., Kestelman J. N. Abukmeil S. S., Kestelman J. N., Donnelly L., Miller P., Best J. J., Owens D. G., Johnstone E. C. (2001) Brain structure, genetic liability, and psychotic symptoms in subjects at high risk of developing schizophrenia. *Biological Psychiatry* 49; 811-823.

Lawrie S. M., Whalley H., Kestelman J. N. Abukmeil S. S., Byrne M., Hodges A., Rimmington J. E., Best J. J., Owens D. G., Johnstone E. C. (1999) Magnetic resonance imaging of brain in people at high risk of developing schizophrenia. *The Lancet* 353; 30-33.

Lawrie S. M., Abukmeil S. S. (1998) Brain abnormality in schizophrenia: a systematic and quantitative review of volumetric magnetic resonance imaging studies. *The British Journal of Psychiatry* 172; 110-120.

Leenertz L., Rujescu D., Wagner M., Frommann I., Schulze-Rauschenbach S., Schuhmacher A., Landsberg M. W., Franke P., Möller H. J., Wölwer W., Gaebel W., Häfner H., Maier W., Mössner R. (2010) Novel schizophrenia risk gene TCF4 influences verbal learning and memory functioning in schizophrenia patients. *Neuropsychology* 63; 131-136.

Lencz T., Morgan T. V., Athanasiou M., Dain B., Reed C. R., Kane J. M., Kucherlapati R., Malhotra A. K. (2007) Converging evidence for a pseudoautosomal cytokine receptor gene locus in schizophrenia. *Molecular Psychiatry* 12; 572-580.

9. Literaturverzeichnis

Levine B., Turner G. R., Tisserand D., Hevenor S. J., Graham S. J., McIntosh A. R. (2004) The functional neuroanatomy of episodic and semantic autobiographical remembering: a prospective functional MRI study. *Journal of Cognitive Neuroscience* 16; 1633-1646.

Lewandowski K. E. (2007) Relationship of catechol-O-methyltransferase to schizophrenia and its correlates: evidence for associations and complex interactions. *Harvard Review of Psychiatry* 15; 233-244.

Lewis C. M., Levinson D. F., Wise L. H., DeLisi L. E., Straub R. E., Hovatta I., Williams N. M., Schwab S. G., Pulver A. E., Faraone S. V., Brzustowicz L. M., Kaufmann C. A., Garver D. L., Gurling H. M., Lindholm E., Coon H., Moises H. W., Byerley W., Shaw S. H., Mesen A., Sherrington R., O'Neill F. A., Walsh D., Kendler K. S., Ekelund J., Paunio T., Lönngqvist J., Peltonen L., O'Donovan M. C., Owen M. J., Wildenauer D. B., Maier W., Nestadt G., Blouin J. L., Antonarakis S. E., Mowry B. J., Silverman J. M., Crowe R. R., Cloninger C. R., Tsuang M. T., Malaspina D., Harkavy-Friedman J. M., Svrakic D. M., Bassett A. S., Holcomb J., Kalsi G., McQuillin A., Brynjolfson J., Sigmundsson T., Petursson H., Jazin E., Zoëga T., Helgason T. (2003) Genome scan meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder, part II: schizophrenia. *The American Journal of Human Genetics* 73; 34-48.

Lewis D. A., Hashimoto T., Volk D. W. (2005) Cortical inhibitory neurons and schizophrenia. *Nature Reviews Neuroscience* 6; 312-324.

Li D., He L. (2007) Association study between the dystrobrevinbinding protein 1 gene (DTNBP1) and schizophrenia: a metaanalysis. *Schizophrenia Research* 96; 112-118.

Li S., Cullen W. K., Anwyl R., Rowan M. J. (2003) Dopamine-dependent facilitation of LTP induction in hippocampal CA1 by exposure to spatial novelty. *Nature Neuroscience* 6; 526-531.

Liddle P. F. (1987) The symptoms of chronic schizophrenia: a re-examination of the positive-negative dichotomy. *The British Journal of Psychiatry* 151; 145-151.

9. Literaturverzeichnis

Lindsley C. W., Shipe W. D., Wolkenberg S. E., Theberge C. R., Williams D. L., Sur C., Kinney G. G. (2006) Progress towards validating the NMDA receptor hypofunction hypothesis of schizophrenia. *Current Topics in Medicinal Chemistry* 6; 771-785.

Lisman J. E., Grace A. A. (2005) The hippocampal-VTA loop: controlling the entry of information into long-term memory. *Neuron* 46; 703-713.

Liu H., Wang H., Sheng M., Jan L. Y., Jan Y. N., Basbaum A. I. (1994) Evidence for presynaptic N-methyl-D- aspartate autoreceptors in the spinal cord dorsal horn. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 91; 8383-8387.

Liu X., Hea G., Wang X., Chena Q., Qiana X., Lina W., Lia D., Guc N., Fengc G., Heb L. (2004) Association of DAAO with schizophrenia in the Chinese population. *Neuroscience Letters* 369; 228-233.

Liu Y.-L., Fann C. S.-J., Liu C.-M., Chang C. C., Wu J. Y., Hung S. I., Liu S. K., Hsieh M. H., Hwang T. J., Chan H. Y., Chen J. J., Faraone S. V., Tsuang M. T., Chen W. J., Hwu H. G. (2006) No association of G72 and D-amino acid oxidase genes with schizophrenia. *Schizophrenia Research* 87; 15-20.

Loftis J. M., Janowsky A. (2003) The N-methyl-D-aspartate receptor subunit NR2B: localization, functional properties, regulation, and clinical implications. *Pharmacology and Therapeutics* 97; 55-85.

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

Lynch D. R., Guttman R. P. (2001) NMDA receptor pharmacology: perspectives from molecular biology. *Current Drugs Targets* 2; 215-231.

Lynch M. A. (2004) Long-term potentiation and memory. *Physiological Review* 84; 87-136.

9. Literaturverzeichnis

- MacBeth A., Gumley A. (2008) Premorbid adjustment, symptom development and quality of life in first episode psychosis: a systematic review and critical reappraisal. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 117; 85–99.
- Machleidt W., Bauer M., Lamprecht F., Rose H. K., Rohde-Dachser C. (1997) Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie. *Thieme-Verlag, 7. Auflage.*
- Mah S., Nelson M. R., DeLisi L. E., Reneland R. H., Markward N., James M. R., Nyholt D. R., Hayward N., Handoko H., Mowry B., Kammerer S., Braun A. (2006) Identification of the semaphorin receptor PLXNA2 as a candidate for susceptibility to schizophrenia. *Molecular Psychiatry* 11; 471-478.
- Maier W., Lichtermann D., Rietschel M., Held T., Falkai P., Wagner M., Schwab S. (1999) Genetics of schizophrenic disorders. New concepts and findings. *Nervenarzt* 70; 955-969.
- Malaspina D., Corcoran C., Kleinhaus K. R., Perrin M. C., Fennig S., Nahon D., Friedlander Y., Harlap S. (2008) Acute maternal stress in pregnancy and schizophrenia in offspring: a cohort prospective study. *BMC Psychiatry* 8; 71.
- Malla A., Norman R., Schmitz N., Manchanda R., Bécharde-Evans L., Takhar J., Haricharan R. (2006) Predictors of rate and time to remission in first-episode psychosis: a two-year outcome study. *Psychological Medicine* 36; 649-658.
- Manchanda R., Norman R., Malla A., Haricharan R., Northcott S. (2008) EEG abnormalities and 3-year outcome in first episode psychosis. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 117; 277-282.
- Markowitsch H.-J. (2002) Dem Gedächtnis auf der Spur. Vom Erinnern und Vergessen. *Darmstadt: Wissenschaftliche Buchgesellschaft.*
- Marsden C. D. (1982) Motor disorders in schizophrenia. *Psychological Medicine* 12; 13-15
- Martineau M., Baux G., Mothet J. P. (2006) D-serine signalling in the brain: friend and foe. *Trends in Neurosciences* 29; 481-491.

9. Literaturverzeichnis

Matsui T., Sekiguchi M., Hashimoto A., Tomita U., Nishikawa T., Wada K. (1995) Functional comparison of D-serine and glycine in rodents: the effect on cloned NMDA receptors and the extracellular concentration. *Journal of Neurochemistry* 65; 454-458.

Mayer M. L., Armstrong N. (2004) Structure and function of glutamate receptor ion channels. *Annual Review of Physiology* 66; 161-181.

Maynard T. M., Sikich L., Lieberman J. A., LaMantia A. S. (2001) Neural development, cell-cell signaling, and the "two-hit" hypothesis of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 27; 457-476.

McBain C. J., Mayer M. L. (1994) N-methyl-D-aspartic acid receptor structure and function. *Physiological Review* 74; 723-760.

McCarley R. W., Wible C. G., Frumin M., Hirayasu Y., Levitt J. J., Fischer I. A., Shenton M. E. (1999) MRI anatomy of schizophrenia. *Biological Psychiatry* 45; 1099-1119.

McClearn G. E., Johansson B., Berg S., Pedersen N. L., Ahern F., Petrill S., Plomin R. (1997) Substantial genetic influence on cognitive abilities in twins 80 or more years old. *Science* 276; 1560-1563.

McGrath J., Saha S., Welham J., El Saad O., MacCauley C., Chant D. (2004) A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. *BMC Medicine* 2; 13.

McGue M., Gottesman I. I. (1989) Genetic linkage in schizophrenia: perspectives from genetic epidemiology. *Schizophrenia Bulletin* 15; 453-464.

McGuire P., Howes O. D., Stone J., Fusar-Poli P. (2007) Functional neuroimaging in schizophrenia: diagnosis and drug discovery. *Trends in Pharmacological Sciences* 29; 91-96.

Mednick S. A., Huttunen M. O., Machon R. A. (1994) Prenatal influenza infections and adult schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 20; 263-267.

9. Literaturverzeichnis

- Mednick S. A., Machon R. A., Huttunen M. O., Bonett D. (1988) Adult schizophrenia following prenatal exposure to an influenza epidemic. *Archives of General Psychiatry* 45; 189-192.
- Meeter M., Murre J. M., Talamini L. M. (2004) Mode shifting between storage and recall based on novelty detection in oscillating hippocampal circuits. *Hippocampus* 14; 722-741.
- Meincke U., Gouzoulis-Mayfrank E., Saß H. (2001) Der Startle Reflex in der Schizophrenieforschung. *Der Nervenarzt* 72; 844-852.
- Menon R. R., Barta P. E., Aylward E. H., Richards S. S., Vaughn D. D., Tien A. Y., Harris G. J., Pearlson G. D. (1995) Posterior superior temporal gyrus in schizophrenia: grey matter changes and clinical correlates. *Schizophrenia Research* 16; 127-135.
- Meyer J. M, Nasrallah H. A. (2009) Medical illness and schizophrenia. *American Psychiatric Press, Washington D.C.*
- Meyer U., Yee B. K., Feldon J. (2007) The neurodevelopmental impact of prenatal infections at different times of pregnancy: the earlier the worse? *The Neuroscientist* 13; 241-256.
- Meyer U., Feldon J., Schedlowski M., Yee B. K. (2005) Towards an immuno-precipitated neurodevelopmental animal model of schizophrenia. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 29; 913-947.
- Möller H.-J., Laux G., Kapfhammer H.-P. (2008) Psychiatrie und Psychotherapie Bd. 1 und 2 Allgemeine Psychiatrie. *Heidelberg, Springer Medizin Verlag.*
- Mössner R., Maier W. (2008) Neue Bedeutung von Glutamat für die Schizophrenie. *Kompetenznetz Schizophrenie* 20; 1-2.
- Moghaddam B. (2003) Minireview bringing order to the glutamate chaos in schizophrenia. *Neuron* 40; 881-884.

9. Literaturverzeichnis

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. *The Journal of Neuroscience* 17; 2921-2927.

Mohn A. R., Gainetdinov R. R., Caron M. G., Koller B. H. (1999) Mice with reduced NMDA receptor expression display behaviors related to schizophrenia. *Cell* 98; 427-436.

Momoi K., Fukui K., Watanabe F., Miyake Y. (1988) Molecular cloning and sequence analysis of cDNA encoding human kidney D-amino acid oxidase. *FEBS Letters* 238; 180-184.

Moore T. H. M. , Zammit S., Lingford-Hughes A., Barnes T. R. E., Jones P. B., Burke M., Lewis G. (2007) Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet* 370; 319-328.

Morgan C., Kirkbride J., Leff J., Craig T., Hutchinson G., McKenzie K., Morgan K., Dazzan P., Doody G. A., Jones P., Murray R., Fearon P. (2006) Parental separation, loss and psychosis in different ethnic groups: a case-control study. *Psychological Medicine* 37; 495-503.

Morice R. (1990) Cognitive inflexibility and prefrontal dysfunction in schizophrenia and mania. *The British Journal of Psychiatry* 157; 50-54.

Morris R. G., Moser E. I., Riedel G., Martin S. J., Sandin J., Day M., O'Carroll C. (2003) Elements of a neurobiological theory of the hippocampus: the role of activity-dependent synaptic plasticity in memory. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 358; 773-786.

Morrison A. P., Frame L., Larkin W. (2003) Relationships between trauma and psychosis: a review and integration. *The British Journal of Clinical Psychology* 42; 331-353.

Mortensen P. B., Pedersen C. B., Westergaard T., Wohlfahrt J., Ewald H., Mors O., Andersen P. K., Melbye M. (1999) Effects of family history and place and season of birth on the risk of schizophrenia. *The New England Journal of Medicine* 340; 603-608.

9. Literaturverzeichnis

Mothet J. P., Parent A. T., Wolosker H., Brady R. O., Linden D. J., Ferris C. D., Rogawski M. A., Snyder S. H. (2000) D-serine is an endogenous ligand for the glycine site of the N-methyl-D-aspartate receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 97; 4926-4931.

Munafò M. R., Atwood A. S., Flint J. (2008) Neuregulin 1 genotype and schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 34; 9-12.

Murphy K. C., Jones L. A., Owen M. J. (1999) High rates of schizophrenia in adults with velo- cardio-facial syndrome. *Archives of General Psychiatry* 56; 940-945.

Narr K. L., Thompson P. M., Szeszko P., Robinson D., Jang S., Woods R. P., Kim S., Hayashi K. M., Asuncion R., Toga A. W., Bilder R. M. (2004) Regional specificity of hippocampal volume reductions in first-episode schizophrenia. *NeuroImage* 21; 1563-1575.

Narrow W. E., Rae D. S., Robins L. N., Regier D. A. (2002) Revised prevalence estimates of mental disorders in the United States – Using a clinical significance criterion to reconcile 2 surveys' estimates. *Archives of General Psychiatry* 59; 115-123.

NCBI (2012a) National Center for Biotechnology Information, part of the U.S. National Institutes of Health. Online verfügbar unter: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/snp_ref.cgi?rs=rs4964762. Zuletzt abgerufen am 04.09.2013.

NCBI (2012b) National Center for Biotechnology Information, part of the U.S. National Institutes of Health. Online verfügbar unter: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/snp_ref.cgi?rs=rs2070586. Zuletzt abgerufen am 04.09.2013.

NCBI (2012c) National Center for Biotechnology Information, part of the U.S. National Institutes of Health. Online verfügbar unter: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/mapview/maps.cgi?taxid=9606&chr=12&MAPS=ugHs,genes,snp-r&cmd=focus&fill=40&query=uid\(1895964311\)&QSTR=rs2070586](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/mapview/maps.cgi?taxid=9606&chr=12&MAPS=ugHs,genes,snp-r&cmd=focus&fill=40&query=uid(1895964311)&QSTR=rs2070586). Zuletzt abgerufen am 04.09.2013.

9. Literaturverzeichnis

Nelson M. D., Saykin A. J., Flashman L. A., Riordan H. J. (1998) Hippocampal volume reduction in schizophrenia as assessed by magnetic resonance imaging: a meta-analytic study. *Archives of General Psychiatry* 55; 433-440.

Newcomer J. W., Farber N. B., Jevtovic-Todorovic V., Selke G., Melson A. K., Hershey T., Craft S., Olney J. W. (1999) Ketamine-induced NMDA receptor hypofunction as a model of memory impairment and psychosis. *Neuropsychopharmacology* 20; 106-118.

Newman S. C., Bland R. C. (1991) Mortality in a cohort of patients with schizophrenia: a record linkage study. *Canadian Journal of Psychiatry* 36; 239-245.

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

Ng M. Y., Levinson D. F., Faraone S. V., Suarez B. K., DeLisi L. E., Arinami T., Riley B., Paunio T., Pulver A. E., Irmansyah, Holmans P. A., Escamilla M., Wildenauer D. B., Williams N. M., Laurent C., Mowry B. J., Brzustowicz L. M., Maziade M., Sklar P., Garver D. L., Abecasis G. R., Lerer B., Fallin M. D., Gurling H. M., Gejman P. V., Lindholm E., Moises H. W., Byerley W., Wijsman E. M., Forabosco P., Tsuang M. T., Hwu H. G., Okazaki Y., Kendler K. S., Wormley B., Fanous A., Walsh D., O'Neill F. A., Peltonen L., Nestadt G., Lasseter V. K., Liang K. Y., Papadimitriou G. M., Dikeos D. G., Schwab S. G., Owen M. J., O'Donovan M. C., Norton N., Hare E., Raventos H., Nicolini H., Albus M., Maier W., Nimgaonkar V. L., Terenius L., Mallet J., Jay M., Godard S., Nertney D., Alexander M., Crowe R. R., Silverman J. M., Bassett A. S., Roy M. A., Mérette C., Pato C. N., Pato M. T., Roos J. L., Kohn Y., Amann-Zalcenstein D., Kalsi G., McQuillin A., Curtis D., Brynjolfson J., Sigmundsson T., Petursson H., Sanders A. R., Duan J., Jazin E., Myles-Worsley M., Karayiorgou M., Lewis C. M. (2009) Meta-analysis of 32 genome-wide linkage studies of schizophrenia. *Molecular Psychiatry* 14; 774-785.

Ni X., Trakalo J., Valente J., Azevedo M. H., Pato M. T., Pato C. N., Kennedy J. L. (2005) Human p53 tumor suppressor gene (TP53) and schizophrenia: case-control and family studies. *Neuroscience Letters* 388(3);173-178.

9. Literaturverzeichnis

Nicodemus K. K., Kolachana B. S., Vakkalanka R., Straub R. E., Giegling I., Egan M. F., Rujescu D., Weinberger D. R. (2007) Evidence for statistical epistasis between catechol-O-methyltransferase (COMT) and polymorphisms in RGS4, G72, GRM3 and DISC1: influence on risk of schizophrenia. *Human Genetics* 120; 889-906.

Nöthen M. M., Rietschel M., Propping P., Maier W. (2005) Fortschritte in der Ursachenforschung affektiver und schizophrener Störungen. *Deutsches Ärzteblatt* 1; 38-41.

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

Nüchterlein K. H., Barch D. M., Gold J. M., Goldberg T. E., Green M. F., Heaton R. K. (2004) Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 72; 29-39.

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

Nüchterlein K. H., Dawson M. E. (1984) A heuristic vulnerability/stress model of schizophrenic episodes. *Schizophrenia Bulletin* 10; 300-312.

Nyberg L. (2005) Any novelty in hippocampal formation and memory? *Current Opinion in Neurology* 18; 424-428.

O'Carroll R. (2000) Cognitive impairment in schizophrenia. *Advances in Psychiatric Treatment* 6; 161-168.

9. Literaturverzeichnis

O'Donovan M. C., Craddock N., Norton N., Williams H., Peirce T., Moskvina V., Nikolov I., Hamshere M., Carroll L., Georgieva L., Dwyer S., Holmans P., Marchini J. L., Spencer C. C., Howie B., Leung H. T., Hartmann A. M., Möller H. J., Morris D. W., Shi Y., Feng G., Hoffmann P., Propping P., Vasilescu C., Maier W., Rietschel M., Zammit S., Schumacher J., Quinn E. M., Schulze T. G., Williams N. M., Giegling I., Iwata N., Ikeda M., Darvasi A., Shifman S., He L., Duan J., Sanders A. R., Levinson D. F., Gejman P. V., Cichon S., Nöthen M. M., Gill M., Corvin A., Rujescu D., Kirov G., Owen M. J., Buccola N. G., Mowry B. J., Freedman R., Amin F., Black D. W., Silverman J. M., Byerley W. F., Cloninger C. R. (2008) Identification of loci associated with schizophrenia by genome-wide association and follow-up. *Nature Genetics* 40; 1053-1055.

O'Driscoll G. A., Florencio P. S., Gagnon D., Wolff A. V., Benkelfat C., Mikula L., Lal S., Evans A. C. (2001) Amygdala-hippocampal volume and verbal memory in first-degree relatives of schizophrenic patients. *Psychiatry Research* 107; 75-85.

Oeth P., Beaulieu M., Park C., Kosman D., Del Mistro G., van den Boom D., Jurinke C. (2005) iPLEX Assay: increased plexing efficiency and flexibility for MassARRAY system through single base primer extension with mass-modified terminators. *iPLEX Application Note, SEQUENOM*.

Ohnuma T., Shibata N., Baba H., Ohi K., Yasuda Y., Nakamura Y., Okochi T., Naitoh H., Hashimoto R., Iwata N., Ozaki N., Takeda M., Arai H. (2010) No association between DAO and schizophrenia in a Japanese patient population: a multicenter replication study. *Schizophrenia Research* 118; 300-302.

Ohnuma T., Shibata N., Maeshima H., Baba H., Hatano T., Hanzawa R., Arai H. (2009) Association analysis of glycine- and serine-related genes in a Japanese population of patients with schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 33; 511-518.

9. Literaturverzeichnis

- Ohnuma T., Sakai Y., Maeshima H., Hatano T., Hanzawa R., Abe S., Kida S., Shibata N., Suzuki T., Arai H. (2008) Changes in plasma glycine, L-serine, and D-serine levels in patients with schizophrenia as their clinical symptoms improve: results from the Juntendo University Schizophrenia Projects (JUSP). *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 32(8); 1905-1912.
- Olney J. W., Newcomer J. W., Farber N. B. (1999) NMDA receptor hypofunction model of schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research* 33; 523-533.
- Olney J. W., Farber N. B. (1995) Glutamate receptor dysfunction and schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 52; 998-1007.
- Ono K., Shishido Y., Park H. K., Kawazoe T., Iwana S., Chung S. P., Abou El-Magd R. M., Yorita K., Okano M., Watanabe T., Sano N., Bando Y., Arima K., Sakai T., Fukui K. (2009) Potential pathophysiological role of d-amino acid oxidase in schizophrenia: immunohistochemical and in situ hybridization study of the expression in human and rat brain. *Journal of Neural Transmission* 116; 1335-1347.
- Owen M. J., Williams H. J., O'Donovan M. C. (2009) Schizophrenia genetics: advancing on two fronts. *Current Opinion in Genetics and Development* 19; 266-270.
- Owen M. J., Craddock N., O'Donovan M. C. (2005) Schizophrenia: genes at last? *Trends in Genetics* 21; 518-525.
- Owen M. J. (2000) Molecular genetic studies of schizophrenia. *Brain Research Reviews* 31; 179-186.
- Packard M. G., White N. M. (1991) Dissociation of hippocampus and caudate nucleus memory systems by posttraining intracerebral injection of dopamine agonists. *Behavioral Neuroscience* 105; 295-306.
- Palmer B. W., Heaton R. K., Paulsen J. S., Kuck J., Braff D., Harris M. J., Zisook S., Jeste D. V. (1997) Is it possible to be schizophrenic yet neuropsychologically normal? *Neuropsychology* 11; 437-446.

9. Literaturverzeichnis

Pantelis C., Velakoulis D., McGorry P. D., Wood S. J., Suckling J., Phillips L. J., Yung A. R., Bullmore E. T., Brewer W., Soulsby B., Desmond P., McGuire P. K. (2002) Neuroanatomical abnormalities before and after onset of psychosis: a cross-sectional and longitudinal MRI comparison. *Lancet* 361; 281-288.

Papassotiropoulos A., Stephan D. A., Huentelman M. J., Hoerndli F. J., Craig D. W., Pearson J. V., Huynh K.-D., Brunner F., Corneveaux J., Osborne D., Wollmer M. A., Aerni A., Coluccia D., Hänggi J., Mondadori C. R. A., Buchmann A., Reiman E. M., Caselli R. J., Henke K., De Quervain D. J.-F. (2006) Common KIBRA alleles are associated with human memory performance. *Science* 314; 475-478.

Patel J. K., Salzman C., Green A. I., Tsuang M. T. (1997) Chronic schizophrenia: response to clozapine, risperidone, and paroxetine. *The American Journal of Psychiatry* 154; 543-546.

Payne R. W., Matussek P., George E. I. (1959) An experimental study of schizophrenic thought disorder. *Journal of Mental Science* 105; 627-652.

Penner J. D., Brown A. S. (2007) Prenatal infectious and nutritional factors and risk of adult schizophrenia. *Expert Review of Neurotherapeutics* 7; 797-805.

Pennington K., Dicker P., Hudson L., Cotter D. R. (2008) Evidence for reduced neuronal somal size within the insular cortex in schizophrenia, but not in affective disorders. *Schizophrenia Research* 106; 164-171.

Peralta V., Cuesta M. J. (2007) Familial liability and schizophrenia phenotypes: a polydiagnostic approach. *Schizophrenia Research* 96; 125-134.

Perrez M., Baumann U. (2005) Lehrbuch Klinische Psychologie-Psychotherapie. Bern: Huber.

Perrin M. C., Brown A. S., Malaspina D. (2009) Aberrant epigenetic regulation could explain the relationship of paternal age to schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 33; 1270-1273.

9. Literaturverzeichnis

Petrenko A. B., Yamakura T., Baba H., Shimoji K. (2003) The role of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors in pain: a review. *Anesthesia and Analgesia* 97; 1108-1116.

Pharoah F., Mari J., Rathbone J., Wong W. (2006) Family intervention for schizophrenia. *Cochrane Database Systematical Review*.

Pierri J. N., Volk C. L., Auh S., Sampson A., Lewis D. A. (2003) Somal size of prefrontal cortical pyramidal neurons in schizophrenia: differential effects across neuronal subpopulations. *Biological Psychiatry* 54; 111-120.

Pilowsky L. S., Bressan R. A., Stone J. M., Erlandsson K., Mulligan R. S., Krystal J. H., Ell P. J. (2006) First in vivo evidence of an NMDA receptor deficit in medication-free schizophrenic patients. *Molecular Psychiatry* 11; 118-119.

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

Plomin R., DeFries J. C., McClearn G. E., Rutter M. (1999) Gene, Umwelt und Verhalten - Einführung in die Verhaltensgenetik. *Verlag Hans Huber, Bern (CH)*.

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

Porteous D. J., Thomson P., Brandon N. J., Millar J. K. (2006) The genetics and biology of disc1- an emerging role in psychosis and cognition. *Biological Psychiatry* 60; 123-131.

Posthuma D., Neale M., Boomsma D., De Geus E. (2001) Are smarter brains running faster? Heritability of alpha peak frequency, IQ and their interrelation. *Behavior Genetics* 31; 567-579.

Potvin S., Marchand S. (2008) Hypoalgesia in schizophrenia is independent of antipsychotic drugs: a systematic quantitative review of experimental studies. *PAIN* 138; 70-78.

QIAamp DNA Blood Midi/Maxi Handbook (2005) *2nd Edition*. *Quiagen*.

9. Literaturverzeichnis

Raffard S., Bayard S., Capdevielle D., Garcia F., Boulenger J. P., Gely-Nargeot M. C. (2008) Lack of insight in schizophrenia: a review. *L'Encéphale* 34; 511-516.

Read J., van Os J., Morrison A. P., Ross C. A. (2005) Childhood trauma, psychosis and schizophrenia: a literature review with theoretical and clinical implications. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 112; 330-350.

Raedler T. J., Bymaster F. P., Tandon R., Copolov D., Dean B. (2007) Towards a muscarinic hypothesis of schizophrenia. *Molecular Psychiatry* 12; 232-246.

Reber P. J., Knowlton B. J., Squire L. R. (1996) Dissociable properties of memory systems: differences in the flexibility of declarative and nondeclarative knowledge. *Behavioral Neuroscience* 110; 861-871.

Regier D. A., Kaelber C. D., Rae D. S., Farmer M. E., Knauper B., Kessler R. C., Norquist G. S. (1998) Limitations of diagnostic criteria and assessment instruments for mental disorders. *Archives of General Psychiatry* 55; 109-115.

Reiss D., Plomin R., Hetherington E. M. (1991) Genetics and psychiatry: an unheralded window on the environment. *The American Journal of Psychiatry* 148; 283-291.

Reynolds G. P., Abdul-Monim Z., Neill J. C., Zhang Z.-J. (2004) Calcium binding protein markers of GABA deficits in schizophrenia - post mortem studies and animal models. *Neurotoxicity Research* 6; 57-61.

Reynolds G. P. (2002) Neurochemistry of schizophrenia. *Psychiatry* 1; 22-25.

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

Reynolds G. P., Garrett N. J., Rupniak N., Jenner P., Marsden C. D. (1983) Chronic clozapine treatment of rats down-regulates cortical 5-HT₂ receptors. *European Journal of Pharmacology* 89; 325-326.

9. Literaturverzeichnis

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

Richter V., Guthke J. (1996) Leipziger Ereignis- und Belastungsinventar (LEBI). *Göttingen: Hogrefe*.

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

Rohde A., Marneros A. (2007) Geschlechtsspezifische Psychiatrie und Psychotherapie - Ein Handbuch. *Kohlhammer GmbH Stuttgart*.

Rosenfield P. J., Kleinhaus K., Opler M., Peerin M., Learned N., Goetz R., Stanford A., Messinger J., Harkavy-Friedman J. H., Malaspina D. (2009) Later paternal age and sex differences in schizophrenia symptoms. *Schizophrenia Research* 116; 191-195.

Ross C. A., Margolis R. L., Reading S. A., Pletnikov M., Coyle J. T. (2006) Neurobiology of schizophrenia. *Neuron* 52; 139-153.

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

Rowland L. M., Bustillo J. R., Lenroot R., Landgraf E., Barrow R., Yeo R., Lauriello J., Brooks W. M. (2005) Effects of ketamine on anterior cingulate glutamate metabolism in healthy humans: a 4-T proton MRS study. *The American Journal of Psychiatry* 162; 394-396.

Ruesch J., Bateson G. (1995) Kommunikation: Die soziale Matrix der Psychiatrie. *Carl-Auer-Systeme-Verlag*.

Rujescu D. (2008) Schizophrenie-Genetik: Eine Standortbestimmung - Durchbruch oder Wunschdenken. *Kompetenznetz Schizophrenie* 20; 3.

9. Literaturverzeichnis

Rujescu D., Bender A., Keck M., Hartmann A. M., Ohl F., Raeder H., Giegling I., Genius J., McCarley R. W., Moller H. J., Grunze, H. (2006) A pharmacological model for psychosis based on N-methyl-D-aspartate receptor hypofunction: molecular, cellular, functional and behavioral abnormalities. *Biological Psychiatry* 59; 721-729.

Saal D., Dong Y., Bonci A., Malenka R. C. (2003) Drugs of abuse and stress trigger a common synaptic adaptation in dopamine neurons. *Neuron* 37; 577-582.

Saetre P., Lundmark P., Wang A., Hansen T., Rasmussen H. B., Djurovic S., Melle I., Andreassen O. A., Werge T., Agartz I., Hall H., Terenius L., Jönsson E. G. (2010) The tryptophan hydroxylase 1 (TPH1) gene, schizophrenia susceptibility, and suicidal behavior: a multi-centre case-control study and meta-analysis. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics* 153B(2); 387-396.

Saha S., Chant D., McGrath J. (2007) A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time? *Archives of General Psychiatry* 64; 1123-1131.

Saha S., Welham J., Chant D., McGrath J. (2006) Incidence of schizophrenia does not vary with economic status of the country: evidence from a systematic review. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology* 41; 338-340.

Saha S., Chant D., Welham J., McGrath J. (2005) A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *Public Library of Science Medicine* 2; 413-433.

Sanders A. R., Duan J., Levinson D. F., Shi J., He D., Hou C., Burrell G. J., Rice J. P., Nertney D. A., Olincy A., Rozic P., Vinogradov S., Buccola N. G., Mowry B. J., Freedman R., Amin F., Black D. W., Silverman J. M., Byerley W. F., Crowe R. R., Cloninger C. R., Martinez M., Gejman P. V. (2008) No significant association of 14 candidate genes with schizophrenia in a large European ancestry sample: implications for psychiatric genetics. *The American Journal of Psychiatry* 165; 497-506.

9. Literaturverzeichnis

Sartorius N., Jablensky A., Korten A., Ernberg G., Anker M., Cooper J. E., Day R. (1986) Early manifestations and first-contact incidence of schizophrenia in different cultures. *Psychological Medicine* 16; 909-926.

Sasaki M., Konno R., Nishio M., Niwa A., Yasumura Y., Enami J. A. (1992) Single-base-pair substitution abolishes D-amino-acid oxidase activity in the mouse. *Biochimica et Biophysica Acta* 1139; 315-318.

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

Schacter D., Tulving E. (1994) What are the memory systems? *Memory Systems Cambridge: MIT Press*; 1-38.

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

Schanze D., Ekici A. B., Gawlik M., Pfuhlmann B, Reis A., Stöber G. (2010) Evaluation of risk loci for schizophrenia derived from genome-wide association studies in a German population. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics* 156(2); 198-203.

Schell M. J., Brady R. O., Molliver M. E., Snyder S. H. (1997) D-serine as a neuromodulator: regional and developmental localizations in rat brain glia resemble NMDA receptors. *The Journal of Neuroscience* 17; 1604-1615.

Schenkel L. S., Silverstein S. M. (2004) Dimensions of premorbid functioning in schizophrenia: a review of neuromotor, cognitive, social, and behavioral domains. *Genetic, Social and General Psychology Monographs* 130; 241-272

Schmidt K.-H., Metzler P. (1992) Wortschatztest. WST. *Weinheim: Beltz*.

9. Literaturverzeichnis

Schneider K. (1957) Primäre und Sekundäre Symptome bei der Schizophrenie. *Fortschritte der Neurologie und Psychiatrie* 25; 487-491.

Schott B. H., Sellner D. B., Lauer C. J., Habib R., Frey J. U., Guderian S., Heinze H. J., Duzel E. (2004) Activation of midbrain structures by associative novelty and the formation of explicit memory in humans. *Learning and Memory* 11; 383-387.

Schumacher J., Abou Jamra R., Becker T., Klopp N., Franke P., Jacob C., Sand P., Fritze J., Ohlraun S., Schulze T. G., Rietschel M., Illig T., Propping P., Cichon S., Deckert J., Nöthen M. M. (2005) Investigation of the DAOA/G30 locus in panic disorder. *Molecular Psychiatry* 10; 428-429.

Schumacher J., Jamra R. A., Freudenberg J., Becker T., Ohlraun S., Otte A. C., Tullius M., Kovalenko S., Bogaert A. V., Maier W., Rietschel M., Propping P., Nöthen M. M., Cichon S. (2004) Examination of G72 and D-amino-acid oxidase as genetic risk factors for schizophrenia and bipolar affective disorder. *Molecular Psychiatry* 9; 203-207.

Schwab S. G., Plummer C., Albus M., Borrmann-Hassenbach M., Lerer B., Trixler M., Maier W., Wildenauer D. B. (2008) DNA sequence variants in the metabotropic glutamate receptor 3 and risk to schizophrenia: an association study. *Psychiatric Genetics* 18; 25-30.

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

Schwartz T. L., Sachdeva S., Stahl S. M. (2012) Glutamate neurocircuitry: theoretical underpinnings in schizophrenia. *Frontiers in Pharmacology* 3 (195). doi: 10.3389/fphar.2012.00195

Seeburg P. H., Sprengel R., Köhr G., Osten P. (2006) Genetisch veränderte Glutamatrezeptoren in der Maus: Synaptische Erregungsleitung, Plastizität und Rolle beim Lernen. *Jahrbuch 2006 – Max-Planck-Institut für medizinische Forschung*.

Seidenbecher T., Laxmi T. R., Stork O., Pape H. C. (2003) Amygdalar and hippocampal theta rhythm synchronization during fear memory retrieval. *Science* 301; 846-850.

9. Literaturverzeichnis

Seidman L. J., Faraone S. V., Goldstein J. M., Kremen W. S., Horton N. J., Makris N., Toomey R., Kennedy D., Caviness V. S., Tsuang M. T. (2002) Left hippocampal volume as a vulnerability indicator for schizophrenia: a magnetic resonance imaging morphometric study of nonpsychotic first-degree relatives. *Archives of General Psychiatry* 59; 839-849.

Selemon L. D., Mrzljak J., Kleinman J. E., Herman M. M., Goldman-Rakic P. S. (2003) Regional specificity in the neuropathologic substrates of schizophrenia: a morphometric analysis of Broca's area 44 and area 9. *Archives of General Psychiatry* 60; 69-77.

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

Shenton M. E., Dickey C. C., Frumin M., McCarley R. W. (2001) A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 49; 1-52.

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

Shi J., Levinson D. F., Duan J., Sanders A. R., Zheng Y., Peer I., Dudbridge F., Holmans P. A., Whittemore A. S., Mowry B. J., Olincy A., Amin F., Cloninger C. R., Silverman J. M., Buccola N. G., Byerley W. F., Black D. W., Crowe R. R., Oksenberg J. R., Mirel D. B., Kendler K. S., Freedman R., Gejman P. V. (2009) Common variants on chromosome 6p22.1 are associated with schizophrenia. *Nature* 460; 753-757.

Shi J., Gershon E. S., Liu C. (2008) Genetic associations with schizophrenia: meta-analyses of 12 candidate genes. *Schizophrenia Research* 104; 96-107.

Shifman S., Johannesson M., Bronstein M., Chen S. X., Collier D. A., Craddock N. J., Kendler K. S., Li T., O'Donovan M., O'Neill F. A., Owen M. J., Walsh D., Weinberger D. R., Sun C., Flint J., Darvasi A. (2008) Genome-wide association identifies a common variant in the reelin gene that increases the risk of schizophrenia only in women. *Public Library of Science Genetics* 4; 28.

9. Literaturverzeichnis

Shinkai T., De Luca V., Hwang R., Müller D. J., Lanktree M., Zai G., Shaikh S., Wong G., Sicard T., Potapova N., Trakalo J., King N., Matsumoto C., Hori H., Wong A. H., Ohmori O., Macciardi F., Nakamura J., Kennedy J. L. (2007) Association analyses of the DAOA/G30 and D-amino-acid oxidase genes in schizophrenia: further evidence for a role in schizophrenia. *Neuromolecular Medicine* 9; 169-177.

Silver H., Feldman P., Bilker W., Gur R. C. (2003) Working memory deficit as a core neuropsychological dysfunction in schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry* 160; 1809-1816.

Snitz B. E., Macdonald A. W., Carter C. S. (2006) Cognitive deficits in unaffected first-degree relatives of schizophrenia patients: a meta-analytic review of putative Endophenotypes. *Schizophrenia Bulletin* 32; 179-194.

Snitz B., Daum I. (2001) The neuropsychology of schizophrenia: a selective review. *Zeitschrift für Neuropsychologie* 12; 3-7.

Snyder S. H., Ferris C. D. (2000) Novel neurotransmitters and their neuropsychiatric relevance. *The American Journal of Psychiatry* 157; 1738-1751.

Sobizack N., Albus M., Hubmann W., Mohr F., Binder J., Hecht S., Scherer J. (1999) Neuropsychological deficits in the initial acute episode of schizophrenia. A comparison with chronic schizophrenic patients. *Nervenarzt* 70; 408-415.

Sommer I., Ramsey N., Kahn R. (2001) Handedness, language lateralisation and anatomical asymmetry in schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry* 178; 344-351.

Spaniol J., Davidson P. S., Kim A. S., Han H., Moscovitch M., Grady C. L. (2009) Event-related fMRI studies of episodic encoding and retrieval: meta-analyses using activation likelihood estimation. *Neuropsychologia* 47; 1765-1779.

9. Literaturverzeichnis

Sperling R., Greve D., Dale A., Killany R., Holmes J., Rosas H. D., Cocchiarella A., Firth P, Rosen B., Lake S., Lange N., Rountledge C., Albert M. (2002) Functional MRI detection of pharmacologically induced memory impairment. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 99; 455-460.

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

Spitzer M. (1997) A cognitive neuroscience view of schizophrenic thought disorder. *Schizophrenia Bulletin* 23; 29-50.

Squire L. R., Stark C. E., Clark R. E. (2004) The medial temporal lobe. *Annual Review of Neuroscience* 27; 279-306.

Squire L R. (1998) Memory systems. *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences III* 321; 153-156.

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

Squire L. R., Knowlton B. J. (1995) Learning about categories in the absence of memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 92; 12470-12474.

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

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

Steen R. G., Mull C., McClure R., Hamer R. M., Lieberman J. A. (2006) Brain volume in first-episode schizophrenia: systematic review and meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *The British Journal of Psychiatry* 188; 510-518.

9. Literaturverzeichnis

Stefansson H., Ophoff R. A., Steinberg S., Andreassen O. A., Cichon S., Rujescu D., Werge T., Pietiläinen O. P., Mors O., Mortensen P. B., Sigurdsson E., Gustafsson O., Nyegaard M., Tuulio-Henriksson A., Ingason A., Hansen T., Suvisaari J., Lonnqvist J., Paunio T., Børghlum A. D., Hartmann A., Fink-Jensen A., Nordentoft M., Hougaard D., Norgaard-Pedersen B., Böttcher Y., Olesen J., Breuer R., Möller H. J., Giegling I., Rasmussen H. B., Timm S., Mattheisen M., Bitter I., Réthelyi J. M., Magnusdottir B. B., Sigmundsson T., Olason P., Masson G., Gulcher J. R., Haraldsson M., Fossdal R., Thorgeirsson T. E., Thorsteinsdottir U., Ruggeri M., Tosato S., Franke B., Strengman E., Kiemenev L. A.; Genetic Risk and Outcome in Psychosis (GROUP), Melle I., Djurovic S., Abramova L., Kaleda V., Sanjuan J., de Frutos R., Bramon E., Vassos E., Fraser G., Ettinger U., Picchioni M., Walker N., Toulopoulou T., Need A. C., Ge D., Yoon J. L., Shianna K. V., Freimer N. B., Cantor R. M., Murray R., Kong A., Golimbet V., Carracedo A., Arango C., Costas J., Jönsson E. G., Terenius L., Agartz I., Petursson H., Nöthen M. M., Rietschel M., Matthews P. M., Muglia P., Peltonen L., St Clair D., Goldstein D. B., Stefansson K., Collier D. A. (2009) Common variants conferring risk of schizophrenia. *Nature* 460; 744-747.

Stefansson H., Rujescu D., Cichon S., Pietiläinen O. P., Ingason A., Steinberg S., Fossdal R., Sigurdsson E., Sigmundsson T., Buizer-Voskamp J. E., Hansen T., Jakobsen K. D., Muglia P., Francks C., Matthews P. M., Gylfason A., Halldorsson B. V., Gudbjartsson D., Thorgeirsson T. E., Sigurdsson A., Jonasdottir A., Jonasdottir A., Bjornsson A., Mattiasdottir S., Blondal T., Haraldsson M., Magnusdottir B. B., Giegling I., Möller H. J., Hartmann A., Shianna K. V., Ge D., Need A. C., Crombie C., Fraser G., Walker N., Lonnqvist J., Suvisaari J., Tuulio-Henriksson A., Paunio T., Toulopoulou T., Bramon E., Di Forti M., Murray R., Ruggeri M., Vassos E., Tosato S., Walshe M., Li T., Vasilescu C., Mühleisen T. W., Wang A. G., Ullum H., Djurovic S., Melle I., Olesen J., Kiemenev L. A., Franke B., GROUP, Sabatti C., Freimer N. B., Gulcher J. R., Thorsteinsdottir U., Kong A., Andreassen O. A., Ophoff R. A., Georgi A., Rietschel M., Werge T., Petursson H., Goldstein D. B., Nöthen M. M., Peltonen L., Collier D. A., St Clair D., Stefansson K. (2008) Large recurrent microdeletions associated with schizophrenia. *Nature* 455; 232-236.

9. Literaturverzeichnis

Steinberg S., Mors O., Børglum A. D., Gustafsson O., Werge T., Mortensen P. B., Andreassen O. A., Sigurdsson E., Thorgeirsson T. E., Böttcher Y., Olason P., Ophoff R. A., Cichon S., Gudjonsdottir I. H., Pietiläinen O. P., Nyegaard M., Tuulio-Henriksson A., Ingason A., Hansen T., Athanasiu L., Suvisaari J., Lonnqvist J., Paunio T., Hartmann A., Jürgens G., Nordentoft M., Hougaard D., Norgaard-Pedersen B., Breuer R., Möller H. J., Giegling I., Glenthøj B., Rasmussen H. B., Mattheisen M., Bitter I., Réthelyi J. M., Sigmundsson T., Fossdal R., Thorsteinsdottir U., Ruggeri M., Tosato S., Strengman E.; Genetic Risk and Outcome in Psychosis, Kiemeny L. A., Melle I., Djurovic S., Abramova L., Kaleda V., Walshe M., Bramon E., Vassos E., Li T., Fraser G., Walker N., Toulopoulou T., Yoon J., Freimer N. B., Cantor R. M., Murray R., Kong A., Golimbet V., Jönsson E. G., Terenius L., Agartz I., Petursson H., Nöthen M. M., Rietschel M., Peltonen L., Rujescu D., Collier D. A., Stefansson H., St Clair D., Stefansson K. (2011) Expanding the range of ZNF804A variants conferring risk of psychosis. *Molecular Psychiatry* 16; 59-66.

Stone J. M., Morrison P. D., Pilowsky L. S. (2007) Glutamate and dopamine dysregulation in schizophrenia - a synthesis and selective review. *Journal of Psychopharmacology* 21; 440-452.

Straub R. E., Jiang Y., MacLean C. J., Ma Y., Webb B. T., Myakishev M. V., Harris-Kerr C., Wormley B., Sadek H., Kadambi B., Cesare A. J., Gibberman A., Wang X., O'Neill F. A., Walsh D., Kendler K. S. (2002) Genetic variation in the 6p22.3 gene DTNBP1, the human ortholog of the mouse dysbindin gene, is associated with schizophrenia. *The American Journal of Human Genetics* 71; 337-348.

Suliman H., Schumacher J., Becker T., Cichona S., Schulze T. G., Proppinga P., Rietschel M., Nöthen M. M., Abou Jamra R. (2010) Association study of 20 genetic variants at the D-amino acid oxidase gene in schizophrenia. *Psychiatric Genetics* 20; 82-83.

Sun J., Kuo P.-H., Riley B. P. (2008) Candidate genes for schizophrenia: a survey of association studies and gene ranking. *The American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics* 147B; 1173-1181.

9. Literaturverzeichnis

Swanson-Park J. L., Coussens C. M., Mason-Parker S. E., Raymond C. R., Hargreaves E. L., Dragunow M., Cohen A. S., Abraham W. C. (1999) A double dissociation within the hippocampus of dopamine D1/D5 receptor and beta-adrenergic receptor contributions to the persistence of long-term potentiation. *Neuroscience* 92; 485-497.

Sweatt J. D. (2004) Hippocampal function in cognition. *Psychopharmacology* 174; 99-110.

Swerdlow N. R., Braff D. L., Geyer M. A. (2000) Animal models of deficient sensorimotor gating: what we know, what we think we know, and what we hope to know soon. *Behavioral Pharmacology* 11; 185-204.

Tada M., Fukui K., Momoi K., Miyake Y. (1990) Cloning and expression of a cDNA encoding mouse kidney D-amino acid oxidase. *Gene* 90; 293-297.

Talkowski M. E., Kirov G., Bamne M., Georgieva L., Torres G., Mansour H., Chowdari K. V., Milanova V., Wood J., McClain L., Prasad K., Shirts B., Zhang J., O'Donovan M. C., Owen M. J., Devlin B., Nimgaonkar V. L. (2008) A network of dopaminergic gene variations implicated as risk factors for schizophrenia. *Human Molecular Genetics* 17; 747-758.

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

Tandon R., Keshavan M. S., Nasrallah H. A. (2008a) Schizophrenia, „Just the Facts“: What we know in 2008. Part 2: Epidemiology and etiology. *Schizophrenia Research* 102; 1-18.

Tandon R., Keshavan M. S., Nasrallah H. A. (2008b) Schizophrenia, „Just the Facts“: What we know in 2008. Part 4: Clinical features and conceptualisation. *Schizophrenia Research* 110; 1-23.

Terry A. V., Buccafusco J. J., Wilson C. (2008) Cognitive dysfunction in neuropsychiatric disorders: selected serotonin receptor subtypes as therapeutic targets. *Behavioural Brain Research* 195; 30-38.

9. Literaturverzeichnis

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

Thapar A., Petrill S. A., Thompson L. A. (1994) The heritability of memory in the Western reserve twin project. *Behavior Genetics* 24; 155-160.

Théberge J., Al-Semaan Y., Williamson P. C., Menon R. S., Neufeld R. W., Rajakumar N., Schaefer B., Densmore M., Drost D. J. (2003) Glutamate and glutamine in the anterior cingulate and thalamus of medicated patients with chronic schizophrenia and healthy comparison subjects measured with 4.0-T proton MRS. *The American Journal of Psychiatry* 160; 2231-2233.

Thome J., Foley P., Riederer P. (1998) Neurotrophic factors and the maldevelopmental hypothesis of schizophrenic psychoses. Review article. *Journal of Neural Transmission* 105; 85-100.

Thompson P., Cannon T. D., Narr K. L., van Erp T., Poutanen V.-P., Huttunen M., Lönqvist J., Standertskjöld-Nordenstam C.-G., Kaprio J., Khaledy M., Dail R., Zoumalan C. I., Toga A. W. (2001) Genetic influences on brain structure. *Nature Neuroscience* 4; 1153-1154.

Tibbo P., Hanstock C., Valiakalayil A., Allen P. (2004) 3-T proton MRS investigation of glutamate and glutamine in adolescents at high genetic risk for schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry* 161; 1116-1118.

Tienari P., Wynne L. C., Moring J., Lahti I., Naarala M., Sorri A., Wahlberg K. E., Saarento O., Seitamaa M., Kaleva M. (1994) The Finnish adoptive family study of schizophrenia: implications for family research. *The British Journal of Psychiatry* 23; 20-26.

Tobler P. N., Fiorillo C. D., Schultz W. (2005) Adaptive coding of reward value by dopamine neurons. *Science* 307; 1642-1645.

Toga A., Thompson P. (2005) Genetics of brain structure and intelligence. *Annual Review of Neuroscience* 28; 1-23.

9. Literaturverzeichnis

Tolle T. R., Berthele A., Zieglgansberger W., Seeburg P. H., Wisden W. (1993) The differential expression of 16 NMDA and non-NMDA receptor subungray. *The Journal of Neuroscience* 13; 5009-5028.

Torrey E. F., Buka S., Cannon T. D., Goldstein J. M., Seidman L. J., Liu T., Hadley T., Rosso I. M., Bearden C., Yolken R. H. (2009) Paternal age as a risk factor for schizophrenia: how important is it? *Schizophrenia Research* 114; 1-5.

Torrey E. F., Miller J., Rawlings R., Yolken R. H. (1997) Seasonality of births in schizophrenia and bipolar disorder: a review of the literature. *Schizophrenia Research* 28; 1-38.

Treisman A. M. (2007) Strategies and models of selective attention. *Psychological Review* 76; 282-299.

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

Tulving E. (2001) Episodic memory and common sense: how far apart? *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 356; 1505-1515.

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

Tulving E. (1993) What is episodic memory? *Current Directions in Psychological Science* 2; 67-70.

Tulving E., Hayman C. A., MacDonald C. A. (1991) Long-lasting perceptual priming and semantic learning in amnesia: a case experiment. *Journal of Experimental Psychology Learning Memory and Cognition* 17; 595-617.

Tulving E. (1989) Remembering and knowing the past. *American Scientist* 77; 361-367.

Tuominen H. J., Tiihonen J., Wahlbeck K. (2006) Glutamatergic drugs for schizophrenia. *Cochrane Data base Systems Reviews*; CD003730.

9. Literaturverzeichnis

Turetsky B. I., Hahn C.-G., Borgmann-Winter K., Moberg P. J. (2009) Scents and nonsense: olfactory dysfunction in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 35; 1117-1131.

Turetsky B. I., Kohler C. G., Gur R. E., Moberg P. J. (2008) Olfactory physiological impairment in first-degree relatives of schizophrenia patients. *Schizophrenia Research* 102; 220-229.

Umbricht D., Krljes S. (2005) Mismatch negativity in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophrenia Research* 76; 1-23.

Umbricht D., Koller R., Schmid L., Skrabo A., Grübel C., Huber T., Stassen H. (2003) How specific are deficits in mismatch negativity generation to schizophrenia? *Biological Psychiatry* 53; 1120-1131.

Van den Bogaert A., Schumacher J., Schulze T. G., Otte A. C., Ohlraun S., Kovalenko S., Becker T., Freudenberg J., Jönsson E. G., Mattila-Evenden M., Sedvall G. C., Czerski P. M., Kapelski P., Hauser J., Maier W., Rietschel M., Propping P., Nöthen M. M., Cichon S. (2003) The DTNBP1 (dysbindin) gene contributes to schizophrenia, depending on family history of the disease. *The American Journal of Human Genetics* 73; 1438-1443.

Van Erp T. G., Therman S., Pirkola T., Tuulio-Henriksson A., Glahn D. C., Bachman P., Huttunen M. O., Lönnqvist J., Hietanen M., Kaprio J., Koskenvuo M., Cannon T. D. (2008) Verbal recall and recognition in twins discordant for schizophrenia. *Psychiatry Research* 159; 271-280.

Van Erp T. G., Saleh P. A., Huttunen M., Lönnqvist J., Kaprio J., Salonen O., Valanne L., Poutanen V. P., Standertskjöld-Nordenstam C. G., Cannon T. D. (2004) Hippocampal volumes in schizophrenic twins. *Archives of General Psychiatry* 61; 346-353.

Vargha-Khadem F., Gadian D. G., Watkins K. E., Connelly A., van Paesschen W., Mishkin M. (1997) Differential effects of early hippocampal pathology on episodic and semantic memory. *Science* 277; 376-380.

9. Literaturverzeichnis

Vassos E., Bramon E., Picchioni M., Walshe M., Filbey F. M., Kravariti E., McDonald C., Murray R. M., Collier D. A., Touloupoulou T. (2010a) Evidence of KIBRA genotype with episodic memory in families of psychotic patients and controls. *Journal of Psychiatric Research* 44; 795-798.

Vassos E., Collier D. A., Holden S., Patch C., Rujescu D., StClair D, Lewis C. M. (2010b) Penetrance for copy number variants associated with schizophrenia. *Human Molecular Genetics* 19; 3477-3481.

Verrall L., Burnet P. W., Betts J. F., Harrison P. J. (2010) The neurobiology of D-amino acid oxidase and its involvement in schizophrenia. *Molecular Psychiatry* 15; 122-137.

Vilella E., Costas J., Sanjuan J., Guitart M., De Diego Y., Carracedo A., Martorell L., Valero J., Labad A., De Frutos R., Nájera C., Moltó M. D., Toirac I., Guillamat R., Brunet A., Vallès V., Pérez L., Leon M., de Fonseca F. R., Phillips C., Torres M. (2008) Association of schizophrenia with DTNBP1 but not with DAO, DAOA, NRG1 and RGS4 nor their genetic interaction. *Journal of Psychiatric Research* 42; 278-288.

Virit O., Savas H. A., Altindag A. (2008) Lack of pain in schizophrenia: a patient whose arm was burned and amputated. *General Hospital Psychiatry* 30; 384-385.

Volkow N. D., Chang L., Wang G. J., Fowler J. S., Leonido-Yee M., Franceschi D., Sedler M. J., Gatley S. J., Hitzemann R., Ding Y. S., Logan J., Wong C., Miller E. N. (2001) Association of dopamine transporter reduction with psychomotor impairment in methamphetamine abusers. *The American Journal of Psychiatry* 158; 377-382.

Vollenweider F. X., Geyer M. A. (2001) A systems model of altered consciousness: integrating natural and drug-induced psychoses. *Brain Research Bulletin* 56; 495-507.

Vyas N. S., Gogtay N. (2012) Treatment of early onset schizophrenia: recent trends, challenges and future considerations. *Frontiers in Psychiatry* 3; 29. doi:10.3389/fpsy.2012.00029.

9. Literaturverzeichnis

- Wake K., Yamazaki H., Hanzawa S., Konno R., Sakio H., Niwa A., Hori Y. (2001) Exaggerated responses to chronic nociceptive stimuli and enhancement of N-methyl-D-aspartate receptor-mediated synaptic transmission in mutant mice lacking D-amino-acid oxidase. *Neuroscience Letters* 297; 25-28.
- Walder D. J., Walker E. F., Lewine R. J. (2000) Cognitive functioning, cortisol release, and symptom severity in patients with schizophrenia. *Biological Psychiatry* 48; 1121-1132.
- Waldman I. D. (2005) Statistical approaches to complex phenotypes: evaluating neuropsychological endophenotypes for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry* 57; 1347-1356.
- Walker E., Kestler L., Bollini A., Hochman K. M. (2004) Schizophrenia: etiology and course. *Annual Review of Psychology* 55; 401-430.
- Ward K. E., Friedman L., Wilse A., Schulz C. (1996) Meta-analysis of brain and cranial size in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 22; 197-213.
- Weinberg S. M., Jenkins E. A., Marazita M. L., Maher B. S. (2007) Minor physical anomalies in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophrenia Research* 89; 72-85.
- Weinberger D. R. (1999) Cell biology of the hippocampal formation in schizophrenia. *Biological Psychiatry* 45; 395-402.
- Weinberger D. R., Berman K. F., Ostrem J. L., Abi-Dargham A., Torrey E. F. (1993) Disorganization of prefrontal-hippocampal connectivity in schizophrenia: a PET study of discordant MZ twins. *Society for Neuroscience Abstracts* 19; 7.
- Weiskrantz L. (1990) Problems of learning and memory, one or multiple memory systems? *Philosophical Transactions of the Royal Society of London, Series B, Biological Science* 329; 99-108.
- Weiss A. P., Heckers S. (2001) Neuroimaging of declarative memory in schizophrenia. *Scandinavian Journal of Psychology* 42; 239-250.

9. Literaturverzeichnis

Wheeler M. A., Stuss D. T., Tulving E. (1997) Toward a theory of episodic memory: the frontal lobes and auto-noetic consciousness. *Psychological Bulletin* 121; 331-354.

WHO / World Health Organization (1978) The International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, ICD-9 (Section V: Mental and Behavioral Disorders). *World Health Organization, Geneva*.

Wiedemann K. (2011) Depressive Syndrome bei Schizophrenie. Der richtige Weg zur Differenzialdiagnose. *NeuroTransmitter* 3; 56-62.

Wilcox M. A., Faraone S. V., Su J., van Eerdewegh P., Tsuang M. T. (2002) Genome scan of three quantitative traits in schizophrenia pedigrees. *Biological Psychiatry* 52; 847-854.

Williams N. M., Williams H., Norton N., Spurlock G., Kirov G., Morris D. W., Waddington J. L., Gill M., Corvin A., Owen M. J., O'Donovan M. C. (2003) Replication of schizophrenia susceptibility loci. *The American Journal of Medical Genetics Part B (Neuropsychiatric Genetics)* 122B; 16-17.

Wirgenes K. V., Djurovic S., Agartz I., Jonssen E. G., Werge T., Melle I., Andreassen O. A (2009) Dysbindin and D-Amino-Acid-Oxidase gene polymorphisms associated with positive and negative symptoms in schizophrenia. *Neuropsychobiology* 60; 31-36.

Wise R. A. (2004) Dopamine, learning and motivation. *Nature Reviews Neuroscience* 5; 483-494.

Wittchen H. U., Zaudig M., Fydrich T. (1997) SKID Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV Achse I und II. *Göttingen, Bern, Toronto, Seattle: Hogrefe*.

Wobrock T., Pajonk F.-G., Falkai P. (2004a) Schizophrenie Teil 1: Epidemiologie, Ätiopathogenese, Symptomatologie. *Fortschritte der Neurologie Psychiatrie* 72; 98-113.

Wobrock T., Pajonk F.-G., Falkai P. (2004b) Schizophrenie Teil 2: Verlauf, Diagnostik und Differentialdiagnostik. *Fortschritte der Neurologie Psychiatrie* 72; 164-174.

9. Literaturverzeichnis

Wohl M., Gorwood P. (2007) Paternal ages below or above 35 years old are associated with a different risk of schizophrenia in the offspring. *European Psychiatry* 22; 22-26.

Wollmuth L. P., Sobolevsky A. I. (2004) Structure and gating of the glutamate receptor ion channel. *Trends in Neurosciences* 27; 321-328.

Wood L. S., Pickering E. H., Decairo B. M. (2007) Significant support for DAO as a schizophrenia susceptibility locus: examination of five genes putatively associated with schizophrenia. *Biological Psychiatry* 61; 1195-1199.

Wood P. L., Rao T. S., Iyengar S., Lanthorn T., Monahan J., Cordi A., Sun E., Vazquez M., Gray N., Contreras P. (1990) A review of the in vitro and in vivo neurochemical characterization of the NMDA/PCP/glycine/ion channel receptor macrocomplex. *Neurochemical Research* 15; 217-230.

Woods B. T., Ward K. E., Johnson E. H. (2005) Meta-analysis of the time-course of brain volume reduction in schizophrenia: implications for pathogenesis and early treatment. *Schizophrenia Research* 73; 221-228.

Woogh C. (2001) Is schizophrenia on the decline in Canada? *Canadian Journal of Psychiatry* 46; 61-67.

Woolf C. J., Salter M. W. (2000) Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science* 288; 1765-1769.

Wright I. C., Rabe-Hesketh S., Woodruff P. W., Davis A. S., Murray R. M., Bullmore E. T. (2000) Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry* 157; 16-25.

Wright I. C., Ellison Z. R., Sharma T., Friston K. J., Murray R. M., McGuire P. K. (1999) Mapping of grey matter changes in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 35; 1-14.

9. Literaturverzeichnis

Wu S. Z., Bodles A. M., Porter M. M., Griffin W. S., Basile A. S., Barger S. W. (2004) Induction of serine racemase expression and D-serine release from microglia by amyloid β -peptide. *Journal of Neuroinflammation* 1: 2. doi: 10.1186/1742-2094-1-2.

Yamada K., Ohnishi T., Hashimoto K., Ohba H., Iwayama-Shigeno Y., Toyoshima M., Okuno A., Takao H., Toyota T., Minabe Y., Nakamura K., Shimizu E., Itokawa M., Mori N., Iyo M., Yoshikawa T. (2005) Identification of multiple serine racemase (SRR) mRNA isoforms and genetic analyses of SRR and DAO in schizophrenia and D-serine levels. *Biological Psychiatry* 57; 1493-1503.

Yamakura T., Shimoji K. (1999) Subunit- and site-specific pharmacology of the NMDA receptor channel. *Progress in Neurobiology* 59; 279-298.

Yang S., Qiao H., Wen L., Zhou W., Zhang Y. (2005) D-serine enhances impaired long-term potentiation in CA1 subfield of hippocampal slices from aged senescence-accelerated mouse. *Neuroscience Letters* 379; 7-12.

Yao Y., Mayer M. L. (2006) Characterization of a soluble ligand binding domain of the NMDA receptor regulatory subunit NR3A. *The Journal of Neuroscience* 26; 4559-4566.

Yung A. R., McGorry P. D. (1996) The prodromal phase of first-episode psychosis: past and current conceptualizations. *Schizophrenia Bulletin* 22; 353-370.

Zakzanis K. K., Hansen K. T. (1998) Dopamine D2 densities and the schizophrenic brain. *Schizophrenia research* 32; 201-206.

Zimmermann R., Gschwandtner U., Wilhelm F. H., Pflueger M. O., Riecher-Rössler A., Fuhr P. (2010) EEG spectral power and negative symptoms in at-risk individuals predict transition to psychosis. *Schizophrenia Research* 123; 208-216.

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

9. Literaturverzeichnis

Zubin J., Spring B. (1977) Vulnerability: a new view of schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology* 86; 103-126.

10. Danksagung

Zuerst danke ich Herrn Prof. Dr. med. Möller für die Ermöglichung dieser Dissertation an dem von ihm bis April 2012 geleiteten Universitätsklinikum für Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwig-Maximilians-Universität München.

Mein Dank gilt zudem Herrn Prof. Dr. med. D. Rujescu für die Bereitstellung des Themas dieser Doktorarbeit und die Möglichkeit der Teilnahme in seiner Forschungsgruppe. Bedanken möchte ich mich zudem bei Frau PD Dr. I. Giegling für die gute Betreuung, die geduldige Beantwortung in statistischen Fragen und das Korrekturlesen. Besonders herzlich danke ich Frau Dr. Hartmann, die mich während der gesamten Dissertation mit viel Engagement unterstützte, zu jeder Zeit freundlich und konstruktiv weiterhalf und schließlich für das Korrekturlesen der Arbeit.

Danke auch an alle Teilnehmer dieser Studie, dass sie sich zur Verfügung gestellt und diese Arbeit damit ermöglicht haben.

Ich danke meiner gesamten Arbeitsgruppe, besonders Frau Dr. Konnerth, die mir trotz aller Anstrengung eine gute Zeit ermöglichte.

Danke an meine Freunde und Freundinnen, die mich ermutigten und unterstützten diese Arbeit fertig zu stellen. Ganz besonders möchte ich mich auch bei Olivia und Bea für das Korrekturlesen der Arbeit bedanken.

Aufs Allerherzlichste möchte ich mich bei meiner gesamten großen und kleinen Familie bedanken. Neben der technischen Hilfe und den sprachlichen Korrekturen habt ihr mir in meinem ganzen bisherigen Leben moralische und liebevolle Unterstützung gegeben und wart für mich da.

Ganz besonders bedanken will ich mich auch bei meinem Bruder Martin, der bei der Verschönerung der Dissertation maßgeblich beteiligt war.