

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

Direktor: Herr Prof. Dr. med. Peter Falkai

**Der Bezug des GRIA1-Gens zur Schizophrenie
und den neuropsychologischen Endophänotypen
verbales und visuelles Gedächtnis**

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

vorgelegt von
Verena Zoller

aus
München
2015

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät

der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. D. Rujescu

Mitberichterstatterin: Priv. Doz. Dr. Angela Abicht

Mitbetreuung: PD Dr. rer. biol. hum. I. Giegling

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

Tag der mündlichen Prüfung: 26.02.2015

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	1
1 Einleitung	3
1.1 Schizophrenie	3
1.1.1 Definition und historische Aspekte	3
1.1.2 Klassifikation	3
1.1.3 Epidemiologie	4
1.1.4 Klinisches Erscheinungsbild und Verlauf	4
1.1.5 Ätiopathogenese	5
1.1.5.1 Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen	6
1.1.5.2 Psychosoziale Faktoren	6
1.1.5.3 Genetische Faktoren	7
1.1.5.4 Neuroanatomische Veränderungen	13
1.1.5.5 Neurobiochemische Veränderungen	14
1.2 Endophänotypen	19
1.2.1 Das Konzept der Endophänotypen	19
1.2.2 Endophänotypen der Schizophrenie	20
1.2.3 Das Gedächtnis	21
1.2.4 Gedächtnisveränderungen bei schizophrenen Patienten	23
1.2.5 Verbales und visuelles Gedächtnis bei schizophrenen Patienten	24
1.3 Das GRIA1- Gen	30
1.3.1 Das glutamaterge System, AMPA-Rezeptor-Aufbau	30
1.3.2 GRIA1	33
1.3.3 GRIA1 und Schizophrenie	34
1.3.4 GRIA1 und der Endophänotyp verbales und visuelles Gedächtnis	38
2 Fragestellung	41
3 Material und Methoden	42
3.1 Studienmodell	42
3.2 Studienteilnehmer	42
3.2.1 Kontrollprobanden	42
3.2.2 Patienten	46
3.3 Wechsler-Memory-Scala	47
3.3.1 Der Wechsler Gedächtnis Test-Revidierte Fassung (WMS-R)	47

3.4 Laborverfahren	53
3.4.1 DNA-Extraktion	53
3.4.2 Konzentrationsmessung der DNA	54
3.4.3 Genotypisierung	56
3.5 Statistische Auswertung	60
 4 Ergebnisse	 62
4.1 Fall-Kontroll-Assoziationsstudie	62
4.1.1 Analyse des Markers rs11742573 des GRIA1-Gens	62
4.1.2 Analyse des Markers rs578772 des GRIA1-Gens	65
4.2 Endophänotypen-Studie	66
4.2.1 Assoziation zwischen den einzelnen Indizes des WMS-R und dem SNP rs11742573	67
4.2.2 Assoziation zwischen den einzelnen Indizes des WMS-R und dem SNP rs578772	71
4.3 Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse	76
 5 Diskussion	 78
5.1 Diskussion der Methoden	78
5.2 Diskussion der Ergebnisse	82
5.3 Ausblick	91
 6 Abkürzungsverzeichnis	 94
 7 Literaturverzeichnis	 96
 8 Danksagung	 132
 9 Eidesstattliche Versicherung	 133

Zusammenfassung

Die Schizophrenie ist eine schwerwiegende psychiatrische Erkrankung, die ca. 1% der Weltbevölkerung betrifft und zu den teuersten Krankheiten der westlichen Gesellschaft gehört. Ihre Ätiopathogenese ist multifaktoriell bedingt, wobei bisher noch viele Faktoren ungeklärt sind.

Mit Hilfe von Familien-, Zwillings- und Adoptionsstudien konnte die hohe genetische Komponente in der Schizophrenie nachgewiesen werden, wobei von einem polygenen Erbgang auszugehen ist. Bisher konnten anhand von genomweiten Assoziationsstudien, Kandidatengen- und Kopplungsstudien weit über 100 Gene und chromosomale Bereiche identifiziert werden, deren Replikation häufig inkonsistente Ergebnisse lieferte. Aufgrund dessen wird erhofft, durch Untersuchungen der Ausprägung einzelner krankheitsassozierter Endophänotypen und Assoziation mit Genen einen neuen Weg gefunden zu haben, um auf weitere Gene zu stoßen.

Endophänotypen bzw. intermediäre Phänotypen spiegeln der Krankheit zugrunde liegende, neurobiologische Eigenschaften wider, die mit der Krankheit assoziiert und vererbbar sind. Ihnen liegen quantitative Messgrößen neuropsychiatrischer Funktionen zu Grunde, die die Verbindung zwischen dem klinischen Phänotyp und Genen ermöglichen könnten.

GRIA1 ist ein Kandidatengen der Schizophrenie. Es ist auf Chromosom 5 in einer Region lokalisiert, die schon in mehreren unabhängigen genomweiten Studien als Suszeptibilitätsort für die Schizophrenie identifiziert wurde. GRIA1 kodiert für einen von vier AMPA Rezeptoren und ist somit an der glutamatergen Dysfunktion der Schizophrenie beteiligt. Des Weiteren sind GRIA1-Untereinheiten bei schizophrenen Patienten im Hippokampus in verringelter Anzahl anzutreffen, hingegen im präfrontalen Kortex in höherer Anzahl im Vergleich zu Gesunden, wobei man annimmt, dass dies mitunter Einfluss auf bestimmte Gedächtnisprozesse nimmt. Beide Hirnabschnitte sind an Gedächtnisfunktionen wie dem Erlernen und Einspeichern von Informationen beteiligt, und nehmen im Verlauf der Krankheit an Volumen ab.

In der vorliegenden Arbeit wurde in einer Fall-Kontroll-Assoziationsstudie der Zusammenhang von zwei Markern des GRIA1- Gens und der Schizophrenie an 139 Schizophreniepatienten und 301 kaukasischen, gesunden Kontrollprobanden untersucht. Die Studienteilnehmer wurden dem Wechsler-Gedächtnistest (WMS-R) unterzogen und auf neuropsychologische Endophänotypen hin untersucht.

Es konnte sowohl mit der Schizophrenie als auch mit den Endophänotypen verbales und visuelles Gedächtnis eine Assoziation mit dem GRIA1-Gen festgestellt werden. Der Marker

Zusammenfassung

rs11742573 war sowohl mit der Schizophrenie als auch mit den Endophänotypen verbales und visuelles Gedächtnis assoziiert, wobei Träger des A-Allel bzw. der AA-Genotyp häufiger bei Patienten zu finden war und gleichzeitig auf ein besseres verzögertes visuelles aber schlechteres verbales Gedächtnis hinwies. Der zweite Marker rs578772 zeigte keine Assoziation zur Schizophrenie, jedoch konnte ein Zusammenhang zu den Endophänotypen verbales und visuelles Gedächtnis festgestellt werden. Auch hier war das eine Allel mit besseren Leistungen im visuellen Testteil assoziiert, während das komplementäre Allel mit besseren Leistungen im verbalen Bereich assoziiert war.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit deuten daraufhin, dass das GRIA1 Gen an der Entstehung der Schizophrenie beteiligt sein könnte, sowie auch ein Zusammenhang zu den neuropsychologischen Endophänotypen verbales und visuelles Gedächtnis besteht. Um genauere Aussagen treffen zu können, werden allerdings noch weitere Studien mit mehreren Polymorphismen des GRIA1 Gens an einer größeren Stichprobe benötigt.

1 Einleitung

1.1 Schizophrenie

Die Schizophrenie ist eine schwere psychische Erkrankung, die zu den endogenen Psychosen zählt, womit schwere psychische Störungen bezeichnet werden, die mit einem zeitweiligen Verlust des Realitätsbezuges einhergehen. Die Schizophrenie ist charakterisiert durch eine Mischung aus positiven, negativen, kognitiven, stimmungslageabhängigen und motorischen Symptomen, deren Schweregrad unter den Patienten und durch verschiedene Ursachen der Erkrankung variiert (Tandon et al. 2008).

1.1.1 Definition und historische Aspekte

Der Begriff Schizophrenie kommt aus dem Altgriechischen und bedeutet „Schizo“- ich spalte, und „phren“- die Seele. Diese Bezeichnung wurde Anfang des 20. Jahrhunderts von dem Psychiater Eugen Bleuler geprägt. Die Einführung dieses Begriffes sollte ausdrücken, dass bei den Erkrankten Auffälligkeiten des Denkens, der Wahrnehmung und der Affektivität bestehen. Er bezeichnete damit eine Erkrankung, die bereits lange Zeit zuvor bekannt war, damals aber noch als „Geisteskrankheit“ benannt wurde: „Dementia praecox“ (Kraepelin, 1893). Emil Kraepelin sah die Schizophrenie in drei Subtypen unterteilt, in die Hebephrenie, die Katatonie und in den paranoid- halluzinatorischen Typ. Kraepelins Auffassung beeinflusste Bleulers psychopathologisches Querschnittsbild der Störung. Er unterschied jedoch in Primär- und Sekundärsymptome, Grundsymptome und akzessorische Symptome. Wird von den Grundsymptomen nach Eugen Bleuler gesprochen, so sind folgende vier großen A's gemeint: Assoziation, Affektivität, Ambivalenz und Autismus (Bleuler, 1911). Nach 1945 teilte Kurt Schneider die Symptome in einen ersten und zweiten Rang ein. Symptome des ersten Ranges waren Stimmen hören, Gedankenlautwerden, leibliche Beeinflussungserlebnisse, Gedankeneingebung, Gedankenentzug, Gedankenausbreitung, Willensbeeinflussung und Wahnwahrnehmungen. Akustische Halluzinationen, Halluzinationen auf anderen Sinnesgebieten, Koenästhesien und Wahneinfälle zählen zu den Symptomen zweiten Ranges (Schneider, 1957).

1.1.2 Klassifikation

Heute wird die Einteilung in Positiv- und Negativsymptomatik verwendet. Dabei werden inhaltliche Denkstörungen, Ich- Störungen, Halluzinationen und Wahnbildung zu den positiven Symptomen gezählt, sozialer Rückzug, Affektverflachung und Aufmerksamkeitsstörungen zu den negativen Symptomen. Diese Einteilungsform basiert auf den Erkenntnissen Kraepelins und wurde von Andreasen wieder in die wissenschaftliche Diskussion gebracht (Andreasen und Olsen, 1982).

Als Klassifikationssysteme dienen derzeit die ICD10 (*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10*), ein System der WHO (Weltgesundheitsorganisation) und die Einteilung der *American Psychiatric Association* (APA), das DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV*) (Tabelle 1).

Die ICD-10 hat sich auf die Einteilung von 7 verschiedenen Subtypen der Schizophrenie und deren klinischen Erscheinungsbildern festgelegt. Darin werden die paranoide, hebephrene, katatone und undifferenzierte Schizophrenie von der postschizophrenen Depression, dem schizophrenen Residuum und der Schizophrenia simplex unterschieden.

Nach DSM-IV wird hingegen nur ein Unterschied zwischen paranoidem, desorganisiertem, katatonem, undifferenziertem und residualem Typ getroffen.

Beide Systeme verlangen das Vorhandensein spezifischer Symptome über einen bestimmten Zeitraum als Diagnosekriterien.

Tabelle 1: Klassifikation der Subtypen nach ICD-10 und DSM-IV

ICD-10	DSM-IV
Paranoide Schizophrenie (F20.0)	Paranoider Typ (295.30)
Hebephrene Schizophrenie (F20.1)	Desorganisierter Typ (295.10)
Katatone Schizophrenie (F20.2)	Katatoner Typ (295.20)
Undifferenzierte Schizophrenie (F20.3)	Undifferenzierter Typ (295.90)
Postschizophrene Depression (F20.4)	
Schizophrenes Residuum (F20.5)	Residualer Typ (295.60)
Schizophrenia simplex (F20.6)	

1.1.3 Epidemiologie

Die Lebenszeitprävalenz liegt weltweit zwischen 0,3 und 12%/1000 Einwohner (Saha et al., 2005; Tandon et al., 2008). Die Inzidenzrate hängt von den Diagnosekriterien der jeweiligen Studie ab und liegt bei 8-43/100.000 pro Jahr (Tandon et al., 2008). Das Ersterkrankungsalter liegt zwischen dem 15. und 35. Lebensjahr, wobei Männer jedoch drei bis vier Jahre früher erkranken als Frauen. Man vermutet, dass hierbei die Schutzwirkung von Östrogen als neuroprotektives Hormon eine Rolle spielt (Häfner, 2003). Studien haben gezeigt, dass das Risiko an Schizophrenie neu zu erkranken in unterschiedlichen geographischen Bereichen und sozialen Schichten etwa gleich ist (Tsuang und Tohen, 2002; Saha et al., 2006).

1.1.4 Klinisches Erscheinungsbild und Verlauf

Die Schizophrenie ist charakterisiert durch eine facettenreiche Summe von Zeichen und Symptomen, welche eine Verzerrung des Denkens und der Wahrnehmung beinhalten, sowie eine kognitive Verschlechterung, motorische Auffälligkeiten, Apathie,

Kommunikationsschwierigkeiten und Affekteinschränkungen der Patienten. Diese Erscheinungsformen und deren Verläufe variieren bei den Patienten (Tandon et al., 2008). Um den Verlauf der Schizophrenie grob einzuteilen, werden 3 Phasen unterschieden: die Prodromalphase, die aktive Phase und die Residualphase. Der ersten Phase geht meistens eine prämorbidie Phase voraus. Diejenigen, die dabei sind eine Schizophrenie zu entwickeln, zeigen schon früh Verhaltensauffälligkeiten wie beispielsweise eine Aufmerksamkeitsstörung, berufliche Misserfolge, soziale Isolation und emotionale Distanziertheit (Schenkel und Silverstein, 2004). Eine schlechte prämorbidie Funktion ist assoziiert mit einem Beginn in jungen Jahren und einem schwereren Verlauf (Schmael et al., 2007; Jeppesen et al., 2008; Macbeth und Gumley, 2008).

1. Prodromalphase: Sie ist charakterisiert sowohl von unterschwelligen psychotischen Symptomen, als auch einer Konstellation von anderen klinischen Zeichen wie kognitiven Defiziten, Negativsymptomen, Interessenverlust, Leistungsabfall und Zurückgezogenheit (Cornblatt et al., 1999). In der Lebenslinie ist eine Art „Knick“ erkennbar. Diese Prodrome können zwischen Monaten und Jahren andauern, im Durchschnitt 5 Jahre (Häfner und an der Heiden, 1999; Klosterkötter et al., 2008).
2. Aktive Phase: Die Entwicklung von Positivsymptomen markiert die erste Episode der Schizophrenie, was mit Kriterium A im DSM-IV-TR übereinstimmt (American Psychiatric Association, 2000). Diese Phase kann Wochen bis Monate dauern.
3. Residuale Phase: Positivsymptome treten in den Hintergrund und Negativsymptome prägen hier das Vollbild.

Ein Teil der Patienten erlebt Phasen mit vollständiger Remission, bei einem kleineren Teil der Patienten bleibt die akute Symptomatik bestehen, aber in über 50% der Fälle erleben die Patienten rezidivierende Verläufe mit Residualsymptomatik (Möller, 2009; Goulding et al., 2013).

1.1.5 Ätiopathogenese

Dass die Disposition, an einer Schizophrenie zu erkranken, wahrscheinlich vererbbar ist, wurde bereits von Emil Kraepelin vermutet und konnte mittlerweile durch systematische Familienuntersuchungen bestätigt werden. Das Erkrankungsrisiko steht in engem Zusammenhang mit dem Verwandtschaftsgrad, ebenso wie der Schweregrad der Erkrankung des betroffenen Familienmitglieds. Heute wird davon ausgegangen, dass Umwelteinflüsse und genetische Faktoren gemeinsam für die Entstehung der Schizophrenie verantwortlich sind. Die Schizophrenie zählt zu den komplexen, multifaktoriellen genetischen Erkrankungen mit oligo- bzw. polygener Vererbung. Inwiefern beide Bereiche zusammenwirken, ob sie sich addieren oder interagieren, ist bisher noch unklar (Hoefgen et al., 2004).

1.1.5.1 Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen

Die umweltbedingten Risikofaktoren umfassen biologische sowie psychosoziale Risikofaktoren vor und während der Geburt, in der frühen und späten Kindheit, in der Pubertät und im jungen Erwachsenenalter (Maki et al., 2005).

Mütterliche Infektionen in der vorgeburtlichen Phase und Ernährungsmangel während des ersten und frühen zweiten Trimesters der Schwangerschaft stehen im Zusammenhang zu einer ansteigenden Anfälligkeit, eine Schizophrenie zu entwickeln (Penner und Brown, 2007; Meyer et al., 2007, Marques et al., 2013). Hierbei ist zwar die Influenza bei der Mutter die Infektion, die am meisten in Zusammenhang gebracht werden kann (Mednick et al., 1988; Brown, 2011), jedoch werden auch Infektionen durch das Röteln-Virus, die Toxoplasmose, Herpes Simplex Virus 1 und 2, Cytomegalievirus und das Poliovirus damit in Verbindung gebracht (Brown und Susser, 2002). Es konnte gezeigt werden, dass es nicht der Virus selbst ist, der die fetale Gehirnentwicklung negativ beeinflusst, sondern eher die ansteigende Zytokinantwort der Mutter (Patterson, 2002). Eine Reihe von geburtlichen Komplikationen wie niedriges Geburtsgewicht, Frühgeburt, Präekampsie, Rhesusinkompatibilität und ein Notfallkaiserschnitt verdoppeln sogar das Risiko, eine Schizophrenie zu entwickeln (Geddes und Lawrie, 1995; Cannon et al., 2002b; Byrne et al., 2007), wobei die fetale Hypoxie mit der Folge einer Entwicklungsstörung des Gehirns, der entscheidende Faktor hierbei ist (Byrne et al., 2007). Obwohl die mütterlichen Risikofaktoren während der Perinatalperiode die meiste Aufmerksamkeit erlangen, steht auch das väterliche Alter bei der Empfängnis im Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko, die Krankheit zu entwickeln (Malaspina et al., 2001; Byrne et al., 2003; Wohl und Gorwood, 2007). Der genaue Mechanismus dessen ist noch nicht bekannt, wird aber darin vermutet, dass die verminderte Spermatogenese mit einer größeren Wahrscheinlichkeit zu Neumutationen und veränderten epigenetischen Regulationen führt (Byrne et al., 2003; Perrin et al., 2007; Cheng et al., 2008). Eine Geburt in den Wintermonaten ist mit einer Häufigkeit von 5-10% mit einer späteren Erkrankung an Schizophrenie assoziiert (Torrey et al., 1997; McGrath und Welham, 1999; Davies et al., 2003; Brown and Derkits, 2010). Auch hierfür sind die Gründe noch nicht geklärt. Es besteht die Meinung, dass es im Zusammenhang steht mit gehäuften pränatalen Infektionen, pränataler Fehlernährung und gehäuftem Risiko für Mutationen.

1.1.5.2 Psychosoziale Faktoren

Obwohl schon länger bekannt war, dass eine soziale Benachteiligung und stressreiche Lebensereignisse den Ausbruch der Schizophrenie begünstigen können (Norman und Malla, 1993), wird heute davon ausgegangen, dass diese Faktoren bereits die Anfälligkeit, die Krankheit zu entwickeln, vergrößern (Harrison, 2004; Allardayce und Boydell, 2006). Die Live-Event-Forschung postuliert eine Kausalkette zwischen den Stressoren, zum Beispiel

belastende Lebensereignisse wie Scheidung, Todesfall, Auszug/Umzug in eine andere Stadt, und dem folgenden Krankheitsausbruch. Stressoren führen zu einem Adaptionssyndrom, welches wiederum zu einer verminderte Resistenz des Organismus führt, was schließlich den Krankheitsausbruch hervorruft (Scharfetter, 1999).

Ein verspätetes Erreichen von bestimmten Entwicklungsmeilensteinen, wie beispielsweise sprechen lernen, und eine Reihe „prämorbid“ Beeinträchtigungen während der Kindheit und Pubertät, sei es kognitiver Natur (geringe akademische Bildung), physischer (kleine äußerliche Anomalien und schwache neurologische Anzeichen) oder sozialer Natur (geringe soziale Anpassung), werden zu einer größeren Wahrscheinlichkeit mit der Entwicklung einer Schizophrenie in Zusammenhang gebracht (Walker und Lewine, 1990; Fish et al., 1992; Jones et al., 1994; Cornblatt et al., 1999; Cannon et al., 2002a; Keshavan et al., 2005). Es ist jedoch unklar, ob solche Benachteiligungen Risikofaktoren repräsentieren oder stattdessen frühe Manifestationen der Krankheit selbst sind (Tandon et al., 2008).

Ein vermehrtes Auftreten von Schizophrenie ist auch bei Menschen zu sehen, die die ersten 15 Jahre in der Stadt leben. Sie erkranken häufiger an Schizophrenie als Landkinder (Lewis et al., 1992; Mortensen et al., 1999; Kirkbride et al., 2007). Auch die Migration wird als Risikofaktor angesehen (Malzberg, 1964; Bhugra, 2004; Bourque et al., 2012).

Es wird behauptet, dass der Cannabiskonsum während der Adoleszenz ein erhöhtes Risiko mit sich trägt eine Schizophrenie zu entwickeln (Semple et al., 2005; Moore et al., 2007), wohingegen andere Autoren der Meinung sind, dass der Cannabisgebrauch zwar eine Schizophrenie in gefährdeten Individuen auslösen könnte oder auch den Verlauf der Krankheit verändern könnte, jedoch nicht das Risiko erhöht, sie zu entwickeln (Degenhardt und Hall, 2006; Barnes et al., 2006).

1.1.5.3 Genetische Faktoren

Es ist bekannt, dass Schizophrenie in Familien gehäuft anzutreffen ist. Obwohl über zwei Drittel der Fälle sporadisch auftreten, steigt das Risiko, an Schizophrenie zu erkranken, erheblich an, wenn bereits ein Familienmitglied betroffen ist (Kendler et al., 1993). Die Schizophrenie hat eine Erblichkeitsrate von 0.70-0.85 und eine zehnfache Risikozunahme bei den Zwillingsgeschwistern von schizophrenen Personen (Levinson und Mowry, 2000).

Familien-, Zwillings-, und Adoptionsstudien

Obwohl ein genetischer Hintergrund für die Schizophrenie schon lange vermutet wurde, (Kallman, 1994) wurde erst in den 60er Jahren begonnen, diese familiären Häufungen zu erklären (Bateson et al., 1956; Lidz et al., 1965). Eine Serie von bahnbrechenden Studien (Heston, 1966; Wender et al., 1986) untersuchte Adoptivkinder von Eltern mit und ohne Schizophrenie, die bei schizophrenen und nicht schizophrenen Adoptiveltern aufwuchsen. Es

konnte gezeigt werden, dass das Risiko, an Schizophrenie zu erkranken, sich auf die Anwesenheit der Krankheit bei den biologischen Eltern bezieht. Kinder, die schon genetisch vorbelastet waren, hatten auch in schizophreniefreien Familien ein erhöhtes Risiko an Schizophrenie zu erkranken (10-20%), hingegen litten unbelastete Kinder nicht unter einem erhöhten Risiko, trotz Aufwachsen bei einem schizophrenen Elternteil. Zwillingsstudien haben durchwegs eine über dreimal so große Übereinstimmung für die Krankheit unter monozygoten Zwillingen als unter Dizygoten festgestellt (Gottesman et al., 1987; Sullivan et al., 2003). Dizygote Zwillinge teilen ca. 50% ihres Erbmaterials, das Erkrankungsrisiko für den anderen Zwilling eines Erkrankten, beträgt 10-15%. Im Gegensatz dazu teilen sich monozygote Zwillinge zu annähernd 100% ihr Erbmaterial, und das Risiko, dass der andere Zwilling auch an Schizophrenie erkrankt, liegt bei 40-50%. Die höheren Konkordanzraten für eine Diagnose bei monozygoten Zwillingspaaren im Vergleich zu dizygoten Zwillingspaaren zeigen, dass genetische Faktoren relevant sind für das Auftreten der Schizophrenie, und zwar um die 50-60% (Cannon et al., 1998; Cardno et al., 1999; Sullivan et al., 2003). Eine nicht 100% Konkordanz deutet darauf hin, dass auch nicht genetische Faktoren eine Rolle spielen.

Kopplungsstudien zur Schizophrenie

Ziel von Kopplungsstudien ist es, innerhalb von erkrankten Familien bestimmte chromosomal Lokalisationen zu konkretisieren, in denen sich Risikogene befinden. Dabei werden Familien, bei denen zwei oder mehr Mitglieder erkrankt sind, untersucht, ob unter ihnen ein Marker häufiger cosegregiert als per Zufall möglich ist. Es hat sich herausgestellt, dass sich bei komplexen genetischen Störungen vor allem Geschwisterpaare zur Untersuchung eignen, da hier eher eine Homogenität der genetischen Ursachen erhofft wird als bei weit voneinander entfernten Angehörigen (Maier et al., 1999). Es wird dann von Kopplung gesprochen, wenn ein DNA-Marker auf dem gleichen Locus liegt wie ein Gen, welches einen bestimmten Phänotyp verursacht. Es besteht hierbei der Vorteil gegenüber Assoziationsstudien, mit einer geringen Anzahl von hochpolymorphen Markern eine gleichmäßige Abdeckung des menschlichen Genoms erreichen zu können. Über 30 Genom-Scans wurden bisher in 3 Metaanalysen analysiert, wobei die Chromosomen 8p, 13q und 22q als Risikoregionen von Badner und Gershon identifiziert wurden (Badner und Gershon, 2002), ebenso wie in einer zweiten Studie von Lewis et al. (2003) der Genabschnitt 2p12-q22.1 eine genomweite signifikante Kopplung aufzeigte. Lewis analysierte 2003 die Ergebnisse von 20 Genom-weiten Kopplungsstudien und identifizierte neben dem Genabschnitt 2p12-q22 folgende Chromosom-Regionen: 5q23.2-q34, 3p25.3-p22.1, 11q22.3-q24.1, 6pter-p22.3, 2q22.1-q23.3, 1p13.3-q23.3, 22pter-q12.3, 8p22-p21.1, 20p12.3-p11, 14pter-q13.1.

2009 wurden noch weitere signifikante Kopplungen zur Schizophrenie gefunden. Ng und seine Mitarbeiter fanden in einer Gesamtstichprobe von 32 Studien Kopplungshinweise auf

folgenden Chromosomen: 2q (118.7-152 Mb), 5q (142-168 Mb) und 8p (15.7-32.7 Mb) (Ng et al., 2009).

Damit ein Gen überhaupt identifiziert werden kann, muss der Effekt des potentiellen Gens jedoch relativ groß sein. Bei einem multifaktoriellen Modell wie der Schizophrenie geht man jedoch von Genen mit relativ kleinem Effekt aus (Bailer et al., 2002). Weitere Nachteile der Kopplungsanalysen sind der Mangel an Präzision, die genetische Heterogenität und damit die Schwierigkeit, große Familien mit mehrfach erkrankten Mitgliedern zu finden (Sawa und Synder, 2002; Fanous und Kendler, 2005).

Assoziationsstudien zur Schizophrenie

Eine Alternative zur Identifizierung potentieller Risikogene stellen die Assoziationsstudien dar. Es handelt sich um Fall-/ Kontrolldesigns, mit deren Hilfe nachgewiesen werden soll, ob bei Patienten ein mit der Erkrankung assoziiertes genetisches Merkmal häufiger auftritt als bei gesunden Kontrollprobanden. Assoziationsstudien sind besser geeignet als Kopplungsanalysen, um Gene mit relativ kleinem Effekt, sogenannte Suszeptibilitätsgene zu entdecken, jedoch mit einer großen Wahrscheinlichkeit von falsch positiven und falsch negativen Ergebnissen behaftet in Anbetracht der großen Anzahl verschiedener Gen-Varianten, die möglicherweise ausgewertet werden könnten (Hunter und Kraft, 2007). Viele Assoziationsstudien wurden unternommen, um mögliche Suszeptibilitätsgene zu erforschen. Einige dieser Gene die von pathogenetischem Interesse in der Schizophrenie sind, sind das NRG1 (Neuroregulin 1), DRD1-4 (Dopaminrezeptoren 1 bis 4), DTNBP1 (Dysbindin), DISC1 (Disrupted in schizophrenia 1), COMT (Catechol-o-methyl-Transferase) und GMR3 (Metabotropher Glutamat Rezeptor) (Duan et al., 2007; Lewandowski et al., 2007; Li und He, 2007; Nicodemus et al., 2007; Tan et al., 2007; Chubb et al., 2008; Hänninen et al., 2008; Munafò et al., 2008; Schwab et al., 2008; Talkowski et al., 2008). In einer weiteren Assoziationsstudie von Zhao et al. zeigten von 167 Kandidatengenen der Schizophrenie die Gene PRKG1, PRKCE und CNTN4 die größte Signifikanz zur Schizophrenie, jedoch ohne signifikanten SNP (Zhao et al., 2013). Auch für diese meist vielversprechenden Gene besteht ein erheblicher Misserfolg im exakten Replizieren derselben Marker und Haplotypen zwischen verschiedenen Studien und keine Übereinstimmung von Risikoallelen für Schizophrenie (Sanders et al., 2008; Sullivan et al., 2008).

Genomweite Assoziationsstudien (GWA) zur Schizophrenie

Im Gegensatz zu Hypothesen geleiteten Assoziationsstudien mit Kandidatengenen werden die seit mehreren Jahren aufgrund des technischen Fortschritts möglichen genomweiten Assoziationsstudien (GWAs) hypothesenfrei unter Verwendung von bis zu ca 2 Mio. über das Genom verteilter Einnukleotidbasenaustauschpolymorphismen (single nucleotide polymorphisms, SNP) durchgeführt.

2007 wurde die erste genomweite Studie zur Schizophrenie durchgeführt anhand von 500.000 Markern von 178 Patienten und 144 gesunden Kontrollprobanden. Es konnte eine Assoziation zum Gen CSF2RA gefunden werden (colony stimulating factor 2 receptor alpha) (Lencz et al., 2007).

In der zweiten genomweiten Assoziationsstudie mit 738 Patienten und 733 Kontrollprobanden wurde keine signifikante Assoziation zur Schizophrenie gefunden (Sullivan et al., 2008).

In der GWA- Studie mit 6.286 Patienten und 12.993 Kontrollprobanden wurde ein „Multi-step“ Verfahren angewandt. Die Anfangs-Analyse umfasste 479 Patienten und 2.937 Kontrollprobanden an denen 362.532 Single Nucleotid Polymorphismen untersucht wurden. 12 SNPs mit Verdacht auf Assoziation zur Schizophrenie wurden ausgewählt und in weiteren Follow-ups untersucht. Die größte Assoziation erlangte der Locus im Zinkfinger ZNF804A auf Chromosom 2q32.1, ein mutmaßlicher Transkriptionsfaktor (O’Donovan et al., 2008). Wie vermutet war die Effekt-Größe sehr klein (OR=1,09).

Die Assoziation des Locus ZNF804A zur Schizophrenie konnte von einer GWA-Studie des International Schizophrenia Consortium bestätigt werden, des Weiteren wird über eine Assoziation zu Chromosom 22 und Chromosom 6 berichtet (Purcell et al., 2009).

Stefansson et al. (2009) konnten in ihrer GWAS keinen signifikanten Zusammenhang zur Schizophrenie feststellen, und auch Shi et al. (2009) hatten keinen Erfolg. Beide Autoren führten anschließend mit ihrer eigenen Stichprobe eine Metaanalyse mit der Stichprobe des International Schizophrenia Consortium durch (Purcell et al., 2009), wobei sie letztendlich zu signifikanten Ergebnissen kamen. Stefanson et al. konnte in seiner Metaanalyse von den bisher besten SNPs in 8000 Patienten und über 19.000 Kontrollprobanden eine signifikante Assoziation zwischen SNPs der MHC-Region (Major histocompatibility Complex) von Chromosom 6p21.3-22.1, sowie zwischen einem Marker der Region 11q24.2 (Neurogranin Gen, NRGN) und der Region 18q21.2 (Transkriptionsfaktor 4, TCF4) mit der Schizophrenie aufzeigen. Auch Shi et al. stellten in ihrer Metaanalyse einen Zusammenhang zwischen der Schizophrenie und sieben Markern der Region 6p22.1 her.

Der Fund der MHC Region stimmt mit der vermuteten immunologischen Komponente des Schizophrenierisikos überein, wohingegen die Assoziation mit NRGN und TCF4 Hinweise auf eine gestörte Gehirnentwicklung, sowie auf Gedächtnis- und Kognitionsstörungen geben (Stefansson et al., 2009).

In einer weiteren genomweiten Assoziationsstudie mit schizophrenen, depressiven und bipolaren Patienten wurde festgestellt, dass das Risikogen CACNA1C für bipolare Störungen auch mit der Depression und der Schizophrenie assoziiert ist (Green et al., 2009).

2011 wurden 5 weitere Loci in einer großen genomweiten Studie entdeckt (Ripke et al., 2011). Die Studie umfasste 17 verschiedene GWA-Studien aus Europa mit 9.394 schizophrenen Patienten und 12.462 gesunden Kontrollprobanden. Es wurden sieben Loci gefunden, die im Zusammenhang mit der Schizophrenie stehen. Fünf davon wurden hierbei neu entdeckt: 1p21.3, 2q32.3, 8p23.2, 8q21.3 und 10q24.32-q24.33. Die Loci 6p21.32-p22.1 und 18q21.2 wurden in früheren Studien schon in Assoziation zur Schizophrenie gebracht. Die größte Assoziation wurde diesmal im Marker rs1625579 für MIR137 (microRNA137) gefunden. Er liegt auf Chromosom 1p21.3 und ist bekannt für seine Tätigkeit in der neuronalen Entwicklung. Da in vier anderen Studien MIR137 auch schon beobachtet wurde, wird davon ausgegangen, dass die durch MIR137 ausgelöste Dysregulation ein bisher unbekannter ätiologischer Mechanismus der Schizophrenie ist. In einer kombinierten Analyse mit einer Stichprobe von Patienten mit bipolaren Störungen erreichten drei Marker genomweite Signifikanz: CACNA1C (rs4765905), ANK3 (rs10994359) und die ITIH3-ITIH4 Region (rs2239547). Klinische, epidemiologische und genetische Feststellungen deuten auf gemeinsame Risikofaktoren zwischen der bipolaren Störung und der Schizophrenie hin, was mit diesem Ergebnis weiter bestätigt werden konnte (Ripke et al., 2011).

Drei weitere GWA-Studien führten eine Untersuchung mit gepoolter DNA durch, wobei die Studie von Shifman und seinen Kollegen noch die größte Assoziation zur Schizophrenie berichtet. Sie fanden eine nur auf Frauen beschränkte Assoziation eines Markers des Reelin-Gens auf Chromosom 7 (Shifman et al., 2008). Diese Assoziation ist kompatibel mit der Hypothese, dass die Schizophrenie eine neurologische Entwicklungsstörung sei (Owen et al., 2009).

Die Studie von Mah et al. (2006) wird als die erste GWA Studie zur Schizophrenie berichtet. Sie konnte eine Assoziation zwischen der Schizophrenie bzw. schizoaffektiver Störung und dem Gen PLXNA2 auf Chromosom 1q32 nachweisen.

Kirov et al. (2009) untersuchte die gepoolte DNA in einer familienbasierten GWA-Studie und stellte die höchste Assoziation für den Marker rs11064768 im CCDC60-Gen auf Chromosom 12 fest.

In einer mehrstufigen genomweiten Assoziationsstudie wurde in 108 Genorten eine Assoziation zur Schizophrenie festgestellt, das GRIA1-Gen war eins davon (Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2014).

In den letzten Jahren haben die GWAS zum besseren Verständnis von vielen häufigen Krankheiten wie Diabetes, Herzkrankheiten, Morbus Crohn etc. große Beiträge geleistet (Manolio et al., 2008). Es wurden Gene gefunden, die einen robusten Risikoeinfluss für die Krankheit aufzeigten, was wiederum zu neuen biologischen Verläufen, die in der Pathogenese der Krankheit involviert sind, hinführte. Diese Erfahrung deutet daraufhin, dass große Stichproben von eher Zehntausend als von Tausend bisher verwendeten Personen

verwendet werden müssen, um die genetische Mitwirkung in der Schizophrenie aufzuzeigen (Craddock et al., 2008).

Ein weiterer Forschungsansatz in der Schizophrenie waren die Kopienzahlvariationen bzw. Copy Number Variations (CNV), die zusätzlich zu den SNPs auch in Hinblick auf ihre Assoziation zur Schizophrenie untersucht wurden. Als CNVs werden strukturelle Variationen wie Duplikation oder Deletion bei 1.000 bis 3 Millionen Basen bezeichnet. Es werden veränderte Kopienzahlen in einem bestimmten Abschnitt der DNA innerhalb des Genoms erzeugt. Bisher sind 30.000 CNVs beim Menschen bekannt. CNVs bzw. die dadurch betroffenen Gene können auch für Prädispositionen von bestimmten Erkrankungen verantwortlich sein (Conrad et al., 2010). Um eine Assoziation zur Schizophrenie zu überprüfen, untersuchte Kirov mit seiner Arbeitsgruppe die DNA von 93 Personen mit nach DMS-IV diagnostizierter Schizophrenie und 372 Kontrollprobanden, und identifizierte zum einen eine *de novo* Duplikation von 1.4 Mb auf Chromosom 15 (APBA2), zum andern eine Deletion auf 2p16.3 mit Einfluss auf das Neurexin 1 Gen. Beide Gene interagieren direkt und spielen eine Rolle in der synaptischen Entwicklung und Funktion, in Prozessen mit einer fundamentalen Rolle in der Ätiologie der Schizophrenie. Diese Veränderungen wurden schon bei Patienten mit Autismus und mentaler Retardierung berichtet (Murray et al., 2002; Kirov et al., 2008). Eine erhöhte Rate von CNVs im Neurexin 1 Gen wurde auch schon in Verbindung zur Schizophrenie gebracht (Rujescu et al., 2009).

In einer genomweiten Studie des International Schizophrenia Consortium wurden Deletionen im Chromosom 22 in der Region, die für das Velo-kardial-faziale Syndrom kodiert, in 13 Schizophreniefällen aber in keiner Kontrolle gefunden (The International Schizophrenia Consortium, 2008).

Zwei weitere Regionen, bei denen die Patienten signifikant mehr CNVs zeigten als die Kontrollprobanden, konnten in zwei verschiedenen Studien nachgewiesen werden: Chromosom 15q13.3 und 1q21.1. Es waren CNVs mit starkem Einfluss auf das Erkrankungsrisiko (1q21.2: OR=6,6; 15q13.2: OR=17,9) (Stefansson et al., 2008). Region 1q21.1 wurde früher schon in Verbindung zur Schizophrenie gebracht (Brzustowics et al., 2000; Gurling et al., 2001). Beide CNVs umfassen mehrere Gene, die auch mit anderen Phänotypen assoziiert sind. Insbesondere ist der Locus von 1q21.2 mit Mikrozephalie, verschiedenen physischen und neurologischen Veränderungen wie Autismus oder mentaler Retardierung assoziiert (Mefford et al., 2008).

1.1.5.4 Neuroanatomische Veränderungen

Anhand von struktureller Bildgebung und histologischen Untersuchungen von Gehirnen post-mortem konnte gezeigt werden, dass bei schizophrenen Patienten in folgenden Gehirnarealen quantitative Hirnsubstanzdefizite bestehen (Falkai und Maier, 2006; Cobia et al., 2012).

- In temporalen Regionen, vor allem im Hippocampus und entorhinalem Kortex
- In frontalen, dorsolateralen und orbitofrontalen Gehirnregionen
- Im Thalamus

Die Volumenminderung beträgt zwischen 5% und 15%, wobei das Substanzdefizit schwerpunktmäßig die graue Substanz umfasst (Kuperberg et al., 2003). Mit Hilfe von voxelbasierter Morphometrie (VBM) konnten diese Befunde bestätigt werden. VBM Studien fanden einen Dichteverlust der grauen Substanz im mittleren Temporallappen (MTL) und im oberen Temporal-Gyrus (STL) (Honea et al., 2005). Das STL Volumen korreliert mit den Positiv-Symptomen, wohingegen eine Verringerung des MTL im Zusammenhang mit einer Gedächtnisbeeinträchtigung steht (Antonova et al., 2004).

Bei einem Drittel der Patienten ist eine damit korrespondierende Erweiterung der inneren und äußeren Liquorräume qualitativ erkennbar, die nicht homogen verteilt ist. Dies spricht für eine hirnstrukturelle Inhomogenität der Erkrankung (Falkai und Maier, 2006; Kempton et al., 2010).

Die Veränderungen der Hirnstruktur sind auch schon bei Patienten vorhanden, die sich in der ersten Episode der Schizophrenie befinden, und es wird davon ausgegangen, dass sie zum großen Teil an der Entwicklung der Schizophrenie beteiligt sind (Steen et al., 2006). Hauptsächlich ist bei diesen Patienten eine Reduktion des kompletten Hirnvolumens und kortikale sowie subkortikale Veränderungen der grauen Substanz, vor allem im Bereich des Thalamus und Nucleus Caudatus zu finden (Ellison-Wright et al., 2008; Steen et al., 2006). Eine Vergrößerung des Liquorraums, sowie der seitlichen Ventrikel, sind stabile Entdeckungen via Magnetresonanztomographie bei chronisch an Schizophrenie Erkrankten, und denjenigen in der ersten Episode (Wright et al., 2000; Shenton et al., 2001; Vita et al., 2006; Crespo-Facorro et al., 2009). DeLisi et al. (2004, 2008) konnten feststellen, dass die Gehirnveränderungen im Laufe der Krankheit fortschreiten. Auch bei Personen, die ein erhöhtes genetisches Erkrankungsrisiko aufweisen (Angehörige 1. Grades), sind einzelne volumetrische Normabweichungen trotz lebenslanger Gesundheit zu sehen. Besonders der linke Hippocampus (Tepest et al., 2003) und die Erweiterung der inneren und äußeren Liquorräume (Falkai et al., 2003) fallen auf. Damit zeigt sich, dass isolierte hirnstrukturelle Normabweichungen keine hinreichende Voraussetzung für das spätere Auftreten einer Psychose darstellen. Es zeigt jedoch auch, dass sich bei Personen mit einem genetischen Risiko ein aktiver Krankheitsprozess im Gehirn abspielt, wobei jedoch noch unklar ist, ob

diese neurologischen Korrelate eine notwendige pathophysiologische Voraussetzung für die Schizophrenie darstellen.

Des Weiteren wird von einer Abnahme der weißen Substanz wie dem Corpus Callosum bei schizophrenen Patienten berichtet (Woodruff et al., 1995; Arnone et al., 2008), sowie auch bei deren Verwandten und bei bipolaren Patienten (Cannon et al., 1998; McIntosh et al., 2006). In einer Studie von Kubicki et al. (2007) konnte gezeigt werden, dass die Veränderungen der weißen Substanz mit kognitiven Beeinträchtigungen in Zusammenhang stehen.

Als Ursache für die neuroanatomischen Veränderungen wird eine Störung der Mikro- bzw. Makrokonnektivität angenommen. Es finden sich keine Hinweise auf eine Gliose (Falkai et al., 1999) und es ist keine Reduktion von Makroneuronen erkennbar. Allerdings lässt sich eine Reduktion hemmender Interneurone (Lewis und Lieberman, 2000) und Gliazellen (Falkai, 1999), insbesondere der Oligodendroglia (Hof et al., 2003; Stark et al., 2004) feststellen. Die Oligodendroglia ist um 30% frontotemporal reduziert, was die obige These der Makro- und Mikrokonnektivitätsstörung begründet, da diese Zellen für die Myelinisierung zuständig sind und damit die Makrokonnektivität aufrecht erhalten. Eine Reduktion der Neuronendichte konnte im präfrontalen Kortex, im Hippocampus und im lateralen Temporallappen festgestellt werden.

Des Weiteren gibt es klare Hinweise, dass zwischen den Nervenzellen der neuronale Verschaltungsapparat betroffen ist. Es liegt eine Reduktion von Axonen, Synapsen, Dendriten und dendritischer Spines vor (Lewis, 2002) sowie eine Reduktion der gesamten Zwischenzellsubstanz. Weiter wurde eine Verringerung der Faserverbindungen beobachtet, und zwar zwischen dem präfrontalen Kortex und dem limbischen System, dem Striatum und dem Thalamus und eine Reduktion der intrinsischen Faserverbindungen im Präfrontalkortex (Harrison und Weinberger, 2005).

1.1.5.5 Neurobiochemische Veränderungen

Mittlerweile ist es gut belegt, dass bei der Schizophrenie bestimmte Rezeptoren eine veränderte Dichte und Funktion aufweisen, vor allem die des dopaminergen, glutamatergen, serotonergen und GABAergen Systems (Blum und Mann, 2002; Konradi und Heckers, 2003).

Dopaminerger System: Aufgrund der Wirkung von therapeutisch eingesetzten Psychopharmaka wurde ursprünglich dem dopaminergen System eine Schlüsselrolle zugewiesen, da gezeigt werden konnte, dass Patienten in einer akuten schizophrenen Episode bei Amphetamingabe mit einer stärkeren Dopaminfreisetzung im Striatum reagierten als gesunde Vergleichspersonen (Laruelle et al., 1996; Abi-Dargham et al., 1998). Rezeptor-PET-Untersuchungen gaben Hinweise auf eine gesteigerte Dopaminsynthesekapazität bei Patienten mit Schizophrenie (Reith et al., 1994; Hietala et al., 1995). Jedoch ist der Großteil der Beweislast für die Dopamintheorie noch indirekt, da

einerseits ein Psychose auslösender Effekt von Dopaminagonisten wie Amphetamine zu sehen ist, andererseits aber auch ein antipsychotischer Effekt bei Blockade der D2-Rezeptoren (Guillin et al., 2007). Das verbleibende Problem bezüglich der Dopaminhypothese ist, dass die klassischen Neuroleptika zwar die Positivsymptomatik der Schizophrenie beeinflussen, die Negativsymptomatik jedoch kaum verbessert wird (Meltzer, 1997). Es wurde vermutet, dass die kognitive Beeinträchtigung der Schizophrenie im Zusammenhang zum präfrontalen D1-Defizit steht (Weinberger, 1987). Das Vorhandensein vermehrter D1-Rezeptoren wurde hingegen der Störung des Arbeitsgedächtnisses zugeschrieben (Abi-Dargham et al., 2002). Letztendlich war die Folgerung, dass ein dopamineriges Ungleichgewicht vorherrscht. Es wurde von einer frontalen dopaminergen Hypoaktivität ausgegangen, was die Negativsymptomatik und die kognitiven Symptome erklären würde, und von einer mesolimbischen dopaminergen Hyperaktivität, was wiederum die Positivsymptome hervorruft (Weinberger, 1987; Davis et al., 1991).

Mittlerweile wird angenommen, dass verschiedene Faktoren zu einer Dopamin-Dysregulation führen. Zum einen konnten in den letzten Jahren mehrere Studien aufzeigen, dass sich der Ort der Dopamin-Dysregulation vom ursprünglichen Ausgangspunkt des D2-Rezeptors zur Präsynapse hin verschoben hat. Sieben von neun Studien konnten mit Hilfe von radiomarkiertem L-Dopa eine erhöhte Dopaminsynthese im Striatum bei schizophrenen Patienten feststellen (Reith et al., 1994; Hietala et al., 1995; Hietala et al., 1999; Lindström et al., 1999; Meyer-Lindenberg et al., 2002; McGowan et al., 2004; Howes et al., 2008). Des Weiteren wird davon ausgegangen, dass genetische, neurologische, umweltbedingte und soziale Faktoren Einfluss auf das striatale System haben und damit zur Hyperaktivität von Dopamin führen (Howes und Kapur, 2009). Einige Studien zeigen zwar einen korrelierenden Befund von dopaminerger Anomalität im Striatum und einer schlechteren Leistung in kognitiven Tests (Meyer-Lindenberg et al., 2002; McGowan et al., 2004; Howes et al., 2008), andere jedoch zeigen, dass diese frontalen/kognitiven Veränderungen nicht notwendigerweise vorrangig sein müssen sondern eher als eine Konsequenz der striatalen Dysfunktion entstehen (Kellendonk et al., 2006).

Es wird immer mehr angenommen, dass Veränderungen in mehreren Transmitter- bzw. Nervensystemen den kognitiven Beeinträchtigungen und der Negativsymptomatik der Schizophrenie zu Grunde liegen, und in vielen Fällen diese Dysfunktionen dem Erstereignis der Schizophrenie vorausehen. Es wird ein Zusammenlaufen dieser Verbindung mit anderen biologischen oder umweltbedingten Einflüssen, die dann zu einer striatalen Hyperaktivität mit einem Ausbruch der Psychose führen, vermutet (Howes und Kapur, 2009).

GABAerges System: Post-mortem Studien von schizophrenen Patienten konnten eine verringerte Menge von GABA im präfrontalen Kortex messen (Lewis et al., 2005). Neuere Hypothesen besagen, dass eine Hauptrolle der GABA-vermittelten Fortleitung darin besteht, synchronisierte neuronale Netzwerk-Oszillationen zu produzieren (Bartos et al., 2007;

Whittington et al., 2011). Diese könnten wichtig für die normalen kognitiven Funktionen sein, indem sie die Verarbeitung und den Informationsfluss inmitten und zwischen den Gehirnregionen erleichtern (Fries, 2009). Das GABAerge System ist mit dem glutamatergen System verknüpft, womit eine Veränderung in einem dieser Systeme auch eine Veränderung des anderen zur Folge haben könnte.

Glutamaterges System: Die Beobachtungen eines reduzierten Glutamatspiegels im Liquor bei schizophrenen Patienten führte 1980 zur Glutamathypothese (Kim et al., 1980). Diese geht von einer Unterfunktion des glutamatergen Systems aus beziehungsweise einem Mangel an Glutamat- vermittelter exzitatorischer Neurotransmission über NMDA Rezeptoren (Olney und Faber, 1995; Moghaddam, 2003).

NMDA-Rezeptoren sind Glutamat-gesteuerte Ionenkanäle, die eine wichtige Rolle in der exzitatorischen Neurotransmission, Plastizität und der Exzitotoxizität besitzen.

Diese Theorie basiert auf klinischen Beobachtungen von psychotischen Symptomen nach Einnahme von NMDA Antagonisten wie Phencyclidin (PCP) und Ketamin (Javitt und Zukin, 1991).

Es konnte gezeigt werden, dass PCP die Symptome der Schizophrenie bei gesunden Personen auslöst, wie zum Beispiel Halluzinationen und Wahnvorstellungen, also die Positivsymptomatik, aber auch Negativsymptome. Bei stabilen chronisch schizophrenen Patienten kam es zur Auslösung eines verlängerten Rezidivs von akut psychotischen Symptomen, wohingegen andere halluzinogene Substanzen wie LSD das nicht auslösten (Rosenbaum et al., 1959; Cohen et al., 1962).

Abhängig von dem Schweregrad und der Dauer des Hypoaktivitätszustand des NMDA-Rezeptors können die postsynaptischen Neurone sich morphologisch verändern und eine chronische Psychose sowie strukturelle Gehirnveränderungen auslösen (Olney et al., 1999; Kondziella et al., 2007; Stone et al., 2007). Dies konnte auch anhand von Studien an Ratten nachgewiesen werden, bei denen nach Injektion von NMDA-Kanal-Blockern neurodegenerative Veränderungen am Gehirn zu sehen waren (vorderer und hinterer Gyrus cinguli, Hippocampus, Amygdala) (Olney und Farber, 1995). Die NMDA Rezeptoren sind vor allem auf GABAergen Interneuronen im Thalamus und Vorderhirn lokalisiert. Das Endergebnis einer NMDA-Rezeptor-Blockade wäre eine Enthemmung von projektierenden Neuronen, die in einer erhöhten kortikalen Glutamat- und Acetylcholin Freilassung enden würde. Die Konsequenz daraus wäre eine neurodegenerative Veränderung durch exzitotoxische Prozesse (Olney und Farber, 1995). Die Exzitotoxizität führt zur Zerstörung der GABAergen Interneurone (Stone et al., 2007) (Abbildung 1). Die Hypoaktivität der NMDA-Rezeptoren führt zur Enthemmung von dopaminerigen Neuronen was dann eine dopaminerge Hyperaktivität und damit Positivsymptomatik der Schizophrenie zur Folge hat (Stahl, 2007).

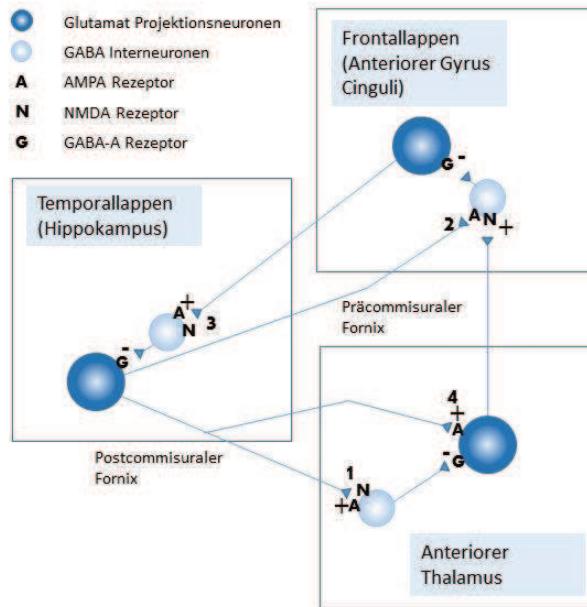


Abbildung 1: Vereinfachter Kreislauf von glutamatergen Projektionsneuronen (blaue Kreise) und GABAergen Interneuronen (weiße Kreise), der einen möglichen pathologischen Mechanismus in der Schizophrenie aufzeigt, welcher zu einem erhöhten kortikalen Glutamatspiegel führen könnte, wie die Theorie der NMDA-Rezeptor-Dysfunktion der Schizophrenie besagt (modifiziert nach Stone et al., 2007).

Marsman et al. (2011) konnte in einer Metaanalyse von 28 Studien mit 647 Schizophreniepatienten und 608 gesunden Kontrollprobanden aufzeigen, dass Glutamat verringert, und Glutamin, die Vorstufe von Glutamat, bei Patienten in der Frontalregion erhöht ist, im Vergleich zu den Kontrollprobanden. Interessanterweise sinken beide fortschreitend mit dem Alter der Schizophreniepatienten, was auf einen fortschreitenden Verlust synaptischer Aktivität hindeuten könnte. Außerdem berichten Marsman et al. über verringerte NAA-Spiegel (N-acetyl-aspartat), die assoziiert sein könnten mit dem fortschreitenden Volumenverlust des Gehirns, welcher bei schizophrenen Patienten beobachtet werden kann.

Ein Hauptmerkmal der Schizophrenie ist, dass sie in der Regel erst im Alter von 15-30 Jahren ausbricht. Das spiegelt sich auch in dem Befund wieder, dass Ketamin und PCP nicht zu einer Neurotoxizität in Ratten führen, bis sie die Pubertät erreicht haben, genauso wie Ketamin als Anästhetikum bei präpubertierenden Kindern viel seltener psychotische Symptome hervorruft als bei Erwachsenen. Olney et al. (1999) stellte die Hypothese auf, dass mehrere hintereinander geschaltete Neuronenverbindungen an der Neurotoxizität des NMDA Antagonismus involviert sind, die bis zur späten Jugend noch nicht vollständig entwickelt sind. In der Schizophrenie sind möglicherweise die Abweichungen der NMDA-Rezeptorfunktion seit der ersten Entwicklungsphase vorhanden, genauso wie die Gehirnveränderungen und die kognitiven und sozialen Beeinträchtigungen. Die

Veränderungen in der Gehirnstruktur sowie die fortschreitende Abnahme der kognitiven Funktionen könnten durch den exzitotoxischen Prozess während der vorausgehenden Jahre vor der Psychose erklärt werden, und somit als Endergebnis die Schizophrenie zur Folge haben (Stone et al., 2007).

Ein weiterer Ansatz wäre, wie auch schon Howes und Kapur (2009) in Betracht zogen, ein Zusammenwirken von mehreren Transmittersystemen, die dann eine Dysfunktion im Gehirn auslösen.

Glutamat hat eine enge Verbindung zu den anderen Neurotransmittern. Direkt verschaltet aktiviert Glutamat dopaminerige, serotonerge und noradrenerge Neurone im Gehirn (Blum und Mann, 2002), mit Zwischenschaltung eines GABAergen Interneurons hemmt Glutamat jedoch diese Neurone. Eine Blockade von NMDA-Rezeptoren, durch beispielsweise PCP löst eine vermehrte Freisetzung von Dopamin aus, was dann bei Blockierung im Striatum zur Positivsymptomatik führt, bzw. bei Blockade von kortikalen NMDA-Rezeptoren vermehrt zur Negativsymptomatik (Adler et al., 1999).

Die enge Verschaltung von Glutamat und Dopamin und deren unterschiedliche Auswirkung auf die Positiv- und Negativsymptomatik könnte Anlass sein zu vermuten, dass beide an der Psychopathologie der Schizophrenie teilhaben.

In einer neusten Übersichtsarbeit aus dem Jahre 2014 von Hasan et al. wurden die bisher diskutierten Evidenzen der Glutamathypothese dargestellt und die zukünftigen Therapiemöglichkeiten für eine pharmakologische Beeinflussung des glutamatergen Systems vorgestellt. Auch wenn die Entwicklung von glutamatergen Antipsychotika noch auf sich warten lässt, ist die Glutamathypothese in der Ätiologie der Schizophrenie mittlerweile gut etabliert (Hasan et al., 2014).

Die Ätiopathogenese der Schizophrenie ist multifaktoriell. Sie reicht von Geburtskomplikationen und psychosozialen Faktoren über neuroanatomische und neurobiochemische Veränderungen bis hin zu genetischen Faktoren.

Die signifikanten Nachweise für die genetischen Einflüsse der Schizophrenie sind seit den 1960igern angewachsen (Rosenthal und Kety, 1968; McGuffin et al., 2004). Jedoch ist die Identifikation von spezifischen Genen mit großer Effektstärke, die an einer Anfälligkeit zur Schizophrenie mitwirken, bisher nicht erfolgreich gewesen.

Der Grund dafür ist die bisher vermutete genetische Heterogenität der Schizophrenie. Es ist davon auszugehen, dass es mehrere, verschiedene risikosteigernde Suszeptibilitätsgene gibt, deren Kombination zwischen zwei Erkrankten variiert. Günstige und ungünstige Beeinflussungen, wie Umgebungsfaktoren, können bei verschiedenen Personen unterschiedliche Auswirkungen auf die Krankheitsentstehung zeigen, trotz gleicher Kombination von Risikoallelen (Zobel und Maier, 2004).

Aufgrund dieser Problemlage wurde das Konzept der Endophänotypen mit dem Ziel, einen besseren pathophysiologischen Zusammenhang zur Schizophrenie herstellen zu können (Chan und Gottesman, 2008), und eventuell so neue Erkenntnisse für die Suche nach Suszeptibilitätsgenen zu erlangen (Braff et al., 2007) eingeführt.

1.2 Endophänotypen

1.2.1 Das Konzept der Endophänotypen

Der Begriff Endophänotyp wurde erstmals in der Psychopathologie als ein interner Phänotyp beschrieben, der nicht mit bloßem Auge erkennbar ist und die Lücke zwischen Symptomen und Kandidatengenen der Schizophrenie schließt (Gottesmann und Shields, 1972, 1973). Die Endophänotypen können jegliche neurobiologischen Maße oder Indikatoren sein (Meehl, 1990), die im Zusammenhang mit der zugrunde liegenden molekularen Genetik der Krankheit stehen, einschließlich biochemischer, endokrinologischer, neurophysiologischer, neuroanatomischer oder neuropsychologischer Marker (Chan und Gottesman., 2008; Goldberg et al., 2013).

Das Konzept der Endophänotypen liefert viele potentielle Vorteile, um die Ätiologie der Schizophrenie besser zu erforschen (Braff et al., 2007; Greenwood et al., 2007). Die physiologischen und neuronal-basierten Endophänotypen können die synaptischen Aktivitäten und andere neuronalen Mechanismen genauer widerspiegeln als das die komplexe Krankheit es selbst kann und sind deswegen eher in der Lage, Gene mit großer Effektstärke zu reflektieren. Da Endophänotypen vermutlich einen direkteren Bezug zur genetischen Basis haben als der klinische Phänotyp, scheint es einfacher die genetischen Faktoren der Endophänotypen zu identifizieren, unter der Vermutung, dass es eine Assoziation mit Suszeptibilitätsgenen der Schizophrenie gibt (Gould und Gottesman, 2006).

Bestimmte Kriterien müssen für ein neurobiologisches Maß erfüllt sein um als potentieller Endophänotyp zu gelten. Gottesman und Gould (2003) stellten die folgenden fünf Kriterien auf:

1. Der Endophänotyp ist mit der Erkrankung in der Bevölkerung assoziiert.
2. Der Endophänotyp ist erblich.
3. Der Endophänotyp ist Zustands-unabhängig, er zeigt sich in einem Individuum, egal ob die Krankheit gerade aktiv ist oder nicht.

4. Der Endophänotyp, der bei betroffenen Familien gefunden wurde, wird bei nicht betroffenen Familienangehörigen häufiger gefunden, als in der Allgemeinbevölkerung.
5. Der Endophänotyp cosegregiert innerhalb von erkrankten Familien.
6. Nach Hasler et al. (2006) sollte als 6. Kriterium der Endophänotyp zuverlässig messbar sein und idealerweise eine stärkere Assoziation zur Krankheit des Interesses (hier der Schizophrenie) aufzeigen, als zu anderen psychiatrischen Erkrankungen.

1.2.2 Endophänotypen der Schizophrenie

Die bisher am besten erforschten Endophänotypen, die diese Kriterien erfüllen, wurden in zusammenfassenden Studien vorgestellt (Cannon, 2005; Keshavan et al., 2008; Allen et al., 2009):

Neurokognitive Defizite sind mitunter die vielversprechendsten Endophänotypen der Schizophrenie, da sie solide Indikatoren für ein erhöhtes Risiko der Krankheit darstellen und eine klare neurobiologische Grundlage präsentieren (Goldberg et al., 2013).

Jegliche Einschränkung von Denk- oder Verarbeitungsprozessen kann sich als Endphänotyp widerspiegeln. Es konnte festgestellt werden, dass schizophrene Patienten und ihre Verwandten ersten Grades Defizite in der Verarbeitung neuronaler Information aufweisen. Es zeigt sich sowohl eine reduzierte Präpulsinhibition (PPI) als auch eine verringerte kortikale P50 Suppression als Antwort auf einen sensorischen Vorreiz (Winterer et al., 2003; Freedman et al., 2003; Greenwood et al., 2007). Weitere bisherige Endophänotypen sind Augenfolgebewegungsstörungen (Kathmann et al., 2003; Ross, 2003; Ettinger et al., 2004; Greenwood et al., 2007), sowie Einschränkungen der Daueraufmerksamkeit (Chen und Faraone, 2000; Cornblatt und Malhotra, 2001) und der räumlich-visuellen Diskrimination und Reproduktion (Faraone et al., 1995), welche bei schizophrenen Patienten auftreten und Rückschlüsse auf die Ursache der Erkrankung geben könnten.

In einer großen Multisite-Studie des Consortium on the Genetics of Schizophrenia wurde die genetische Kopplung von 12 neurophysiologischen und neurokognitiven Endophänotypen untersucht. Die Erblichkeit dieser 12 Endophänotypen wurde in einer früheren Studie mit 183 COGS Familien bewiesen (Greenwood et al., 2007). In der genom-weiten SNP-Kopplungsanalyse konnten für dieselben Endophänotypen in einem COGS Sample von 296 Familien folgende Kopplungen erbracht werden: Chromosom 3p14 mit einem LOD-Wert von 4 für Augenfolgebewegungsstörung; Chromosom 1p36 mit einem LOD-Wert von 3,5 für Gefühlserkennung; für räumliches Denken die Genorte 2p25 und 16q23 mit einem LOD-Wert >2,2; sowie alle folgenden ebenfalls mit einem LOD-Wert>2,2: sensomotorische Geschicklichkeit (2q24 und 2q32), PPI (5q15), Gedächtnisheitstests wie der California verbaler Lenkfähigkeitstest (8q24), Gesichter-Memory (10q26 und 12p12), der degraded-

stimulus Continuous Performance Test (10q26) und der Letter-Number span Test (14q23) (Greenwood et al., 2013).

Auch neuroanatomische Befunde wie strukturelle Veränderungen am Gehirn von schizophrenen Patienten und deren Angehörigen dienen als Erklärungsmöglichkeit der neuropsychologischen Veränderungen. Vor allem im Bereich des Frontalhirns und im Bereich des mittleren Temporallappens, Hippokampus eingeschlossen, sind die Volumina deutlich verringert (Zobel und Maier, 2004). Die geringeren Volumina im Frontalhirn sind verbunden mit Arbeitsgedächtnisstörungen, die bei Schizophreniepatienten und deren Angehörigen gefunden wurden (Tuulio-Henriksson et al., 2003). Die Strukturen des mittleren Temporallappens, wie beispielsweise der Hippokampus und der Temporalkortex, sind im Einspeichern und Wiederaufrufen von episodischen Informationen involviert (Squire und Zola, 1996), weswegen deren Voluminareduktion als Erklärung von Defiziten in deklarativen Gedächtnisprozessen möglich ist.

Da die Defizite des frontalen und temporalen Gedächtnissystems in Verbindung zum Arbeitsgedächtnis und zum Langzeitgedächtnis stehen und diese Endophänotypen den stärksten Hinweis auf Kopplung oder Assoziation zu einem genetischen Polymorphismus geben (Cannon, 2005), wird im Folgenden speziell auf die potentiellen neuropsychologischen Endophänotypen verbales und visuelles Lernen und Gedächtnis eingegangen.

1.2.3 Das Gedächtnis

Fast jeder Akt im täglichen Leben erfordert die Fähigkeit, sich an zurückliegende Geschehnisse und persönliche Gedächtnisinhalte zu erinnern (Ranganath et al., 2008).

Schizophrene Patienten zeigen eine Schwäche in diesem Bereich des episodischen Gedächtnisses, was im Gegenzug dazu führt, dass Patienten in ihren täglichen Lebensaufgaben beeinträchtigt sind (Heinrich und Zakzanis, 1998; Aleman et al., 1999).

Auch eine Behandlung mit Antipsychotika kann die Beeinträchtigung des episodischen Gedächtnisses nur in geringem Maße mildern (Goldberg et al., 1993; Green und King, 1998; Harvey und Keefe, 2001; Goldberg et al., 2007).

Das Gedächtnis wird durch ein Mehrspeichermodell mit drei Speichern erklärt. Der erste Speicher ist das sensorische Gedächtnis (Ultrakurzzeitgedächtnis), der darauf folgende das Kurzzeitgedächtnis oder Arbeitsgedächtnis und der letzte Speicher das Langzeitgedächtnis (Edelmann, 2000).

Ultrakurzzeitgedächtnis

Das sensorische Gedächtnis (Ultrakurzzeitgedächtnis) speichert Sinneseindrücke jeder Sinnesmodalität. Es können mehr Informationen aufgenommen werden als im Kurzzeitgedächtnis, jedoch bleiben die Sinneseindrücke nur maximal eine Sekunde lang

gespeichert. Es wird sozusagen ein Abbild des vorausgegangenen Sinneseindrucks geschaffen (Edelmann, 2000).

Arbeitsgedächtnis

Das Arbeitsgedächtnis oder auch Kurzzeitgedächtnis hat die Aufgabe Wahrnehmungsinhalte kurzfristig zu speichern, sie aktiv aufrechtzuerhalten und bei Bedarf umzuändern. Die Inhalte bleiben ungefähr für 15 Sekunden gespeichert, da es nur über eine begrenzte Kapazität von $7 +/ - 2$ Informationseinheiten verfügt (Miller, 1956). Baddeley und Hitch entwickelten 1974 das Modell des Arbeitsgedächtnisses, wobei dieses aus einer zentralen Exekutive besteht, welche die Prioritätenverteilung der Arbeitsvorgänge regelt und dem wiederum 3 Subsysteme unterstehen:

- die phonologische Schleife
- das räumlich-visuelle Arbeitsgedächtnis
- der episodische Speicher (welcher erst im Jahr 2000 von Baddeley hinzugefügt wurde).

Das zentrale Exekutivsystem hat nur eine begrenzte Aufnahmekapazität und ist für die Manipulation von Informationen und die Koordination der drei Subsysteme verantwortlich. Die phonologische Schleife ist für das kurzfristige Speichern, Aufrechterhalten und Verändern von sprachlichen Informationen zuständig, wohingegen das visuell-räumliche System für die visuell- und räumliche Informationsspeicherung verantwortlich ist. Bei dem episodischen Speicher handelt es sich um einen aktiven Kurzzeitspeicher mit begrenzter Kapazität, der dank eines multimodalen SpeicherCodes die visuell-räumlichen, verbalen oder anders sensorisch kodierten Informationen zu einer Struktur zusammen knüpft, welche dann vor dem inneren Auge in Form einer Episode abgespielt, ins Langzeitgedächtnis überreten oder von dort wieder abgerufen werden können (Baddeley und Hitch, 1974; Baddeley, 2000).

Langzeitgedächtnis

Die Informationsspeicherung im Arbeitsgedächtnis wird bewusst wahrgenommen und kann durch absichtliche Wiederholung und aktive Bearbeitung dem Vergessen entgegenwirken und somit ins Langzeitgedächtnis überführt werden. Die Inhalte im Langzeitgedächtnis können dauerhaft behalten werden, wobei die verschiedenen Arten von Informationen an mehreren Speicherplätzen gespeichert werden. Der Abruf (Dekodierung) von Inhalten ist abhängig von der Verarbeitung (Enkodierung) (Edelmann, 2000).

Vier Prozesse des Langzeitgedächtnisses werden unterschieden:

1. Lernen/Enkodieren: Einspeichern neuer Informationen
2. Konsolidierung/Behalten: Regelmäßiger Abruf sichert wichtige Informationen
3. Erinnern/Abruf: Rekonstruktion bzw. Reproduktion der Gedächtnisinhalte
4. Vergessen: Engramme (Gedächtnisspuren) zerfallen aufgrund konkurrierender Informationen

Grundsätzlich werden zwei Arten des Langzeitgedächtnisses unterschieden, zum einen das deklarative bzw. explizite Gedächtnis, zum anderen das nicht-deklarative, implizite Gedächtnis. Das deklarative Gedächtnis enthält das episodische Gedächtnis (autobiographische Ereignisse) und das semantische Gedächtnis (Daten- und Faktenwissen), auf dessen Informationen bewusst zugegriffen werden kann (Zola-Morgan; Squire, 1993). Im Gegensatz dazu steht das nicht-deklarative bzw. implizite Gedächtnis. Es ist für das Abspeichern von motorischen und sensorischen Informationen zuständig. Durch wiederholtes Üben werden diese Informationen zu automatisierten Handlungsabläufen, die unbewusst abgerufen werden können (Zola-Morgan; Squire, 1993).

1.2.4 Gedächtnisveränderungen bei schizophrenen Patienten

Patienten mit Schizophrenie weisen im Vergleich zu Gesunden hinsichtlich unterschiedlicher kognitiver Parameter signifikante Einschränkungen im Gedächtnis auf. Funktionell bildgebende Studien wie die fMRI Messungen machen es möglich, eine Verbindung zwischen der reduzierten Gedächtnisleistung und den daran beteiligten Gehirnstrukturen festzustellen, hauptsächlich im Bereich des präfrontalen Kortex und des Hippokampus. Mittlerweile wird davon ausgegangen, dass die Dysfunktion des Arbeitsgedächtnisses in Bezug zur Fehlfunktion des dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) steht (Goldman-Rakic, 1999). Goldberg und Gold gingen erstmals 1995 von einem neurokognitiven Defizit überwiegend in den Bereichen Gedächtnis, Aufmerksamkeit und exekutive Funktionen aus (Goldberg und Gold, 1995). Vier Jahre später wurden die kognitiven Leistungseinschränkungen als zentrales Merkmal der Schizophrenie betrachtet (Green und Nuechterlein, 1999). Eine Metaanalyse im Rahmen der MATRICS-Initiative (Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia) gesponsert vom National Institute of Mental Health (NIMH) in USA kam zu dem Ergebnis, dass folgende kognitive Leistungsbereiche betroffen sind: Arbeitsgedächtnis, verbales Lernen und Gedächtnis, visuelles Lernen und Gedächtnis, Aufmerksamkeit, kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit, Schlussfolgern und Problemlösen, und soziale Kognition (Nuechterlein et al., 2004). Es wurde festgestellt, dass schizophrene Patienten besonders im verbalen und visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis Einschränkungen gegenüber gesunden Kontrollprobanden zeigten. Daraufhin wurde angenommen, dass eine Beeinträchtigung im verbalen und visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis die Fähigkeit in anderen kognitiven Bereichen limitiert. Das Defizit im Arbeitsgedächtnis bei schizophrenen Patienten wurde als Kernstück der neuropsychologischen Dysfunktion der Krankheit interpretiert (Silver, 2003).

Zur Untersuchung der Gedächtnisfunktion wurden in einer Studie von Kircher und Thienel Patienten und gesunde Kontrollprobanden einer Testbatterie unterzogen. 60 bis 80% der Schizophreniepatienten wiesen in neuropsychologischen Funktionsbereichen relativ

ausgeprägte generalisierte oder spezifische Leistungseinschränkungen auf, wobei die Defizite im verbalen Gedächtnis und in der Aufmerksamkeitsleistung besonders hervorstachen (Kircher und Thienel, 2005). Neuropsychologische Defizite wurden auch in Verwandten ersten Grades und in Patienten mit Prodromalzeichen gefunden, was ihr Potential als Endophänotyp bekräftigt (Sitskoorn et al., 2004). In den letzten Jahren konnte mit Hilfe funktionell bildgebender Verfahren ein Zusammenhang zwischen einer verminderten Gedächtnisleistung und den daran beteiligten Strukturen des Gehirns festgestellt werden. Bei einer Testdurchführung mit Patienten und gesunden Kontrollprobanden zeigte sich, dass die Patientengruppe eine Minderaktivierung im Hippokampus aufwies (Jessen et al., 2003; Leube et al., 2003). Aus Läsionsstudien von hirnverletzten Patienten ist bekannt, dass der Hippokampus an der Gedächtnisfunktion beteiligt ist, sowohl an der Encodierung von neu Dazugelerntem als auch an der Wiedererinnerung (Maguire, 1997). In neuropathologischen und bildgebenden Untersuchungen konnte bei Schizophreniepatienten eine gestörte Zellarchitektur sowie eine Volumenverminderung des hippocampalen Komplexes nachgewiesen werden (Harrison, 2004). Somit ergibt sich eine Verbindung zwischen Neuropsychologie (schlechtere Testleistung), Funktion (Minderaktivierung im hippocampalen Komplex) und regionaler Struktur (Zellarchitektur des Hippokampus) (Kircher und Thienel, 2005).

1.2.5 Verbales und visuelles Gedächtnis bei schizophrenen Patienten

Von allen kognitiven Domänen ist das verbale Gedächtnis am häufigsten und stärksten beeinträchtigt bei schizophrenen Patienten (Heinrichs und Zachzanis, 1998; Aleman et al., 1999). Das Defizit zeigt sich in jedem Krankheitsstadium und bleibt stabil über den Krankheitsverlauf (Saykin et al., 1994). Die Beeinträchtigung des Gedächtnis wird als stärkerer Einflusswert für das funktionelle Outcome des Patienten gesehen, als klinische Symptome oder eine Reihe von anderen kognitiven oder demographischen Variablen (Green et al., 2000).

Es ist bisher bekannt, dass Patienten Defizite im Enkodieren von Informationen aufweisen, welches sich als schlechtes Lernen manifestiert. Auch Hochrisiko- Personen und Verwandte von schon erkrankten schizophrenen Patienten zeigen Beeinträchtigungen in diesem Bereich. Es war bisher jedoch noch unklar, ob das Speichern von verbalem Material auch gemindert ist (Cirillo und Seidmann, 2003). Viele Studien zeigten eine Verzögerung der freien Wiedergabe bei schizophrenen Patienten (Toulopoulou et al., 2003; Nuyen et al., 2005; Chan et al., 2006; Rametti et al., 2007), andere Studien wiederum nicht (Holthausen et al., 2003; Hill et al., 2004; Lee et al., 2006; Roofeh et al., 2006).

Leeson et al. stellten fest, dass nach einer Zeitspanne von 30min Patienten bei der verzögerten Wiedergabe nur noch wenige Worte wiedergeben konnten, was zu der Schlussfolgerung führte, dass Patienten nicht nur Schwierigkeiten im Einspeichern sondern

auch im Behalten der Informationen haben (Leeson et al., 2009). Dies unterstützt die These des schnelleren Vergessens aus mehreren anderen Studien (Toulopoulou et al., 2003; Nuyen et al., 2005; Chan et al., 2006; Rametti et al., 2007).

Des Weiteren wurde festgestellt, dass Patienten bei Tests des verbalen Gedächtnisses, wie z.B. beim verbalen Lern- und Merkfähigkeitstest in der verzögerten Wiedergabe konsequenter Defizite bei der Test-Wiedergabe aufzeigten als bei Wiedererkennungsaufgaben (McClain, 1983; Heaton et al., 1994; Ranganath et al., 2008). Es kam die Vermutung auf, dass schizophrene Patienten sich mehr darauf verlassen, was ihnen vertraut vorkommt, als dass sie sich wieder erinnern. Danion und seine Kollegen konnten anhand einer Studie nachweisen, dass Patienten eine intakte Wiedererkennung basierend auf Vertrautheit aufweisen, jedoch die Erinnerung schwer beeinträchtigt ist (Danion et al., 1999).

Dieses Bild des Gedächtnisverlusts zeigt Ähnlichkeiten mit dem, was bei Patienten mit fokaler Hippokampusdysfunktion (Aggleton und Brown, 1999; Eichenbaum et al., 2007) und fokaler präfrontaler Läsion gefunden wurde (Ranganath und Blumenfeld, 2007).

Mit Hilfe von bildgebenden Verfahren des episodischen Gedächtnisses konnte festgestellt werden, dass auch schizophrene Patienten abnorme Aktivitätszeichen im mittleren Temporallappen sowie im präfrontalen Kortex aufweisen (Achim und Lepage, 2005).

Heckers und seine Kollegen konnten aufzeigen, dass während der Abfrage von Wörtern eine abnorme Hippokampusaktivität bei Patienten herrscht. Bei gesunden Probanden wurde das Netzwerk des rechten Temporalvorderlappens aktiviert, wohingegen schizophrene Patienten eine reduzierte Hippokampusfunktion und eine verstärkte Frontalaktivität aufwiesen (Heckers et al., 1998). Es gibt Anhalte dafür, dass relationale Erinnerungen, d.h. Erinnerungen an Elemente und deren Zusammenhang im Kontext, unverhältnismäßig stark beeinträchtigt sind bei Schizophrenen, wohingegen begriffsspezifische Erinnerungen, d.h. Erinnerungen an Stimuli unabhängig vom Kontext, nicht beeinträchtigt werden (Ranganath et al., 2008).

Auch Patienten mit beispielsweise durch Unfälle verursachten Defekten am Hippokampus oder präfrontalen Kortex weisen diese Beeinträchtigungen bei relationalen Erinnerungen auf (Boyer et al., 2007).

Neben der Beeinträchtigung des verbalen Gedächtnisses spielt auch das visuelle Gedächtnisdefizit eine große Rolle bei der Kandidatensuche nach Endophäntopyen.

Snitz und seine Mitarbeiter stellten ein Defizit im visuellen Gedächtnis bei schizophrenen Patienten und deren Verwandten ersten Grades fest (Snitz et al., 2006).

Große Beeinträchtigungen wurden in der unmittelbaren und verspäteten Wiedergabe bei beiden kognitiven Domänen beschrieben. Die Effektgröße d zeigte das Ergebnis von $d=1,27$ (sofortige Wiedergabe) und $d=1,2$ (30min später) bei verbaler Aufgabenstellung, und $d=1,00$

(sofortige Wiedergabe) und $d=1,09$ (30min später) bei der Testung des visuellen Gedächtnis (Aleman et al., 1999).

Obwohl das visuelle Gedächtnis bisher eher weniger untersucht wurde als das verbale (Snitz et al., 2006), und die Beeinträchtigungen im visuellen Bereich unter Familienmitgliedern eher weniger stark ausgeprägt sind als im verbalen Bereich (Heinrichs und Zakzanis, 1998; Whyte et al., 2005; Delawalla et al., 2006), geben die Messungen des episodischen Gedächtnisses wie oben beschrieben, doch einen Hinweis für einen potentiellen Endophänotypen (Skelley et al., 2008).

In einer Studie von Skelley und seinen Mitarbeitern wurden 162 schizophrene Patienten, deren gesunder Zwilling ($n = 146$) und 205 Kontrollprobanden untersucht. Sie wollten feststellen, ob die Defizite des verbalen und visuellen Gedächtnisses im Einspeichern oder im Behalten der Information bestehen, und ob dies erblich ist. Dazu benutzten sie den WMS-R und testeten die sofortige Wiedergabe, die verzögerte Wiedergabe nach 30 min und nach 24 Stunden (Skelley et al., 2008).

Sie konnten aufzeigen, dass die Patienten bei der Wiedergabe von verbalem sowie auch visuellem Material in allen drei Zeitintervallen Beeinträchtigungen aufwiesen, was konsistent war mit der bisherigen Literatur (Aleman et al., 1999; Heinrich und Zakzanis, 1998; Cirillo und Seidmann, 2003; Toulopoulou et al., 2003; Sitskoorn et al., 2004; Snitz et al., 2006; Dickinson et al., 2007).

Auch die Zwillingsgeschwister der Patienten zeigten in allen verbalen Wiedergabebereichen eine Verschlechterung, jedoch fast normale Werte im visuellen Bereich, was sich im Vergleich mit früheren Familienstudien von diesen unterscheidet (Sitskoorn et al., 2004; Snitz et al., 2006; Whyte et al., 2005). Diese früheren Studien zeigten, dass Patienten ein Defizit aufzeigten, wenn es um das Enkodieren von verbalen und visuellen Informationen geht. Skelley und seine Mitarbeiter konnten jedoch feststellen, dass Patienten vor allem Probleme hatten, nach einer 30-minütigen Speicherung die verbalen und visuellen Informationen wiederzugeben, was übereinstimmend war mit den bisherigen Ergebnissen von mehreren anderen Studien (Aleman et al., 1999; Cirillo und Seidmann, 2003; Toulopoulou et al., 2003; Sitskoorn et al., 2004; Snitz et al., 2006). Bei der verbalen Wiedergabe nach 24 Stunden gab es einen kleinen aber signifikanten Unterschied von Patienten zu gesunden Kontrollprobanden. Die Patienten vergaßen das verbal Gelernte schneller als die Kontrollgruppe, jedoch konnte keine Verschlechterung im visuellen Gebiet erfasst werden. Zwillingsgeschwister zeigten im Hinblick auf das Speichern von Informationen im verbalen als auch visuellen Bereich keine Verschlechterung. Einige Berichte aus der Literatur konnten dies im Bezug zur 30 minütigen Wiedergabe bestätigen (Laurent et al., 2000; Laurent et al., 1999; Toulopoulou et al., 2003; Trandafir et al., 2006).

In einer Metaanalyse aus dem Jahre 2014 wurden explizit nur Medikament-naive schizophrene Patienten eingeschlossen. Es wurden 23 Studien von den Jahren 1992 bis 2013

mit insgesamt 1106 Patienten und 1385 Kontrollprobanden analysiert. In diesen Studien wurden die kognitiven Defizite der Patienten mit denen der Kontrollprobanden verglichen. Die Untersuchungen wurden in kognitiven Domänen laut einer gewissen MATRIX Batterie (Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia) eingeteilt. Zusammenfassend zeigte sich, dass die Patienten in allen kognitiven Domänen wie verbales Gedächtnis, Schnelligkeit, Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis, visuelles Gedächtnis und exekutiven Funktionen deutlich schlechter abschnitten als die gesunden Kontrollprobanden, vor allem jedoch im verbalen Gedächtnis, Arbeitsgedächtnis und Schnelligkeit. Damit konnte aufgezeigt werden, dass die antipsychotische Medikation nicht ursächlich für die kognitiven Einschränkungen war (Fatouros-Bergman et al., 2014).

Um festzustellen, ob das verbale und das visuelle Gedächtnis als potentielle Endophänotypen der Schizophrenie in Frage kommen, sollten die 5 Kriterien von Gottesman und Gould (2003) zutreffen.

In Betracht des ersten Kriteriums, welches die Assoziation des Endophänotyps mit der Erkrankung betrifft, ist es gesichert, dass kognitive Beeinträchtigungen bei schizophrenen Patienten ein Hauptmerkmal der Erkrankung sind (Bilder et al., 1992; Saykin et al., 1994; Heinrich und Zakzanis, 1998; Fatouros-Bergman et al., 2014).

Schon die Meta-Analyse von Heinrichs und Zakzanis von 1998 konnte nachweisen, dass alle getesteten Gedächtnisfunktionen, welche auch das verbale und visuelle Gedächtnis beinhalteten, bei Erkrankten betroffen waren. Auch die vielzähligen zuvor genannten Studien, zeigen auf, dass die verbale und visuelle Gedächtnisfunktion bei schizophrenen Patienten und ihren Verwandten beeinträchtigt ist.

Das zweite Kriterium befasst sich mit der Erblichkeit des Endophänotyps.

Das verbale Gedächtnis wurde in einigen Studien untersucht und eine moderate Erblichkeitsrate um 0,50 festgestellt (Bouchard, 1998). Drei Jahre früher untersuchten Finkel und seine Mitarbeiter in einer Zwillingsstudie die Erblichkeiten für das verbale Gedächtnis anhand des Untertests Logisches Gedächtnis des WMS-R und schätzten die Rate auf 0,47 für junge gesunde Erwachsene, 0,63 für Erwachsene mittleren Alters und 0,61 für ältere Erwachsene (Finkel et al., 1995).

Tuulio-Henriksson untersuchte mit Hilfe seiner Mitarbeiter schizophrene Patienten und deren Verwandten ersten Grades. Deren erbrachten verbalen Leistungen zeigten eine Heritabilität von 0,62 an, wobei die verschiedenen Tests in ihren Effektstärken variierten.

In dieser Studie wurden auch die visuellen Leistungen untersucht und eine signifikante Heritabilität von 0,48 im visuell-räumlichen Bereich, und ein Trend zur Signifikanz mit einer Heritabilität von 0,36 Heritabilität in der Testung des visuellen Arbeitsgedächtnis gefunden (Tuulio-Henriksson et al., 2002). Auch Husted und seine Kollegen konnten in einer weiteren

Studie neben anderen neurokognitiven Endophänotypen die Erblichkeit der Endophänotypen verbales und visuelles Gedächtnis aufzeigen ($h^2 = 0.31\text{--}0.62$) (Husted et al., 2009).

Gottesman und Goulds dritte Forderung betrifft die Stabilität des Endophänotyps. Um die Stabilität eines Endophänotypen zu testen, verwendet man Tests mit der Eigenschaft einer hohen Test-Retest-Realibilität, wie zum Beispiel der Untertest Logisches Gedächtnis des WMS-R für das verbale Gedächtnis und der Untertest Visuelle Paarerkennung des WMS-R für das visuelle Gedächtnis.

Der Reliabilitätskoeffizient für das verbale Gedächtnis beträgt 0,79, in der sofortigen als auch in der verzögerten freien Wiedergabe. Für das visuelle Gedächtnis wird in der sofortigen freien Wiedergabe ein Koeffizient von 0,78 berichtet und in der verzögerten freien Wiedergabe ein Reliabilitätskoeffizient von 0,73 (Härtig et al., 2000).

In einer Studie konnten anhand einer Stichprobe von schizophrenen und schizoaffektiven, älteren Patienten Test-Retest-Koeffizienten aufgezeigt werden bei einem Test-Retest-Intervall von acht Wochen. Als Nachweis für das verbale Gedächtnis diente der „*word list learning test*“, der Koeffizienten von 0,64 bzw. 0,62 erbrachte, und für das visuelle Gedächtnis die Tests „*McGurk Visual Spatial Memory Test*“ und „*Hooper Visual Organization Test*“, welche Reliabilitätskoeffizienten von 0,59 und 0,93 aufzeigten (Harvey et al., 2005).

Die Stabilität des verbalen Gedächtnisdefizits wurde auch in einer 4-Jahres-Follow-up Studie über Erstgradangehörige von schizophrenen Patienten, die selber nicht an Schizophrenie erkrankt waren, untersucht. Es zeigte sich, dass die Defizite im Bereich des verbalen Gedächtnis, welche durch den Untertest Logisches Gedächtnis des WMS-R erfasst wurden, mitunter die stabilsten Indikatoren der kognitiven Beeinträchtigung bei Verwandten darstellten (Faraone et al., 1995, 1999).

Brebion und seine Mitarbeiter untersuchten die zeitliche Stabilität von Endophänotypen, und ob eine Medikation mit Antipsychotika zu Defiziten des verbalen und visuellen Gedächtnisses führt. Lange Zeit wurde angenommen, dass eine Einnahme von Antipsychotika zur Beeinträchtigung des deklarativen Gedächtnisses führt. Brebion und seine Mitarbeiter konnten in Bezug auf das verbale Gedächtnis jedoch feststellen, dass die Medikamenteneinnahme nicht in Zusammenhang mit dem Ausmaß der Defizite steht (Brébion et al., 2004). Für das visuelle Gedächtnis gibt es bisher keine speziellen Studienergebnisse darüber. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass Defizite im verbalen und visuellen Gedächtnis bei Patienten auftraten, und zwar vor und nahe an der ersten psychotischen Episode, ohne eine vorige Medikamenteneinnahme (Saykin et al., 1994; Joyce, 2005; Skelley et al., 2008).

Um festzustellen, ob Gedächtnisdefizite zeitstabil sind, wurde die Beeinflussbarkeit dieser Defizite durch eine antipsychotische Behandlung untersucht.

Mehrere Studien können eine Verbesserung des Langzeitgedächtnisses nach Gabe von Atypika aufzeigen, jedoch nur mit mäßigen Effektstärken (Keefe et al., 2006; Thornton et al., 2006). Wo die bisherigen Studien Defizite von 1,0-1,5 in diesem Bereich aufweisen konnten, lagen die Effektstärken hier bei unter 0,5 (Heinrichs und Zakzanis, 1998; van Amelsvoort et al., 2004; Heinrichs, 2005). Auch in der Metanalyse von Fatouros-Bergman und seinen Kollegen wurde in 23 Studien die kognitiven Defizite, mitunter auch des verbalen und visuellen Gedächtnis, bei Medikament-naiven schizophrenen Patienten aufgezeigt (Fatouros-Bergman et al., 2014).

Somit wurde gezeigt, dass die verbalen und visuellen Gedächtnisdefizite unabhängig von den positiven und negativen Effekten der Medikation mit Antipsychotika auftreten.

Das vierte Kriterium betrifft die Cosegregation des Endophänotypen und der Erkrankung innerhalb von Familien.

Johnson und seinen Mitarbeitern war es möglich, einen relevanten Zusammenhang in Bezug auf das verbale und visuelle Gedächtnis herzustellen. Er untersuchte gesunde Zwillingsgeschwister von schizophrenen Patienten, und konnte feststellen, dass diese Beeinträchtigungen des verbalen und visuellen Gedächtnisses aufwiesen, in Verbindung mit den Symptomen einer schizotypischen Persönlichkeitsstörung. Personen mit schizotypischen Symptomen, die keine schizophrenen Familienangehörigen hatten, zeigten jedoch nicht solche Gedächtnisdefizite (Johnson et al., 2003). Des Weiteren konnte Faraone mit seinen Mitarbeitern feststellen, dass Personen mit einer größeren genetischen Vorbelastung, also zwei Erstgradangehörigen mit Schizophrenie anstatt einem, auch größere Gedächtnisdefizite aufwiesen (Faraone et al., 2000). Es wird vermutet, dass ein familieninterner Anstieg von Gedächtnisdefiziten mit einer Verstärkung von schizophrenen und schizotypieartigen Symptomen assoziiert ist (Gur et al., 2007).

Der fünfte und letzte Faktor von Gottesman und Gould (2003) betrifft die Assoziation des Endophänotyps mit dem genetisch vermittelten Krankheitsrisiko.

Mehrere Studien verglichen die Leistungen von adolescenten, erwachsenen nicht an Schizophrenie erkrankten Angehörigen schizophrener Patienten mit gesunden Kontrollprobanden und stellten schlechtere Leistungen im Bereich des verbalen Gedächtnisses bei den Angehörigen fest, die sich vor allem auf das Enkodieren bezog (Cannon et al., 1994; Faraone et al., 1995, 1999, 2000; Cirillo und Seidmann, 2003; Seidmann et al., 2006). Auch in Tests des visuellen Gedächtnisses schnitten Angehörige schlechter ab, was zum Beispiel in den Metaanalysen von Sitskoorn et al., 2004 und Seidmann et al., 2006 berichtet wird.

Das Konzept der Endophänotypen ist letztendlich eine Suchstrategie nach Genen, mit dem Hintergrund, dass diese mit den Ursachen der Schizophrenie näher assoziiert sein könnten

und diese möglicherweise besser umschreiben als der klinische Phänotyp. Edophänotypen repräsentieren die Verbindung zwischen Genen und dem klinischen Phänotyp.

Es besteht die Hoffnung durch die Endophänotypen auf mögliche Suszeptibilitätsgene zu stoßen, die eine Assoziation zur Schizophrenie aufweisen. Es wird vermutet, dass Endophänotypen wie zum Beispiel das verbale Gedächtnis, von mehreren Genen beeinflusst werden, so wie auch verschiedene Gene als mögliche Suszeptibilitätsgene für die Schizophrenie vermutet werden, eins davon ist das GRIA1- Gen.

1.3 Das GRIA1-Gen

Ein mögliches Kandidatengen für Schizophrenie ist das GRIA1 Gen, welches auf Chromosom 5q33.2 lokalisiert ist und als Untereinheit des AMPA-Rezeptors an der Regulation der Glutamatausschüttung beteiligt ist. Eine veränderte glutamaterge Neurotransmission ist mit der Schizophrenie assoziiert (Goff und Coyle, 2001), mittlerweile ist die Glutamathypothese in der Ätiologie der Schizophrenie soweit etabliert dass die Entwicklung von glutamatergen Antipsychotika schon in vollem Gange ist (Hasan et al., 2014). Post-mortem Studien konnten aufzeigen, dass die Dichte an Glutamatrezeptoren und die Anordnung ihrer Untereinheiten im präfrontalen Kortex, im Thalamus und im Temporallappen bei schizophrenen Patienten verändert waren (Medor-Woodruff und Healy, 2000; Gao et al., 2000; Ibrahim et al., 2000). Dieses sind Bereiche im Gehirn, die während einer kognitiven Aufgabe eine verminderte Aktivierung bei schizophrenen Patienten aufweisen (Heckers et al., 2000). Besonders gehäuft kommen die Glutamatrezeptoren im hippocampalen Areal vor, welches an der Gedächtnisfunktion beteiligt ist und bei schizophrenen Patienten eine Minderaktivität aufweist (Jessen et al., 2003; Leube et al., 2003).

1.3.1 Das glutamaterge System, AMPA-Rezeptor-Aufbau

Die Aminosäure Glutamat ist der am häufigsten vorkommende Neurotransmitter im ZNS mit exzitatorischer Funktion. Um seine erregenden Effekte auszuüben, bindet Glutamat an verschiedene Arten von Glutamatrezeptoren. Diese können in zwei funktionell unterschiedliche Kategorien aufgeteilt werden: einmal die metabotropen Glutamat Rezeptoren, die ihre Effekte durch einen, an ein G-Protein gekoppelten *second messenger* vermitteln, und die ionotropen, einen Jonenkanal bildenden Rezeptoren. Drei Arten werden bei den ionotropen Glutamatrezeptoren unterschieden: NMDA (N-Methyl-D-Aspartate), AMPA (alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazoleproprionic acid), und Kainat Rezeptoren. Die Aktivierung dieser Rezeptoren führt zu einer Membrandepolarisation (Simeone et al., 2004).

Die meisten Untersuchungen im Hinblick auf das glutamaterge System galten dem NMDA Rezeptor auf Grund der Möglichkeit mit NMDA-Rezeptor-Antagonisten Schizophrenie-ähnliche Symptome bei gesunden Probanden und Patienten auszulösen (Lathi et al., 2001). Es bleibt jedoch unklar, ob die Unterfunktion des NMDA Rezeptors, wie sie für die Schizophrenie postuliert wird, einem primären Defizit der Rezeptorfunktion zuzuschreiben ist oder die Folge einer Modulation des Rezeptors ist. Da die Aktivierung des AMPA Rezeptors eine große Rolle in der zellulären Depolarisation und in der NMDA-Rezeptorsignalisierung spielt, könnte eine Mangelfunktion der AMPA-Rezeptor-Signalisierung der Grund für eine NMDA Rezeptor Unterfunktion sein (O'Connor et al., 2007). Desweiteren deuteten Studien von NMDA Antagonisten darauf hin, dass in der Schizophrenie eine vermehrte Glutamatfreisetzung im präfrontalen Kortex sowie eine gesteigerte Aktivierung von post-synaptischen nicht-NMDA Rezeptoren wie den AMPA Rezeptoren zu finden ist (Olney und Farber, 1995; Moghaddam et al., 1997; Anand et al., 2000).

Die AMPA-Rezeptoren, zusammen mit den NMDA- Rezeptoren und den Kainat- Rezeptoren sind die verbreitetesten Neurotransmitterrezeptoren im Zentralnervensystem (Goff und Coyle, 2001). Die elektrophysiologische Wirkung der drei ionotropen Rezeptorfamilien besteht in dem Öffnen der Kationenkanäle, wobei es zu einer Permeabilitätssteigerung für Na^+ - und Ca^{2+} -Ionen kommt. AMPA- und Kainat- Rezeptoren bewirken eine schnelle Depolarisation glutaminerer Synapsen im Gehirn und Rückenmark und aktivieren den NMDA Rezeptor (Goff und Coyle, 2001).

Die ionotropen Glutamatrezeptoren bestehen aus vier oder 5 Untereinheiten welche quer in der Zellmembran liegen und den Rezeptor-Ionen-Kanal-Komplex bilden. Die Untereinheiten unterscheiden sich in wichtigen pharmakodynamischen Eigenschaften, einschließlich der Affinität für Glutamat, der Schwelle für das Öffnen des Kanals und der Durchlässigkeit für Ca^{2+} - Ionen (Goff und Coyle, 2001).

AMPA Rezeptoren sind tetramere Strukturen, zusammengesetzt aus den vier Untereinheiten GRIA 1-4 (auch bekannt als GluR1-4). Die mRNA eines AMPA-Rezeptorgens kann durch alternatives Spleißen modifiziert werden, womit sich die Anzahl der Isoformen eines Proteins erhöht. So werden AMPA-Rezeptoren in die beiden Varianten Flip und Flop gespleißt. Die Schaltkinetik der AMPA-Rezeptoren wird durch das Flip/Flop-Modell beeinflusst, wobei sich die Flipvariante durch eine langsamere kinetische Eigenschaft ausweist als die Flopvariante. Somit kann durch alternatives Spleißen der Zeitverlauf der postsynaptischen Leitfähigkeitsänderung reguliert werden (Palmer et al., 2005; Penn et al., 2012).

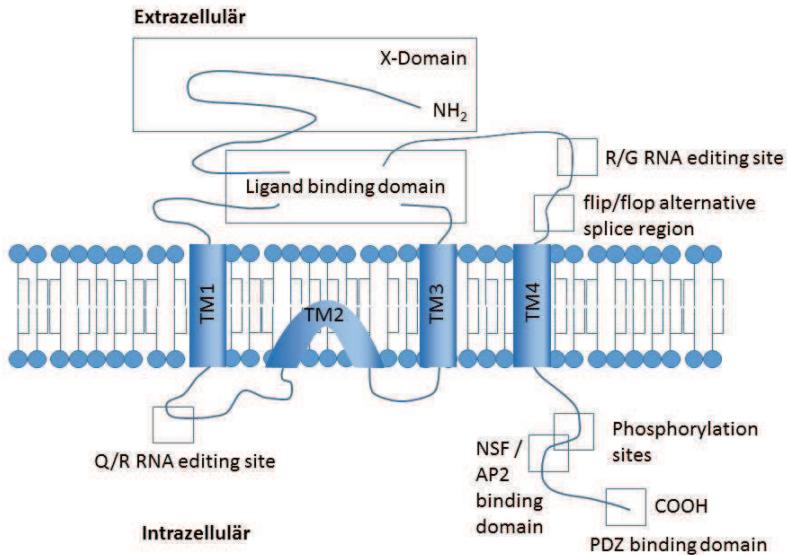


Abbildung 2: Schematische Darstellung einer AMPA Rezeptor Untereinheit mit dem extrazellulären N-Terminus, dem intrazellulären C-Terminus und den vier hydrophoben Regionen (TM1-4), die die Membran als Polypeptidkette durchqueren (modifiziert nach Palmer et al., 2005).

Jede Untereinheit besteht aus einem extrazellulären N-Terminus, einem intrazellulären C-Terminus und vier hydrophoben Regionen (TM1-4), die als Polypeptidkette die Membran dreimal durchquert und von der intrazellulären Seite her eine Schleife bildet. Die Schleifen der vier Untereinheiten bilden gemeinsam den Ionenkanal. Die Ligandenbindungsstelle ist eine Tasche aus Aminosäuren, die aus einer Verbindung zwischen dem N-Terminus und der Schleife zwischen TM3/TM4 geformt wird. Die Schleife die von TM3/TM4 geformt wird stellt auch die Flip/Flop Spleiß-Region dar. TM2 formt eine intrazelluläre wiedereinkehrende Schleife, die am Kationenkanal mitwirkt. Der intrazelluläre C-Terminus beinhaltet den Ort für die Phosphorylierung und für konservierte Sequenzen, die mit einer Anzahl von intrazellulären Proteinen interagieren (Palmer et al., 2005) (Abbildung 2).

Alle vier AMPA Untereinheiten zeigen im Bereich des extrazellulären N-Terminus der vier Transmembrandomänen alternative Spleißvarianten auf, wodurch die „Flip“ und „Flop“ – Konfigurationen entstehen (Sommer et al., 1990). Diese beeinflussen die Kinetik des Ionenkanals und die pharmakologischen Eigenschaften, wobei die Flip Variante viermal langsamer desensitisiert als die Flop Variante (Mosbacher et al., 1994; Koike et al., 2000). Das Vorkommen der alternativen Spleiß-Varianten ist Region- und Zelltyp spezifisch, die Rezeptorendichte in der postsynaptischen Membran ist abhängig von der Aktivität der Synapse und wichtig für die synaptische Plastizität (Mosbacher et al., 1994; Palmer et al., 2005). Hierdurch können die Spleiß-Varianten Beeinträchtigungen in der glutamatergen Neurotransmission bei schizophrenen Patienten unterliegen (O’Connor et al., 2007).

1.3.2 GRIA1

GluR1- Aufbau

Besonders GluR1, eine Untereinheit des ionotropen Glutamat Rezeptors AMPA1, ist an vielen Stellen am C-Terminus phosphoryliert. Eine Phosphorylierung eines Liganden-gesteuerten Ionenkanals kann die Beschaffenheit des Kanals, dessen intermolekularen Interaktionen und den intrazellulären Proteintransport regulieren (Swope et al., 1999). Die Phosphokinase C (PKC) und die Calcium/Calmodulin-abhängige-Protein Kinase 2 (CaMKII) phosphorylieren die Stelle Ser831 von GRIA1 (Roche et al., 1996; Mammen et al., 1997), hingegen phosphoryliert die Proteinkinase A (PKA) die Stelle Ser845 (Mammen et al., 1997). Die Aktivität des Rezeptors hängt von der unterschiedlichen Phosphorylierung der beiden Stellen ab (Blackstone et al., 1994) und führt zu Wirksamkeitsänderungen an der Synapse (Abbildung 3) (Palmer et al., 2005).

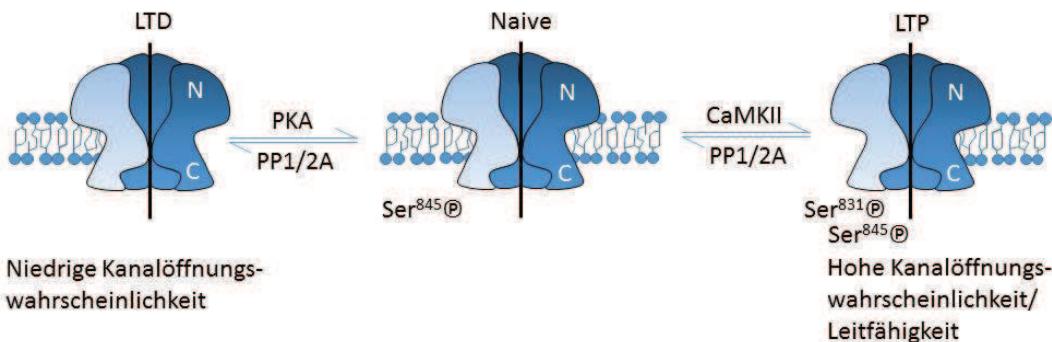


Abbildung 3: Schematische Darstellung der Phosphorylierung für die Langzeitpotenzierung. Es zeigt, dass die Phosphorylierung der GluR1 Untereinheit als bidirektionale Umkehr in der synaptischen Plastizität agiert. Die Phosphorylierung an beiden Stellen Ser831 und Ser845 führt zur Öffnung des Kanals und damit zur LTP. (modifiziert nach Palmer et al., 2005)

Die Langzeitpotenzierung (LTP) und die Langzeitdepression (LTD) des Hippokampus können durch die Modulation der AMPA-Rezeptor-Phosphorylierung vermittelt werden. Lee und seine Kollegen konnten nachweisen, dass LTP und LTD reversibel die Phosphorylierung von GRIA1 variieren können und dass beide mit einer GRIA1 Phosphorylierung assoziiert sind. Da die Langzeitpotenzierung eine Verstärkung der synaptischen Übertragung darstellt und wichtig für das Lernen und Abspeichern von Informationen ist, sowie die Langzeitdepression wichtig für das Löschen von nicht gebrauchten Verbindungen, schließen Lee et al. daraus, dass die Phosphorylierung der AMPA Rezeptoren, und damit auch GRIA1, wichtig für die synaptische Plastizität des menschlichen Gehirns ist (Lee et al., 2000), (Abb.4).

GRIA1 Genstruktur

Das Gen GRIA1 liegt beim Menschen auf Chromosom 5q33.2. Es kodiert für die GluR1 Untereinheit des AMPA Rezeptors. Der Startpunkt von GRIA1 auf Chromosom 5 liegt bei 152,870,084 Basenpaaren, endet bei 153,193,42 und umfasst insgesamt 323,346 Basenpaare. Das GRIA1 Gen enthält 16 Exons, die für 7 verschiedene Isoformen kodieren (Mapview, 2010).

1.3.3 GRIA1 und Schizophrenie

GRIA1 kodiert für eine Untereinheit des APMA Rezeptors, die hauptsächlich im Vorderhirn und im Hippokampus zu finden ist. Dieses sind Gebiete, die insbesondere bei der Gedächtnisformation und – Speicherung von räumlichen Gedächtnisprozessen involviert sind. Es hat sich gezeigt, dass GRIA1 bei Mäusen einen Einfluss auf kognitive Funktionen, wie das Arbeitsgedächtnis und das Belohnungslernen hat (Schmitt et al., 2005). Zusätzlich deuten mehrere Studien die Beteiligung des Rezeptors bei psychiatrischen Krankheiten an, und deuten daraufhin, dass GRIA1 ein Kandidatengen für Suszeptibilität in der Schizophrenie sein könnte, da es auf Chromosom 5q33 (Puckett et al., 1991) liegt, einer zytogenetischen Region, auf der die Anwesenheit von Suszeptibilitätsloci für Schizophrenie von mindestens drei genomweiten Untersuchungen festgestellt wurde und mittlerweile auch schon in mehreren GWAs wiederholt bestätigt wurde (Gurling et al., 2001; Paunio et al., 2001; Sklar et al., 2004; Ayalew et al., 2012).

Sklar und seine Mitarbeiter untersuchten in einer genomweiten Studie Familien portugiesischer Abstammung mit Schizophrenie und schizoaffektiver Störung, und fanden eine Kopplung zu einer überlappenden Region auf Chromosom 5q31.1-q35.1. Das größte Kopplungssignal in 29 Familien war ein NPL (non parametric linkage)/LOD=3.09 und tauchte beim Marker D5S820 auf. Nachdem dieser Wert jedoch knapp neben der Signifikanzgrenze lag (NPL/LOD=3.10), wurde die Stichprobe auf 40 Familien aufgestockt und ein neuer Höchstwert von NPL/LOD=3.28 erfasst, welcher wieder in derselben Genregion lag (Sklar et al., 2004). Dies lässt auf eine Kopplung zwischen dem Genbereich und der Schizophrenie schließen.

Dasselbe Ergebnis wurde auch in einer Kopplungs-Meta-Analyse von Lewis et al. (2003) festgestellt. Für die Kopplung waren drei empirische Gesamtkriterien notwendig, die von Chromosom 5q23.2-q34 alle erfüllt wurden und es somit auf Rang 2 von 19 möglichen Rängen landete. Die Autoren bezeichneten 5q23.2-q34 als den zweithöchsten Wahrscheinlichkeitsbereich für einen Suszeptibilitätsort für Schizophrenie im ganzen Genom. Lewis und seine Mitarbeiter schlussfolgerten daraus, dass auf dem Chromosom 5

sehr wahrscheinlich ein Suszeptibilitätsgen für die Schizophrenie platziert sein könnte, somit auch das GRIA1 Gen (5q33.2) zum potentiellen Suszeptibilitätsgen wird.

Paunio führte 2001 eine genomweite Studie an finnischen Familien durch, von denen 591 Personen an Schizophrenie litten und 238 gesunde Kontrollprobanden waren. Er fand eine Kopplung zur Schizophrenie auf Chromosom 2 und 5, wobei die größte Verknüpfung auf Chromosom 5 im Bereich 5q22-31 mit einem LOD-Wert von 3.56 zu finden war. Dieser Bereich liegt 4 Mb neben dem GRIA1 Gen (Paunio et al., 2001).

Das erste Mal wurde 1988 eine Kopplung zwischen Chromosom 5 und der Schizophrenie nachgewiesen, als Sherrington mit seinen Kollegen eine familienbasierte Kopplungsstudie durchführte. Es wurden 5 Familien aus Island und 2 aus England mit 54 Patienten untersucht, von denen 39 an Schizophrenie litten, 5 an einer schizoiden Persönlichkeitsstörung und 10 an Störungen, die nicht mit Schizophrenie assoziiert sind, wie Angststörungen oder Depression. Die größte Kopplung fand man in der Region 5q11-12 (Sherrington et al., 1988).

Gurling untersuchte mit seiner Arbeitsgruppe an 13 Stammbäumen von fünf britischen Familien und acht Familien aus Island mit schizophreneren Angehörigen weitere Suszeptibilitätsorte und fand vier Genorte mit einem Erblichkeits-LOD-Wert über 3.00: 1q33.2, 8p22.1-22, 11q21 und auch 5q33.2, also genau am Genort von GRIA1 (Gurling et al., 2001). Der Marker D5S422 auf der chromosomal Position 5q32-33 erreichte einen drei Loci LOD-Wert von 3.6 ($p=0.001$). Dieser Befund bestätigte die ähnlich positiven Ergebnisse von drei früheren Studien (Straub et al., 1997; Byerley et al., 1999; Paunio et al., 2000), weswegen Gurling et al. unter anderem das Chromosom 5q33.2 als ein Suszeptibilitäts-Gen für die Schizophrenie ansehen.

Die Tatsache, dass mehrere Studien das Chromosom 5 bzw. 5q33.2 mit einem LOD-Wert >3 gefunden haben, deutet darauf hin, dass diese Region tatsächlich einen Suszeptibilitätsort der Schizophrenie beherbergt.

Mittlerweile konnten auch mehrere GWA Studien unter anderem das GRIA1 Gen als Suszeptibilitätsgen wiederholt nachweisen (Ayalew et al., 2012; Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2014).

In einer Fall-Kontroll-Assoziationsstudie analysierten Magri et al. (2006) den Zusammenhang zwischen Schizophrenie und sieben Markern des GRIA1 Gens (rs3792766, rs1422884, rs707176, rs2963944, rs4530817, rs2964018, rs2963998). Die Stichprobe setzte sich aus 316 italienischen Studenten zusammen, unter ihnen 140 schizophrene Patienten und 176 gesunden Kontrollprobanden. Die Patienten wurden aus einer Gruppe von Freiwilligen der Psychiatrie des Zivilkrankenhauses von Brescia ausgewählt und einer Reihe von Interviews und Tests unterzogen. Alle Patienten erfüllten die DSM-IV Kriterien für Schizophrenie. Die

Kontrollprobanden wurden willkürlich von den Ärzten, Krankenschwestern, Arbeitern und Studenten des Krankenhauses ausgesucht und wurden auch mehreren Interviews unterzogen. Als Einschlusskriterium galt bei ihnen eine Abwesenheit von DMS-IV Achse 1 Störungen während ihres Lebens und eine negative Familiengeschichte psychotische Erkrankungen betreffend. Patienten und Kontrollprobanden waren ungefähr gleichen Alters, gleichen Geschlechts und von gleichem Bildungsniveau.

Zwei der sieben untersuchten Marker zeigten einen signifikanten Zusammenhang mit Schizophrenie: das C-Allel in SNP rs707176 ($p=0.009$) und auch in SNP rs2963944 ($p=0.007$) waren mit der Erkrankung assoziiert, sowie der Mikrosatellit STR (short tandem repeat) (rs10631988).

Auch der aus den SNPs rs1422884, rs707176 und rs2963944 gebildete Haplotyp C-C-C ($p=0.004$; OR=1.7) sowie sein Sub-Haplotyp C-09-C-C (nach Einschluss des Mikrosatelliten) ($p=0.009$; OR=1.6) konnten in Zusammenhang mit der Schizophrenie gebracht werden. Der Haplotyp C-T-T war bei Patienten jedoch deutlich seltener vertreten ($p=0.016$; OR=0.7).

Die Ergebnisse deuten daraufhin, dass die GRIA1 Region um die SNPs rs1422884, rs707176 und rs2963944 herum sehr wahrscheinlich mindestens einen Suszeptibilitätsort für die Störung aufweist. Da aber keiner der Polymorphismen des Haplotyps C-C-C und C-09-C-C funktionell ist, ist es unwahrscheinlich, dass sie an der Veranlagung für die Krankheit involviert sind, was aber andere Varianten sein könnten, die bis jetzt noch nicht charakterisiert wurden (Magri et al., 2006).

Pimm und seine Mitarbeiter untersuchten 450 nicht miteinander verwandte schizophrene Patienten englischer, irischer, walisischer und schottischer Abstammung und 450 angestammte passende Kontrollprobanden. Es wurden Marker des Epsin-4 Gens (EPN4) untersucht und eine signifikante Assoziation zur Schizophrenie festgestellt (Pimm et al., 2005). Das Epsin4- Gen liegt auf Chromosom 5q33.3, direkt neben dem GRIA1 Gen (5q33.2).

2011 erfolgte eine weitere Assoziationsstudie, in der Leon et al. den Zusammenhang der Gene GRIA1 und CLINT1 (Epsin 4) zur Schizophrenie mit Hilfe mehrere SNPs untersuchte. Die Stichprobe bestand aus 329 deutschen, an Schizophrenie leidenden Patienten und 323 ethnisch passenden Kontrollprobanden. Das Patientenkollektiv bestand aus 187 Frauen und 142 Männern, die im Durchschnitt 40 Jahre alt waren. In der Gruppe der Kontrollprobanden waren 188 Frauen und 135 Männer mit einem durchschnittlichen Alter von 50 Jahren. Die schizophrenen Patienten wurden einem strukturierten Interview (SKID 1) unterzogen, um die Diagnose nach DSM IV zu bestätigen (Fangerau et al., 2004).

Folgende Marker der beiden Gene mit Chromosom 5q33 wurden untersucht: rs1422884, rs707176, rs2963944, rs254664, rs1145603, rs1186930, rs10046055, rs10631988, AAAT11 und D5S1403. In beiden Genen konnte jedoch keine Assoziation zur Schizophrenie für die deutsche Bevölkerung gefunden werden. Nichtsdestotrotz kann damit ein Zusammenhang

nicht ausgeschlossen werden, da die Teststärke dieser Studie eventuell zu gering war, und die Marker das GRIA1 Gen nicht genug abdeckten (Leon et al., 2011).

Kang und seine Mitarbeiter konnten eine signifikante Assoziation zwischen dem GRIA1 Gen und der Schizophrenie in der koreanischen Bevölkerung feststellen. Die Studie beinhaltete 218 koreanische schizophrene Patienten sowie 380 gesunde Kontrollprobanden, alle durchschnittlich im Alter von 40 Jahren, nicht verwandt zueinander. Die Patienten wurden einer Reihe von Tests und Interviews unterzogen und erfüllten die DSM-IV Kriterien für Schizophrenie. 5 SNPs des GRIA1-Gens wurden untersucht (rs1428920, rs1552834, rs1422889, rs10035143, und rs2926835). Die Genotyp- und Allelfrequenzen der beiden SNPs rs1428920 und rs2926835 zeigte eine signifikante Assoziation zwischen der Schizophrenie und den Kontrollen (rs1428920, $p=0.008$; rs2926835, $p=0.038$), wobei ein signifikant erhöhtes Risiko für Schizophrenie mit dem A Allel von rs1428920 und rs2926835 des GRIA1-Gens assoziiert war (Kang et al., 2012).

In einer weiteren Fall-Kontrollstudie aus Korea wurden SNPs aus den GRIA1, GRIA2 und GRIA4 Genen untersucht um die Assoziation zur Schizophrenie und zur Antwort auf Antipsychotika festzustellen. Es wurden 221 schizophrene Patienten und 170 gesunde Kontrollprobanden im Alter von 18 bis 65 Jahren eingeschlossen. Die Patienten mussten die DSM-IV Kriterien erfüllen. Die beiden SNPs rs707176 und rs6875572 des GRIA1 Gens wurden untersucht, es konnte jedoch keine signifikante Assoziation zu Schizophrenie festgestellt werden (Crisafulli et al., 2012).

Neben Umweltfaktoren sind vor allem erbliche Faktoren an der Entstehung psychiatrischer Störungen beteiligt. Familienstudien und neuerdings auch genomweite Untersuchungsmethoden haben aufgezeigt, dass bei einzelnen klinischen Störungen eine Überlappung der beteiligten genetischen Faktoren besteht. Vor allem zwischen der Schizophrenie und der bipolaren Störung gibt es eine starke Ähnlichkeit im Muster der SNPs, was für einen großen Anteil von gemeinsamen genetischen Faktoren spricht (Georgieva et al., 2014).

Das GRIA1 Gen zählt auch bei den bipolaren Störungen als Kandidatengen. In einer Studie von Kerner et al. (2009) wurde bei zwei SNPs des GRIA1 Gens eine Verknüpfung zur bipolaren Störung festgestellt. Es wurden 1.134 SNPs von 131 Personen aus 23 Familien untersucht. Die größte signifikante Assoziation wurde bei einem SNP im zweiten Intron des GRIA1 Gens (rs490922, Z-Wert=3.3, $p=0.001$) gefunden. Insgesamt waren noch vier weitere SNPs mit dem Phänotyp assoziiert und hatten einen p -Wert<0,01: im Intron 1 die Marker rs472792 und rs524610, und im Intron 2 die Marker rs524905 und rs1864205.

In einer Analyse von 37 zusätzlichen Familien mit bipolarer Störung des Datensets des National Institute of Mental Health Bipolar Genetics Initiative (NIMH-BPGI) wurde eine Kopplung bei einem SNP des fünften Introns von GRIA1 entdeckt (rs4385264, Z-Wert=3.2, p=0.002). Jedoch konnten diese Assoziationen in fortführenden Studien nicht repliziert werden (Kerner et al., 2009).

Jasinska und seine Mitarbeiter untersuchten Familien mit lateinamerikanischer Abstammung auf eine Kopplung zwischen bipolarer Störung und dem Genort 5q33, welcher in einer ihrer Studien zuvor als Genort für Kopplungen für bipolare Störungen entdeckt wurde. Die Stichprobe bestand aus 249 Patienten aus Costa Rica und 110 Patienten aus Kolumbien, und deren Eltern, 343 aus Costa Rica und 148 aus Kolumbien stammend. In der zwei Punkte Kopplungsanalyse mit 1134 SNPs, erbrachte der SNP rs10035961, bei einer Verknüpfung der beiden Stichproben aus Costa Rica und Kolumbien, einen LOD-Wert von 4.9. Zwei weitere SNPs rs7721142 und rs1422795 erreichten auch LOD-Werte>4.

In einer weiteren Assoziationsanalyse erreichten die Marker rs12523547 und rs267015 (p=0.00004 und 0.00016) in der Kolumbianischen Stichprobe und der SNP rs244960 in der Stichprobe aus Costa Rica und in der kombinierten Stichprobe (p=0.00032 und 0.00016) hohe Kopplungssignale (Jasinska et al., 2009).

Diese Studien sowie auch viele andere Familien- und Zwillingsstudien zeigen, dass es Ähnlichkeiten in der Suszeptibilität von Schizophrenie und bipolarer Störung gibt, beziehungsweise, dass mehrere Gene Kandidatengene für beides sind (Blackwood et al., 2001).

1.3.4 GRIA1 und der Endophänotyp verbales und visuelles Gedächtnis

Viele Studien untersuchten die AMPA Rezeptor Untereinheiten, mitunter GluR1, wofür das Gen GRIA1 kodiert, und deren wichtige Rolle in der synaptischen Plastizität, um so einen besseren Einblick in deren veränderte Funktion bei der Schizophrenie zu bekommen.

Einige post-mortem, neuropsychologische und bildgebende Studien konnten feststellen, dass der dorsolaterale präfrontale Kortex (DLPFC) eine wichtige Rolle in der Schizophrenie spielt, da aufgezeigt wurde, dass die kognitiven Dysfunktionen der schizophrenen Patienten mitunter durch ein Defizit im DLPFC entstehen (Goldman-Rakic, 1994; Weinberger et al., 2001). Es ist davon auszugehen, dass das Defizit des DLPFC bedingt ist durch Veränderungen in den Schaltkreisen der Neurotransmitter und zellulärer Konnektivität bzw. großen strukturellen Anormalitäten. In einer Studie von O'Connor und Hemby (2007) wurde deswegen die 2./ 3. und 5. Zellschicht der Pyramidenzellen des DLPFCs untersucht in Bezug zu NMDA und AMPA Rezeptoren, die reichlich in den Pyramidenzellen im DLPFC vorhanden sind (Conti et al., 1994; Vickers et al., 1995; Huntley et al., 1997; Conti et al., 1999; Beneyto und Mador-Woodruff, 2004) und von denen eine Hypofunktion in den Gehirnen von schizophrenen Patienten beschrieben wird (Goff und Coyle, 2001; Goff et al., 2001; Lynch,

2004; O'Neill et al., 2004; Coyle, 2006). Sie fanden heraus, dass bei schizophrenen Patienten die mRNA-Expression der GRIA1 Untereinheit in den Pyramidenzellen der 2./3. und 5. Schicht signifikant erhöht war im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden. NMDA-Rezeptor Untereinheiten und GRIA2-4 mRNA waren nicht erhöht. (O'Connor und Hemby, 2007). Eine vermehrte Anzahl von GRIA1-mRNA könnte zu einem Anstieg an Rezeptoren und möglicherweise zu einer größeren Erregbarkeit der DLPFC Pyramidenzellen bei schizophrenen Patienten führen. Die Schicht 3 der Pyramidenzellen stellt sowohl reziproke Verbindungen zu anderen kortikalen Regionen her (Lewis, 1995), als auch eine interne Verschaltung mit dem DLPFC, wobei diese Zellen Axonkollateralen ausbilden (Lewis, 2003). Eine Veränderung in der mRNA-Expression der GRIA1 Untereinheit aus der 3. Schicht der Pyramidenzellen könnte die interne Verschaltung und die Projektionsverschaltung des DLPFC stören, welcher die kritischen Elemente des Arbeitsgedächtnisses reguliert (Goldman-Rakic, 1995; O'Connor et al., 2007). Eine vermehrte Expression von GRIA1 konnte auch in Schicht 5 der Pyramidenzellen bei Schizophrenen nachgewiesen werden, wobei diese Zellen hauptsächlich auf das Striatum projizieren und eine kritische Komponente des kortikostriato-thalamischen Kreislaufs sind, welcher in der Schizophrenie eine Rolle spielt. Dysregulationen dieses Kreislaufs zeigen sich in der Schizophrenie als präfrontale Hypofunktion mit daraus folgender erhöhter subkortikaler Dopamin-Antwort auf Stress (Tekin und Cummings, 2002). Ein erhöhtes GRIA1 Level in den Zellen suggeriert eine mögliche Hyperaktivität dieser Zellen, was mit der bisherigen Theorie der Hypofrontalität der Schizophrenie jedoch nicht übereinstimmt (O'Connor und Hemby, 2007). Während eine weitere Studie auch einen Anstieg an GRIA1 Untereinheiten berichtete (Dracheva et al., 2005), konnten dies wiederum andere Studien nicht aufzeigen (Healy et al., 1998; O'Connor et al., 2007).

Choi et al. untersuchten das Expressionsprofil von Suszeptibilitätsgenom der Schizophrenie während der präfrontalen kortikalen Entwicklung an postmortem Gehirnen von nicht psychiatrisch erkrankten Menschen im Alter von 1 Monat bis 49 Jahren. Sie identifizierten 9 Gene, GRIA1 eingeschlossen, die durchwegs im PFC im Laufe der Entwicklung herab reguliert werden. GRIA1 Untereinheiten sind in hoher Anzahl bei Geburt vorhanden, fallen dann rapide bis zum 5. Lebensjahr ab und stabilisieren sich wieder im jungen Erwachsenenalter (Choi et al., 2009). Menschen, die an Schizophrenie erkranken, scheinen das hohe Niveau von GRIA1 ihr Leben lang zu behalten (O'Connor, 2007) und erleben damit nicht den GRIA1-Abfall in den ersten Entwicklungsperioden. Choi et al. sind der Meinung, dass, falls die Aufrechterhaltung des hohen GRIA1 Levels im PFC bei schizophrenen Patienten eine Folge genetischer Variationen oder von anderen Umweltfaktoren ist, zu erwarten wäre, dass es zu einer anschließenden Veränderung in der Gehirnentwicklung und Gehirnfunktion kommt, und dass erhebliche Änderungen auf molekularer-, zellulärer- und Verschaltungsebene

während der PFC Entwicklung zu den Symptomen der Schizophrenie führen könnten (Choi et al., 2009).

Auch eine Dysfunktion des Thalamus wird als mögliche Ursache der Schizophrenie beschrieben. Eine Studiengruppe fand heraus, dass in den Thalamuskernen die GRIA1 Untereinheit nur gering exprimiert war, was wiederum die Hypoaktivitäts-Hypothese von AMPA Rezeptoren erklären würde und damit eine verringerte glutamaterge Aktivität im Thalamus bei schizophrenen Patienten (Ibrahim et al., 2000).

Auch der Hippokampus ist Teil der dysfunktionellen Gehirnanteile bei der Schizophrenie und wurde in Bezug zur Hypoaktivität von Glutamatrezeptoren untersucht. Eine Studie von Reynolds et al. (1990) konnte ein niedrigeres Level von GRIA1 mRNA im parahippokampalen Gyrus feststellen, jedoch konnte dies in einer späteren Studie nicht mehr nachgewiesen werden (Breese et al., 1995). Auch Harrison et al., 1991 und Eastwood et al., 1995 beschrieben einen Abfall von GRIA1 Untereinheiten in hippocampalen Strukturen bei schizophrenen Patienten, hingegen fanden die Arbeitsgruppen von Gao et al. (2000) und von Beneyto im Jahr 2007 wiederum keine Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollprobanden (Beneyto et al., 2007). Obwohl diese Ergebnisse zusammengenommen nicht eine einfache Interpretation der glutamatergen Beteiligung, bzw. der GRIA1 Beteiligung, in der Schizophrenie zulassen, deuten sie jedoch schon auf eine potentielle Instabilität im Hippokampus hin.

Die funktionellen Hypothesen der Schizophrenie können mittlerweile sehr gut mit Hilfe von Maus-Modellen untersucht werden, was unterstützt wird von der Erkenntnis, dass die Observationen mancher Aspekte der schizophrenen Phänotypen und Endophänotypen keine Erfahrungsberichte der betroffenen Personen benötigen (Chen et al., 2006).

Anhand einer Studie mit Mäusen konnte festgestellt werden, dass die Phosphorylierung an S831 und S845 von GRIA1 für die synaptische Plastizität im zentralen Nervensystem notwendig ist, und dass die mutierten Mäuse ohne Phosphorylierung Gedächtnisdefizite aufwiesen. Sie hatten besonders Probleme im Bereich des räumlichen Gedächtnisses beim Speichern der Informationen (Lee et al., 2003). Sanderson et al. (2010) untersuchten knockout Mäuse, die keine GRIA1 Untereinheit in den AMPA Rezeptoren hatten, und fanden heraus, dass diese Mäuse ein Defizit im Kurzzeitgedächtniss für kürzlich erlebte räumliche Informationen aufwiesen, jedoch diese räumlichen Stimuli als Konsequenz immer wieder überraschend auftauchen, sodass sie somit besser Verknüpfungen fürs Langzeitgedächtnis formen konnten. Es wurde festgestellt, dass diese GRIA1 knockout Mäuse ein verbessertes räumliches Langzeitgedächtnis besitzen, trotz Defizite in der synaptischen Plastizität des Hippokampus (Sanderson et al., 2010).

In einer weiteren Studie an Mäusen konnte aufgezeigt werden, dass die Leistung des Arbeitsgedächtnisses abhängig ist von der GluA1-Aktivität im Hippokampus und im Vorderhirn. Mäusen denen die AMPA Rezeptoruntereinheit GluA1 fehlt weisen ein deutlich beeinträchtigtes Arbeitsgedächtnis auf (Freudenberg et al., 2013).

2 Fragestellung

Mittlerweile gilt es als gesichert, dass ein großer Anteil der multifaktoriellen Ätiologie der Schizophrenie der genetischen Beteiligung zuzuschreiben ist. Doch trotz der hohen Erblichkeitsrate sind die genetischen Risikofaktoren der Schizophrenie noch nicht vollends bekannt. Mit Hilfe von Fall-Kontroll-Assoziationsstudien wird versucht, weitere Suszeptibilitätsgene mit kleinen Effekten zu erfassen.

Da die glutamaterge Dysfunktion eine der Haupthypothesen der Schizophrenie ist und GRIA1 an der Neurotransmission in der Schizophrenie beteiligt ist sowie in Gehirnbereichen vorhanden ist, die bei schizophrenen Patienten anatomisch verändert sind, wird GRIA1 als Kandidatengen für die Schizophrenie vermutet. Es liegt auf Chromosom 5, welches in unabhängigen genomweiten Studien als Suszeptibilitätsregion beschrieben wird. Bisher berichten drei Fall-Kontroll-Studien über Assoziationen zwischen Polymorphismen des GRIA1 Gens und der Schizophrenie, jedoch mit unterschiedlichen Ergebnissen.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, mögliche Zusammenhänge zwischen zwei Markern des GRIA1-Gens und der Schizophrenie zu erfassen, beziehungsweise mit Hilfe des WMS-R Tests festzustellen, ob in derselben dafür verwendeten kaukasischen Fall-Kontroll-Stichprobe ein Zusammenhang zu den neuropsychologischen Endophänotypen verbales und visuelles Gedächtnis zu finden ist. Von 139 schizophrene Patienten und 301 Kontrollprobanden wurden hierzu die Allel- und Genotypfrequenzen untersucht und verglichen.

3 Material und Methoden

3.1 Studienmodell

Die vorliegende Arbeit basiert auf einer Fall-Kontroll-Studie, an der 139 schizophrene Patienten der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der LMU München und 301 Kontrollprobanden teilnahmen. Die Patienten und Kontrollprobanden wurden einer Testbatterie unterzogen und die Ergebnisse miteinander verglichen. Des Weiteren wurde bei den Gruppen Blut für die genetische Untersuchung abgenommen. Die SNPs rs11742573 und rs578772 des Gens GRIA1 wurden genotypisiert und in Bezug auf eine Assoziation zur Schizophrenie und dem Endophänotyp Gedächtnis hin untersucht.

Vor Beginn der Studiendurchführung wurde die Zustimmung der lokalen Ethikkommission eingeholt. Die Probanden wurden über Ziel und Inhalt der Studie und deren Bedeutung sowohl in einem Gespräch als auch anhand von schriftlichen Unterlagen aufgeklärt. So wurden sie über die Anonymisierung sämtlicher Daten informiert, und nach ausführlicher Information schließlich ihre schriftliche Einwilligung eingeholt.

3.2 Studienteilnehmer

3.2.1 Kontrollprobanden

Die Rekrutierung der Teilnehmer erfolgte durch Zufallsauswahl aus der Gesamtbevölkerung Münchens. Sie wurden per Einladungsschreiben benachrichtigt, worin der Sinn und Zweck der Studie erklärt wurde. Voraussetzung war die deutsche Abstammung, sie durften nicht verwandt mit einem anderen Teilnehmer sein und sollten ein Alter von 18-65 Jahren haben. Nach positiver Rückantwort wurde ein standardisiertes Telefonscreening durchgeführt. In diesem Screening mussten neuropsychiatrische Erkrankungen des Teilnehmers und seiner Verwandten ausgeschlossen werden, sowie ein Missbrauch von Drogen, Alkohol, Medikamenten und Suizidalität, um an der Studie teilnehmen zu können.

Bei unauffälligem Screening wurde dem entsprechenden Studienteilnehmer ein Anamnesebogen zugeschickt, indem er sowohl seine medizinische und psychiatrische Krankengeschichte als auch die seiner Verwandten ersten, zweiten und dritten Grades schriftlich darlegen sollte.

Neben der Befragung nach allgemeinen Daten wie Schullaufbahn, Familienstand und Abstammung, wurde auf die Information nach psychiatrischen Konsultationen und Behandlungen oder Aufenthalten in einer psychiatrischen Einrichtung Wert gelegt. Des Weiteren wurde der Proband nach depressiven und manischen Verstimmungen, Suizidversuchen, Angst- und Essproblemen befragt. Auch die Einnahme beziehungsweise der Missbrauch von Medikamenten, Alkohol und Drogen wurde festgehalten. Falls einer dieser

Punkte auf ihn oder eines seiner Familienmitglieder zutraf, führte dies zum Studienausschluss des jeweiligen Probanden.

Auswahlverfahren und Testverfahren der Kontrollprobanden

Erfüllten die Probanden die Studienkriterien, wurden sie zu einem umfassenden Interview in die Klinik eingeladen.

Ziel des Interviews war es, bislang nicht erkannte kognitive Defizite und psychische Störungen festzustellen, die eventuell zum Ausschluss aus der Studie führten.

MMST

Zur Erfassung von kognitiven Defiziten enthielt das Interview den Minimal-Mental-Status-Test (MMST), welcher 1975 von Folstein entwickelt wurde (Folstein et al., 1975).

Er dient insbesondere bei der Diagnostik und Behandlungskontrolle von Demenz und Alzheimer und wurde bei dieser Studie bei allen Probanden die über 60 Jahre alt waren angewandt. Dabei wurden die zentralen kognitiven Funktionen überprüft wie die zeitliche- und räumliche Orientierung, Merk- und Erinnerungsfähigkeit, Aufmerksamkeit, Sprache und Sprachverständnis, außerdem Lesen, Schreiben, Zeichnen und Rechnen. Werte unterhalb von 26 von maximal 30 erreichbaren Punkten stellten einen pathologischen Befund dar. Probanden mit so einem Ergebnis wurden aus der Studie ausgeschlossen.

SKID I, II

Psychiatrische Diagnosen werden klassifiziert nach den Standards von dem Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) der American Psychiatric Association.

Entsprechend wurde in der vorliegenden Studie das strukturierte klinische Interview für DSM-IV (SKID) durchgeführt (Wittchen et al., 1996, 1997).

Das DSM ist ein multiaxionales System, welches die psychischen Störungen auf 5 Achsen beschreibt.

SKID I ist ein Interviewverfahren zur Diagnostik von psychischen Störungen der Achse I (Psychopathologie) des DSM-IV.

Der Interviewer stellte Fragen zu verschiedenen Störungen und erfasste somit folgende Sektionen: Affektive Syndrome, Psychotische Syndrome, Differentialdiagnose psychotischer Störungen, Differentialdiagnose affektiver Störungen, Missbrauch und Abhängigkeit von psychotropen Substanzen, Angststörungen, somatoforme Störungen, Essstörungen, Anpassungsstörungen und Optionale Störungen (Wittchen et al., 1997).

SKID I

Der SKID I ermöglicht die Klassifikation der Erstmanifestation der Erkrankung, ihren Verlauf und ihren Remissionsgrad. Er ist in Sektionen A bis I eingeteilt.

Sektion A beinhaltet die Erfragung und entsprechende Kodierung von Affektiven Syndromen. Dazu zählen Symptome für Depression, Manie, Hypomanie und Dysthymie.

In Teil B werden psychotische und assoziierte Symptome abgefragt. Bei den Wahnideen wird unterschieden zwischen Beziehungswahn, Verfolgungswahn, Größenwahn, Körperbezogene Wahnideen, sogenannter nihilistischer Wahn, andere Wahnideen wie religiöser Wahn, Beeinflussungswahn und Gedankenübertragung. Ein zweites Kriterium sind die Halluzinationen, wobei der Testleiter jeweils nach akustischen, optischen, taktilen oder anderen Halluzinationen wie Geschmack und Geruch fragen und kodieren musste.

Weitere Symptome wurden vom Testleiter entsprechend der Vorgesichte oder durch Beobachtungen des Patienten beurteilt, wie beispielsweise die Beschreibung des Typus eines Patienten und seiner Negativ-Symptome.

Außerdem wurde festgehalten, ob der Patient an einer formalen Denkstörung leidet, bzw. eine inkohärente Sprache oder einen Redezwang hat.

In Teil C wird die Differentialdiagnose psychotischer Störungen gestellt und kodiert. Es werden die Subtypen der Schizophrenie bestimmt: paranoider Typus, katatoner Typus, desorganisierter Typus, undifferenzierter Typus und residualer Typus. Des Weiteren werden hier auch alle anderen psychotischen Störungen abgeklärt.

Wenn eine Schizophrenie wegen einer geringeren Dauer als 6 Monate ausgeschlossen werden konnte, wurden die schizophrenieformen Störungen abgeklärt, die mindestens 1 Monat aber nur weniger als 6 Monate andauern dürfen. Kann dies auf Grund vorherrschender affektiver Symptome ausgeschlossen werden, werden die schizoaffektiven Störungen beurteilt und gemäß dem Vorhandensein kodiert. Die wahnhafte Störung wird dann kodiert, wenn eine wahnhafte Symptomatik für mindestens einen Monat präsent ist. Wenn eine Wahnvorstellung oder Halluzination nur maximal einen Monat auftritt, spricht man von einer kurzen psychotischen Störung, die auch entsprechend kodiert wird. Schließlich werden noch die Chronologie der psychotischen Störungen und die Verlaufskriterien für Schizophrenie kodiert.

In Sektion D werden die Differentialdiagnosen affektiver Störungen, wie beispielsweise die bipolaren Störungen I und II und die Major Depression erfasst und kodiert.

Sektion E bis I dient zur Erfassung verschiedener Komorbiditäten wie Alkohol- oder Drogenmissbrauch, Angst-, Panik-, Zwangsstörungen, posttraumatischen Belastungsstörungen sowie somatoforme und Anpassungsstörungen. Teil E kodiert den Missbrauch und die Abhängigkeit von psychotropen Substanzen, vor allem Alkohol.

Teil F dient zur Erfassung verschiedener Angststörungen, wie Panikstörungen, Phobien, Zwangsstörungen und posttraumatische Belastungsstörungen.

Sektion G befasst sich mit den somatoformen Störungen, Sektion H dient zur Abklärung einer Essstörung und in Teil I werden Anpassungsstörungen beurteilt.

Der Schweregrad der Erkrankung wurde mittels der derzeitigen Leistungsfähigkeit und der Leistungsfähigkeit des Patienten in seiner schlimmsten Zeit mittels der GAS-Skala (0-100

Punkte) beurteilt. Der Patient sollte jeweils beschreiben wie er zu diesen Zeitpunkten mit seinem Umfeld, seiner Familie und seiner Arbeit zu recht kam, ob er Probleme hatte und ob er seinen Alltag alleine bewältigen konnte.

SKID II

Skid II wird zur Diagnostizierung von Persönlichkeitsstörungen nach Kriterien der Achse II des DSM-IV angewandt. Es enthält einen Fragebogenteil für die Selbstbeurteilung.

Die Differenzierung erfolgt in selbstunsichere, dependente, zwanghafte, negativistische, depressive, paranoide, schizotypische, schizoide, histrionische, narzistische, Borderline und antisoziale Persönlichkeitsstörungen (Wittchen et al., 1997).

Achse III beinhaltet medizinische Krankheitsfaktoren, Achse IV umfasst psychosoziale und umgebungsbedingte Probleme und Achse V gibt eine globale Beurteilung des Leistungsniveaus wider.

Hinweise auf Persönlichkeitsstörungen führten gegebenenfalls zum Studienausschluss.

FHAM

Der nächste Test wurde dazu verwendet, um psychiatrische Diagnosen bei Verwandten ersten Grades auszuschließen. Es handelt sich um den Family History Assessment Module (FHAM; Rice et al., 1995), welches Diagnosen wie Schizophrenie, Depression, Manie, antisoziale Tendenz, neurotische Störung, Alkoholprobleme, Drogen- und Medikamentenmissbrauch überprüft. Auch das Aufsuchen psychiatrischer Hilfe und psychiatrische stationäre Aufenthalte waren ein Grund, um von der Studie ausgeschlossen zu werden.

Auch bei dem Patientenkollektiv wurde dieser Test angewendet, allerdings führte eine positive Familienanamnese nicht zum Ausschluss aus der Studie.

LEBI

Bisher erlebte belastende Lebensereignisse des potentiellen Studienteilnehmers wurden mithilfe des Leipziger Ereignis- und Belastungsinventar strukturiert erfasst (LEBI; Richter & Guthke, 1996).

Mit diesem Test wurde ein gewisser Überblick über bestimmte Persönlichkeitsstrukturen des Probanden gewonnen, was bei Auffälligkeiten ebenfalls zum Ausschluss des Probanden führen konnte.

WST und HAWIE-R

Um die allgemeine Intelligenz des Probanden zu erfassen wurden der Wortschatztest (WST; Schmidt & Metzler, 1992) und der Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene in revidierter Form (HAWIE-R; Tewes, 1994) verwendet. Der HAWIE-R ist geeignet zur Einschätzung des allgemeinen geistigen Entwicklungsstandes und der Untersuchung von

Leistungsbeeinträchtigungen in bestimmten Bereichen. Er umfasst sowohl einen Verbalteil, bei dem die sprachliche Intelligenz gemessen wird, als auch einen Handlungsteil für die praktische Intelligenz. Personen mit einem IQ<70 wurden nicht in die Studie eingeschlossen.

Personen ohne Achse I und Achse II Störungen, sowie negativer Familienanamnese und ohne relevanten neurologischen Erkrankungen wurden in die Studie eingeschlossen.

Auf diese Weise wurden schließlich 301 deutschstammige gesunde Kontrollprobanden für die vorliegende Studie gewonnen, wobei 146 (48,5%) männlich waren und 155 (51,5%) weiblich. Bei der Altersverteilung von 22 bis 74 Jahren lag der Mittelwert bei 47,81 Jahren.

3.2.2 Patienten

Im Rahmen der Patientenrekrutierung wurden Personen kaukasischen Ursprungs ausgewählt, bei denen die Diagnose einer Schizophrenie vorlag.

Das Patientenkollektiv dieser Studie bestand letztendlich aus 139 Patienten, von denen 87 männlich waren und 52 weiblich. Das Durchschnittsalter lag bei 39,19 Jahren, bei einer Altersverteilung von 19 bis 70 Jahren. In der Patientengruppe waren mehr Männer als Frauen. Diese waren insgesamt deutlich jünger als die Kontrollgruppe. Bei der Bildung konnte kein Unterschied festgestellt werden (Tabelle 2).

Tabelle 2: Patienten- und Kontrollprobandenkollektiv der vorliegenden Studie

Gruppe	Alter (Jahre) Mittelwert (SD)	Geschlecht n(%)		Bildung n (%)			Gesamt n
		männlich	weiblich	1	2	3	
Kontrollen	47,81 (14,10)	146 (48,5)	155 (51,5)	66 (21,9)	118 (39,2)	117 (38,9)	301
Patienten	39,10 (10,24)	87 (62,6)	52 (37,4)	43 (30,9)	46 (33,1)	50 (36,0)	139
Gesamt n(%)		233 (53,0)	207 (47,0)	109 (24,8)	164 (37,3)	167 (38,0)	440

(1=Hauptschulabschluss; 2=Realschule/Gymnasium ohne Hochschulabschluss;
3=Hochschulabschluss)

Auswahlverfahren und Testverfahren der Patienten

Nach der Erläuterung des Studienablaufs und der Zielsetzung wurden die Patienten zu einem Erstgespräch in die Klinik eingeladen. Wie auch bei den Kontrollprobanden wurde von den Patienten die Anamnese mittels eines diagnostischen Interviews erhoben.

Anschließend erfolgte auch hier das Strukturierte Klinische Interview SKID I für DSM-IV (Wittchen et al., 1997), welches zur Abklärung der Diagnose einer Schizophrenie diente.

Die Diagnose einer Schizophrenie stützt sich im Wesentlichen auf:

- den psychopathologischen Befund
- den Ausschluss einer anderen psychischen Störung (schizoaffektiv oder affektiv) oder einer tiefgreifenden Entwicklungsstörung bzw. Autismus
- den Ausschluss einer körperlichen Erkrankung, wie beispielsweise Enzephalitis, die eine Schizophrenie ausgelöst haben könnte, bzw. den Ausbruch durch Konsum von psychotropen Substanzen.

Ein- und Ausschlusskriterien für Patienten

Grundsätzlich galt alles, was auf andere ursächliche Schädigungen des Gehirns hinwies und die psychotischen Symptome verursachen könnte, als Ausschlusskriterien. Dazu zählten Krankheiten, die vor Beginn der Prodromalphase auftraten, wie Enzephalitis, Meningitis, Borreliose, Lues, Epilepsie, Gehirntumor, Schlaganfall, Kinderlähmung, Lupus, Morbus Cushing, Morbus Wilson, Morbus Addison, Malaria tropica, schweres Schädelhirntrauma oder schwere Gehirnerschütterung, Quecksilberintoxikation. Zum Ausschluss führten auch eine Alkohol- oder Drogenabhängigkeit vor der Prodromalphase und die Erkrankung am HI-Virus oder an Hepatitis C. Es wurden nur Patienten in das Patientenkollektiv aufgenommen, die an einer Schizophrenie litten und bei denen man andere psychische Störungen ausschließen konnte.

3.3 Wechsler-Memory-Skala

3.3.1 Der Wechsler Gedächtnis Test- Revidierte Fassung (WMS-R)

Es gibt verschiedene Fassungen der Wechsler-Memory-Skala, wobei in der vorliegenden Studie die revidierte Fassung in Deutsch von Härtig et al. (2000) verwendet wurde.

1945: Wechsler Memory Scale (WMS)

1987: revidierte Fassung: Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R)

2000: deutsche Adaptation von WMS-R mit eigener Normierung

Anwendungsbereiche des WMS-R

Der WMS- Test, entwickelt von David Wechsler, dient zur validen und reliablen Diagnostik des episodischen Gedächtnisses.

Er umfasst Aufgaben für das verbale und nichtverbale Kurzzeit- und Langzeitgedächtnis und bestimmt die Aufmerksamkeit- und Konzentrationsfähigkeit des Probanden. Verbale und visuelle Gedächtnisvorgänge, der Bereich des Langzeitgedächtnisses, sowie die Aufmerksamkeit und die Konzentration werden jeweils mit einem separaten

Gedächtnisquotienten bewertet. Es wird außerdem ein Gesamtquotient für das Allgemeine Gedächtnis berechnet.

Aufbau

Die WMS-R besteht aus 13 Untertests, aus denen sich 5 Gesamt-Indizes errechnen lassen (Tabelle 4).

Tabelle 4: Aufbau des WMS-R

Kognition	Untertest
Verbales Gedächtnis	Logisches Gedächtnis 1; Verbale Paarerkennung 1
Visuelles Gedächtnis	Figurales Gedächtnis; Visuelle Paarerkennung 1; Visuelle Wiedergabe 1
Allgemeines Gedächtnis	Verbales und visuelles Gedächtnis
Aufmerksamkeit/ Konzentration	Mentale Kontrolle; Zahlen- und Blockspanne
Verzögerte Wiedergabe	Logisches Gedächtnis 2, Visuelle- und Verbale Paarerkennung 2, Visuelle Wiedergabe 2

Die Statistik des Tests erfolgt mit einem definierten Mittelwert von 100 und einer definierten Standardabweichung von 15.

Die Durchführungszeit beträgt im Durchschnitt 45 Minuten und wird als Einzeluntersuchung durchgeführt. Ausgerichtet ist der Test für Probanden zwischen 16 und 75 Jahren, außerhalb dieses Bereichs sind die Ergebnisse vorsichtig zu interpretieren.

Da die WMS-R für eine Differenzierung im unteren Leistungsbereich ausgerichtet ist, kann es zu einem Deckeneffekt bei Gesunden kommen. Dieser Test ist deswegen nicht geeignet im oberen Leistungsbereich eine Differenzierung durchzuführen. Davon wiederum ausgenommen sind die Untertest: Logisches Gedächtnis, Visuelle Wiedergabe, und die Zahlen- und Blockspanne.

Durchführung der einzelnen Tests

Information und Orientierung:

Der Proband soll Fragen zur persönlichen, zeitlichen und örtlichen Orientierung sowie allgemeine Informationsfragen beantworten, wobei die Auswertung nicht in die Berechnung der Gedächtnisleistung mit eingeht. Dieser Untertest dient lediglich zur Einschätzung der Durchführbarkeit des Tests, sowie der Interpretierbarkeit der einzelnen Ergebnisse.

Zusätzlich wird gefragt, ob der Proband Brillenträger ist oder ein Hörgerät hat, wenn ja, sollte sichergestellt werden, dass er diese auch während des Testdurchlaufs benutzt. Bei Farbenblindheit können die Untertests Visuelles Gedächtnis, Allgemeines Gedächtnis und Verzögerte Wiedergabe nicht durchgeführt werden.

Jede Frage wurde, wenn richtig beantwortet, mit einem Punkt bewertet. Maximaler Gesamtwert waren 14 Punkte.

Mentale Kontrolle:

Diese Aufgabe besteht aus 3 Unterpunkten, wobei der Proband so schnell wie möglich von 20 auf 1 rückwärts zählen, das Alphabet aufsagen und in 3er Schritten zählen soll.

Pro Aufgabe können 2 Punkte erreicht werden, wenn kein Fehler innerhalb der vorgegebenen Zeit gemacht wird. Bei einem Fehler innerhalb der Zeit gibt es noch einen Punkt. Die Maximalpunktzahl ist 6.

Figurales Gedächtnis:

Hierbei geht es darum, dass der Proband Muster aus einer Anzahl von Mustern, die ihm zuvor gezeigt wurden, wiedererkennen soll.

Es gibt drei Durchgänge und jeweils für den Einprägungspart und den Wiedergabepart ein bestimmtes Zeitlimit. Sobald das überschritten ist, oder ein Muster falsch erkannt wird, gibt es keinen Punkt. Der maximale Gesamtwert liegt bei 10 Punkten.

Dieser Test soll die unmittelbare visuelle Wiedererkennungsfähigkeit testen.

Logisches Gedächtnis 1:

Dem Probanden werden zwei Kurzgeschichten vorgelesen, die dieser direkt im Anschluss wiedergeben soll. Während der Wiedergabe der Geschichte protokolliert der Testleiter und gibt jedem wortwörtlichen oder äquivalenten Item einen Punkt, insgesamt können 50 Punkte erzielt werden.

Der Proband wird darauf hingewiesen, sich die Geschichten zu merken, da er am Ende des Tests nochmal danach gefragt wird.

Visuelle Paarerkennung 1:

In diesem Untertest werden dem Probanden Strichfiguren mit zugehöriger Farbe gezeigt (Farb-Figuren-Paare), die er sich merken soll. Anschließend werden ihm nur die Figuren alleine gezeigt, und er soll auf die zugehörige Farbe in einem Testheft zeigen.

Es gibt maximal 6 Durchgänge, und es müssen mindestens 3 durchgeführt werden. Wenn nach 3 Durchgängen alles richtig genannt wurde, wird hier die Aufgabe beendet. Es sind immer dieselben Figuren und Farben, nur in einer anderen Reihenfolge angeordnet. Die Gesamtpunktzahl berechnet sich aus den ersten drei Durchgängen und beträgt maximal 18

Punkte. Am Ende wird der Proband wieder darauf hingewiesen, sich die Figuren und Farben bis zum Schluss zu merken.

Verbale Paarerkennung 1:

Dem Probanden werden 8 Wortpaare vorgelesen, im Anschluss liest der Testleiter nur noch das erste Wort des Paares vor, und der Proband soll das dazugehörige Wort nennen. Es wird die Fähigkeit geprüft, verbal präsentierte Wortpaare zu verknüpfen und sofort wieder abrufen zu können.

Es gibt mindestens 3 Durchgänge, die auf bis zu 6 aufgestockt werden, bis der Proband alle 8 Wortpaare richtig genannt hat. Die Gesamtpunktzahl berechnet sich auch hier nur aus den ersten drei Durchgängen und liegt bei 24 Punkten. Der Proband wird aufgefordert, sich die Wortpaare wieder bis zum Ende zu merken.

Visuelle Wiedergabe 1:

Der Proband wird gebeten, vier Figuren nach der Darbietung von vier Stimuluskarten durch den Testleiter aufzuzeichnen. Nach jeweils 10 Sekunden Einprägungszeit soll der Proband so detailgetreu wie möglich die soeben gesehenen Figuren frei aufzeichnen. Es gibt bestimmte Auswertungskriterien, nach denen die Punkte vergeben werden, maximal können 41 Punkte erreicht werden. Auch diese Figuren soll sich der Teilnehmer bis zum Ende merken.

Zahlenspanne:

Dem Probanden werden immer länger werdende Zahlenfolgen vorgelesen, die dieser im unmittelbaren Anschluss wiederholen soll. Bei der Zahlenspanne vorwärts wird er gebeten, die ihm zuvor vorgelesene Zahlenspanne vorwärts aufzusagen, bei der Zahlenspanne rückwärts soll der Proband die wachsenden Zahlenfolgen in unmittelbarem Anschluss an das Vorlesen in umgekehrter Reihenfolge aufsagen, wobei hierbei zusätzlich die Reorganisation im Arbeitsgedächtnis überprüft wird.

Maximal erreichbarer Gesamtwert sind jeweils 12 Punkte für vorwärts und 12 Punkte für rückwärts.

Visuelle Merkspanne (Blockspanne):

Dieser Untertest besteht auch aus zwei Aufgabentypen, der Blockspanne vorwärts und der Blockspanne rückwärts. Bei der Blockspanne vorwärts zeigt der Testleiter dem Probanden eine bestimmte Zahlenreihenfolge auf einem Brett, und zwar durch Auftippen auf bestimmte Blöcke auf dem Brett. Der Proband wird aufgefordert, diese Blöcke in derselben Reihenfolge nachzutippen wie zuvor gezeigt. Bei der Blockspanne rückwärts soll der Proband die Reihenfolge rückwärts nachtippen.

Höchstpunktzahl sind jeweils wieder 12 Punkte, also insgesamt 24.

Logisches Gedächtnis 2:

Der Proband wird aufgefordert, die beiden Geschichten, die er sich merken sollte, nochmals wiederzugeben.

Zwischen der Durchführung von Logisches Gedächtnis 1 und Logisches Gedächtnis 2 müssen 30 Minuten vergangen sein.

Maximal erreichbarer Gesamtwert liegt bei 50 Punkten.

Visuelle Paarerkennung 2:

Der Testleiter führt nach mindestens 30 Minuten nach Durchführung der visuellen Paarerkennung 1 einen weiteren Durchgang mit dem Probanden durch, wobei dieser wieder die zugehörigen Farben zu den gezeigten Figuren erkennen soll, ohne eine erneute Darbietung der Paare. Es können 6 Punkte erreicht werden.

Verbale Paarerkennung 2:

Der Testteilnehmer soll 30 Minuten nach der verbalen Paarerkennung 1 nach dem Vorlesen der ersten Wortpaarreihe durch den Testleiter die dazugehörigen Wörter ergänzen.

8 Punkte können maximal erreicht werden.

Visuelle Wiedergabe 2:

Der Proband wird gebeten nach 30 Minuten die 4 Figuren noch einmal aufzuzeichnen, die ihm bei der visuellen Wiedergabe 1 präsentiert wurden.

Nach einem bestimmten Auswertekriterium können 41 Punkte erzielt werden.

Testauswertung

Die Rohwerte der einzelnen Untertests werden an den entsprechenden Stellen in den Protokollbogen eingetragen, wobei darauf zu achten war, dass die Rohwerte für Verbale und Visuelle Paarerkennung sich nur aus den ersten drei Durchgängen errechnen lassen. Jeder Rohwert, Information und Orientierung ausgenommen, wird dann mit einem bestimmten Gewicht multipliziert. Die Untertests Mentale Kontrolle, Figurales Gedächtnis, Visuelle Paarerkennung 1, Verbale Paarerkennung 1, Visuelle Wiedergabe 1+2 und Logisches Gedächtnis 2 werden einfach gewichtet; die Untertests Logisches Gedächtnis 1, Zahlenspanne, Visuelle Merkspanne und Visuelle und Verbale Paarerkennung 2 werden zweifach gewichtet. Die gewichteten Rohwerte werden zu den 5 Hauptgruppen aufsummiert:

1. "Verbales Gedächtnis" bestehend aus Logischem Gedächtnis und Verbaler Paarerkennung,
2. "Visuelles Gedächtnis" mit dem Figuralen Gedächtnis, der Visuellen Paarerkennung und der Visuellen Wiedergabe,

3. "Aufmerksamkeit und Konzentration", zu der die Mentale Kontrolle und die Zahlen- und Blockspanne rechnet wurden,
4. "Allgemeines Gedächtnis", welches aus dem Verbalen und dem Visuellen Gedächtnis zusammengerechnet wird, und die
5. "Verzögerte Wiedergabe" bestehend aus dem Logischen Gedächtnis 2, Verbale Paarerkennung 2, Visuelle Paarerkennung 2 und Visuelle Wiedergabe 2.

Die Umwandlung der Rohwerte in Indizes geschieht mittels Tabelle, welche altersabhängig ist, einen Mittelwert von 100 und eine Standardabweichung von 15 hat.

Statistische Eigenschaften

Objektivität:

Aufgrund der genauen Beurteilungskriterien zur Testauswertung, der vorhandenen Normtabellen für Probanden und Patienten und der standardisierten Instruktion zur Durchführung, kann der WMS-R Test als objektiv angesehen werden.

Reliabilität:

Es wird gemäß nach Lienert (1989) eine Formel angewandt, die die Berechnung der Reliabilität der Indizes vornimmt. Sie gilt für gewichtete, zusammengesetzte Skalenwerte unter Berücksichtigung der Interkorrelation der Untertests. Die Reliabilitätskoeffizienten für die Untertests und die Indizes liegen zwischen 0,42 (Visuelle Wiedergabe 2) und 0,88 (Zahlenspanne), mit einem Median von 0,78.

Interrater Reliabilität:

Die Auswertung des WMS-R ist bis auf die Untertests Logisches Gedächtnis und Visuelle Wiedergabe, welche komplexer sind, da die individuelle Varianz der Antworten groß ist, eindeutig. Die Auswertungszuverlässigkeit wurde jedoch statistisch überprüft, was zu einer Interrater-Reliabilität von 0,99 bzw. 0,97 führte, die als gut zu bewerten ist.

Validität:

Klinische Studien belegten, dass sowohl klinisch relevante Gedächtnisstörungen bezüglich ihres Schweregrades als auch ihrer Modalität vom WMS-R erfasst und abgebildet werden konnten. Beispielsweise zeigten Patienten, bei denen die linke Gehirnhälfte geschädigt war, schlechtere verbale WMS-R Indizes auf als umgekehrt Patienten mit rechtshirnigen Läsionen, die deutlich schlechtere visuelle Indizes hatten. Als diagnostisch hilfreiche Kennwerte stellten sich der allgemeine Gedächtnis-Index und auch der verzögerte Gedächtnis-Index für die Schweregradeinstufung von bilateral distinkt wie auch diffus hirngeschädigter Patienten heraus.

Auch die klinische Eignung des WMS-R zur Differenzierung depressiver und dementer Patienten wurde festgestellt. Aufgrund seines hohen Schwierigkeitsgrades eignet sich der WMS-R jedoch nur zum Einsatz in der Frühdiagnostik.

Normen:

Vorliegend sind Normen (IQ-Werte und Prozentränge) für sieben Altersgruppen im Alter von 15 bis 74 Jahren.

3.4 Laborverfahren

3.4.1 DNA-Extraktion

Tabelle 5: Materialien zur DNA-Extraktion

Material	Volumen	Hersteller
QIAmp Maxi Spin Röhrchen		Firma Qiagen, Hilden
Sammelröhrchen	50ml	Firma Qiagen, Hilden
QIAgen Protease	500µl	Firma Qiagen, Hilden
Puffer AL	12ml	Firma Qiagen, Hilden
Ethanol (96-100%)	10ml	Firma Roth, Karlsruhe
Puffer (Guanidin-HCL)	5ml	Firma Qiagen, Hilden
Waschpuffer (ethanolhaltig)	5ml	Firma Qiagen, Hilden
Puffer AE (Tris-Puffer, >9,0)	1ml	Firma Qiagen, Hilden

Von allen Studienteilnehmern wurde Blut venös entnommen und bei -80°C gelagert. Die Monovetten enthielten EDTA, um die Gerinnung des Blutes zu verhindern. Es wurden 10ml Blut verwendet und die Extraktion der DNA gemäß Anleitung durch das QIAamp DNA Blood Maxi Kit durchgeführt (QIAamp, 2005).

1. Blutprobenvorbereitung:

Die tiefgefrorenen EDTA-Monovetten wurden zur Verarbeitung bei Raumtemperatur aufgetaut.

2. Zellyse:

10ml Vollblut wurden in einem Zentrifugenröhrchen mit 500µl Proteinase K versetzt, um die Leukozyten zu lysieren und die Nukleinsäuren freizusetzen. Das Zentrifugenröhrchen wurde mit Hilfe eines Vortexers vermischt, was wiederum die Verdauung der Proteine durch die Proteinase K erleichtert. Sind die Proteine zu kleineren Fragmenten denaturiert worden, lassen sie sich leichter von der DNA abtrennen

Anschließend wurden 12 ml eines Guanidin-HCL-haltigen AL-Puffers hinzugegeben. Diese Lösung wurde daraufhin nochmals 2 Minuten lang auf dem Vortexer gemischt, um die Zelllyse zu erleichtern.

Abschließend wurde die Lösung 30 Minuten lang unter gleichzeitigem Schütteln im Wasserbad bei 70°C inkubiert, um einen maximalen DNA-Ertrag zu erzielen.

3. Adsorption der DNA an die Silikagel-Membran:

Um die DNA auf das Säulenmaterial zu fällen, wurden 10ml Ethanol (96-100%) in die Probe gegeben und auf dem Vortexer 2 Minuten lang vermischt. Anschließend wurde die DNA-Lösung auf die Silika-Säule übertragen und für 3 Minuten bei 3000 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert.

Die Salz- und pH-Bedingungen in der Lösung sorgen dafür, dass RNA und Nukleinsäure-bindende Proteine nicht gebunden werden, sondern nur genomische DNA an der Membran gebunden bleibt.

4. Reinigung der DNA durch Waschen von Verunreinigungen von der Säule:

Für die Reinigung wurden zwei verschiedene Waschpuffer verwendet, AW1 und AW2. Zuerst wurden 5ml des Guanidin-HCL haltigen Waschpuffers (AW1) auf die DNA haltige Membran gegeben und zentrifugiert. Hierbei wurden verbleibende Verunreinigungen entfernt.

Um die Guanidiniumsalze zu entfernen, wurden daraufhin 5ml ethanolhaltiger Waschpuffer (AW2) auf die Membran hinzugegeben und nochmals zentrifugiert.

5. Elution der DNA von der Silikamembran:

Dieser Schritt erfolgte unter Zugabe von 1,5ml AE-Puffer (Tris-Puffer, pH>9.0), wobei die DNA- Membran für 5 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert und anschließend für 5 Minuten bei 5000 rpm zentrifugiert wurde. Die nur unter saurem Milieu an die Silikamembran bindende DNA ließ sich so durch den basischen Tris-Puffer eluieren. Im weiteren Schritt konnte die DNA für die PCR verwendet werden.

3.4.2 Konzentrationsmessung der DNA

Tabelle 6: Materialien zur DNA-Konzentrationsbestimmung

Verbrauchsmaterialien	Hersteller
96 well Platte	Greiner
Selbstklebende Aluminiumfolie	Eppendorf
50ml konische PP-Röhrchen	Sarstedt

Reagenzien	Hersteller
PicoGreen dsDNA quantitation reagent	PicoGreen Molecular Probes (Cat# P-7581)
1x TE (pH 7.4), Tris Base, EDTA	Roth
Clontech Human Genomic DNA 100ng/ μ l	Clontech

Geräte	Hersteller
Janus Automated Workstation	Perkin Elmer
Vortexer Reax	Heidolph
Optiplex GX620 Pentium 4HT	Dell
Victor 1420 Multilabelcounter	Wallac

Zur Messung der DNA-Konzentration wurde die PicoGreen-Methode verwendet. Es handelt sich um ein ultraselektiv fluoreszierendes Färbemittel, das spezifisch an DNA bindet und mit dem schon kleinste Mengen doppelsträngiger DNA quantifiziert werden können. Mittels eines Fluoreszenzmessgerätes wurde die genaue Menge der vorhandenen DNA bestimmt, wobei die Intensität der Fluoreszenz direkt von der Menge der in der Probe enthaltenen DNA abhängt (biosicherheit, 2011). Für die Genotypisierung mussten alle DNAs in etwa die gleiche Konzentration aufweisen, so dass eine Einstellung auf 50ng/ μ l erfolgte.

Anhand einer Eichkurve wurde die Konzentration aus gDNA bestimmt.

Tabelle 7: Konzentration der gDNA in den einzelnen Säulen

A	100 ng/ μ l
B	50 ng/ μ l
C	25 ng/ μ l
D	12.5 ng/ μ l
E	6.25 ng/ μ l
F	3.125 ng/ μ l
G	1.5625 ng/ μ l
H	0 ng/ μ l

Herstellung der Standard DNA Verdünnungsreihe:

Humane genomische DNA mit bekannter Konzentration (100ng/ μ l, Clontech) wurde mit H₂O (bidest.) verdünnt, und zwar im Verhältnis von jeweils 1:1. Danach wurde die Verdünnung mit der Pipettenspitze durch mehrmaliges Aufziehen gemischt und diente jetzt als Ausgangssubstanz für die nächst niedrigere Konzentration (Tabelle 7).

Vorverdünnung:

Die DNA Stammlösung aus Vollblut wurde 1:10 vorverdünnt, da hohe Konzentrationen ohne Vorverdünnung die Eichkurve übersteigen würden. Die Vorverdünnung geschah durch einen Roboter (Janus Automated Workstation, Perkin Elmer), der auf eine ABgene 96 well Plate je Probe 5µl DNA Stammlösung und 45µl H₂O (bidest.) pipettierte.

Vorbereitung der Messplatte durch Roboter:

Auf eine 96 well Messplatte (96 well flat bottom plate, black, Greiner) wurden 50µl H₂O je well pipettiert. In Spalte 1 und 2 der 96 well wurden in Duplikaten 5µl der Standard DNA Verdünnungsreihe pipettiert.

Von der vorverdünnten DNA wurden je 5µl in Duplikationen auf die Messplatte aufgetragen, beginnend mit A3. Pro Vertiefung wurden 145µl PicoGreen-Gemisch pipettiert. Anschließend wurde die Messplatte vom Roboter in das Fluoreszenzmessgerät transportiert.

Messung der DNA Konzentration:

Die Messung wurde direkt im Anschluss mittels eines Fluoreszensreaders (Victor 1420 Multilabelcounter) durchgeführt. Nachdem die Messplatte für 30s in Doppelkreisen geschüttelt wurde, wurde zuerst das PicoGreen bei einer Wellenlänge von 485nm angeregt, um dann die Messung bei 535nm durchzuführen. Die Messzeit pro well betrug 0.1s.

Die Messergebnisse wurden an den Computer (Optiplex GX620 Pentium 4 HAT, Dell) weitergeleitet, welcher automatisch den Mittelwert aus den Doppelbestimmungen berechnete.

Einstellung der DNA Konzentration auf 50ng/µl:

Alle Proben wurden auf dieselbe Arbeitslösungskonzentration von 50ng/µl eingestellt, was auch wieder durch den Roboter durchgeführt wurde.

3.4.3 Genotypisierung

Die Genotypisierung wurde an zwei SNPs des GRIA1 Gens durchgeführt.

Mit Hilfe der Spectro Designer Software (Firma Sequenom, San Diego, CA) wurde der Assay für den SNP rs11742573 und rs578772 NCBI, 2011 erstellt (Tabelle 8).

Tabelle 8: Primersequenzen der vorliegenden Studie

SNP-ID	1. PCR-Primer	2. PCR-Primer
rs11742573	ACGTTGGATGTTCACGTGAGAAATGTCCC	ACGTTGGATGTTGCTGCTGCC TAACCTC
rs578772	ACGTTGGATGTGTCAGGATTGGAACCCAC	ACGTTGGATGTCTTCATGCA CATGCC

Tabelle 9: Lokalisation der SNPs des GRIA1- Gens

Gen	SNP-ID	Short segment	Chromosom	Allel	Funktion	Chromo-som-position
GRIA1	rs11742573	TCACGTGAGAAATG TCCCATTCTTA [A/G]CCTTTCTATTTT TCTTCTGCATGAT	5	A/G	Inter-genic	152843123
GRIA1	rs578772	CCCACTGAATTCTTG GTGGACCATG [A/G]TGAGCCATGG GGGCATTTAGTAT	5	A/G	Inter-genic	152847541

Mit Hilfe des iPLEX- Verfahrens wurde die Genotypisierung durchgeführt. Dieses Verfahren beruht auf Einzel-Basen-Verlängerung (single base extension SBE) mit Hilfe von modifzierten Nukleotiden.

Dieses iPLEX-Verfahren beruht auf folgenden 3 Schritten:

Tabelle 10: iPLEX- Verfahren

Konventionelle PCR-Reaktion	Vervielfältigung einer definierten DNA-Sequenz aus dem Genom
Spezielle PCR= iPLEX-Reaktion	Modifizierte PCR- Reaktion zur Herstellung massenspezifischer Produkte
MALDI-TOF	Messung der Massen im Spektrometer

Komponentenzusammensetzung der PCR:

Für die Reaktion waren folgende Substanzen neben der Template-DNA nötig, damit optimale Bedingungen vorlagen, um möglichst spezifische Produkte zu erreichen:

Tabelle 11: Reagenzien der initialen PCR

Reagent	Volumen	Hersteller
Autoklaviertes H ₂ O	1.850 µl	Purelab ultra, ELGA
PCR Puffer mit MgCl ₂	0.625 µl	Qiagen
MgCl ₂ (25mM)	0.325 µl	Qiagen
dNTP Mix (25mM)	0.100 µl	ABgene
Primer Mix (jeweils 500nM)	1.000 µl	metabion
Genomische DNA (5-10ng/µl)	1.000 µl	
Hotstar Taq (5U/µl)	0.100 µl	QIAgen

Reaktionsschritte der PCR:

Der Ablauf der PCR bestand aus einer Anzahl von 40 Zyklen. Diese fanden in einem Thermocycler (GeneAmp, PCR System 9700, Firma Applied Biosystems) statt, eine Maschine die ihren Inhalt präzise auf die Temperaturen erhitzt oder kühlt, die er benötigt. Jeder einzelne Durchlauf bestand aus 3 Schritten:

1. Denaturierung: Im ersten Schritt wurde die doppelsträngige DNA auf 95°C für 5 min erhitzt, um die DNA-Doppel-Stränge zu trennen. Dabei werden die Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den Strängen aufgebrochen und die Stränge diffundieren auseinander.

Für die folgenden 40 Zyklen verkürzte sich die Denaturierungszeit auf 30s pro Zyklus.

2. Annealing der Primer: Die Poben wurden auf 56°C abgekühlt und für 30s auf dieser Temperatur gehalten. Jetzt konnten sich die forward- und der reverse- Primer spezifisch an den komplementären DNA-Strang anlagern.

3. Elongation: Am 3'-Ende des Primers beginnend folgte schließlich die Auffüllung der fehlenden Stränge mit freien Nukleotiden. Hierfür ist die Taq-Polymerase zuständig, weswegen die Temperatur wieder auf 72°C für 1 min pro Zyklus erhöht wurde. Der Primer wurde nicht wieder abgelöst. Er bildet den Anfang des neuen Einzelstrangs.

Die finale Elongation zur Fertigstellung aller bereits begonnenen Stränge erfolgte bei 72°C für 10 min.

Im Anschluss folgte noch eine Behandlung der Ansätze durch Zugabe von Shrimp Alkaline Phosphatase (SAP), um die freien Nukleotide, die in der Folgereaktion stören würden, zu entfernen. Die SAP dephosphoryliert diese freien Nukleotide, so dass sie nicht mehr von der Polymerase eingebaut werden können. Vom SAP-Mix, bestehend aus 0.17µl SAP 10x Puffer, 0.3µl Enzym (1U/µl) und 1.53µl H₂O, wurden zu jeder PCR-Reaktion 2µl hinzugegeben. Das Gemisch wurde für 20 Minuten bei 37°C inkubiert und anschließend das SAP Enzym für 5 Minuten bei 85°C inaktiviert (Tabelle 12).

Tabelle 12: Zusammensetzung des SAP-Mix

Reagent	Volumen	Hersteller
Autoklaviertes H ₂ O	1.53µl	Sequenom
SAP Puffer 10x	0.17µl	Sequenom
SAP Enzym (1U/µl)	0.30µl	Sequenom

2. Die iPLEX-Reaktion

Bei dieser Reaktion handelt es sich um eine modifizierte PCR-Reaktion, bei der massenspezifische Extensionsprimer für jedes Allel eines SNPs entwickelt werden.

Die Primer werden so entworfen, dass sie sich direkt neben dem SNP anlagern, der untersucht wird. Die Primersequenz des Extensionsprimers von rs11742573 lautet cTGCAGAAGAAAAATAGAAAGG und die von rs578772 ATGCCCATGGCTCA .

Anstatt Desoxyribonucleosidtriphosphate zu verwenden, werden Didesoxyribonucleosidtriphosphate benutzt, welchen am 3'-Ende ein O-Atom fehlt. Diese können von der speziell modifizierten Polymerase, dem iPLEX-Enzym, zwar korrekt eingebaut werden, aber nach Einbau bricht die Elongation ab, somit kommt es zur Termination der Elongation. Der Primer wird nur um eine Base verlängert. Außerdem tragen die Didesoxynukleotide spezielle funktionelle Gruppen als Anhang, um ihre Massen im MALDI-TOF besser unterscheiden zu können.

Mit Hilfe eines Pipettierroboters (Microlab 4000, Firma Hamilton) wurde in jedes *well* der SAP-behandelten PCR-Produkte ein iPLEX-Cocktail (Tabelle 13) pipettiert, und schließlich in einen Thermocycler geschoben.

Tabelle 13: Zusammensetzung des iPLEX-Cocktails

Reagent	Volumen	Hersteller
Autoklaviertes H ₂ O	0.75 µl	Sequenom
iPLEX Puffer 10x	0.20 µl	Sequenom
iPLEX Abbruch-Mix	0.20 µl	Sequenom
Primer Mix (7µM:14 µM)	0.80 µl	Sequenom
iPLEX Enzyme	0.04µl	Sequenom

Der Reaktionsablauf war in drei Schritte aufgeteilt. Für die Denaturierung der DNA wurde sie auf 94°C im Thermocycler für 30 Sekunden erhitzt, wobei die DNA- Doppelstränge denaturierten und die Einzelstränge auseinandergingen. Anschließend erfolgte eine Abkühlung auf 50°C für 5 Sekunden, worunter sich der Extensionsprimer direkt neben dem SNP anlagerte. Zuletzt erfolgte die Primerextension für 5 Sekunden bei 80°C, wobei ein einziges Didesoxynukleotid durch die Polymerase an den Primer angelagert wurde. Dieser Annealing-Extensions Zyklus wurde insgesamt fünf Mal durchlaufen, bevor die nächste Denaturierung bei 94°C für 5 Sekunden erfolgte. Diese komplette Abfolge wurde insgesamt 40 Mal wiederholt, bis schließlich die endgültige Extensionsreaktion bei 72°C für 3 Minuten statt fand.

Nach der iPLEX-Reaktion wurden die Proben mit einem Ionenaustauschharz entsalzt (SpectroClean, Firma Sequenom), um Natriumionen und Kaliumionen zu entfernen, die bei der Messung im Massenspektrometer stören würden. Danach wurde das Analytengemisch mittels MassARRAY Nanodispenser (Firma Sequenom) auf Siliziumchips übertragen.

3. Die Messung im Massenspektrometer (MALDI-TOF)

Das Verfahren MALDI-TOF (MALDI: Matrix – Assisted Laser Desorption/IonisationTOF : Time Of Flight) dient zur Massenanalyse von chemischen Verbindungen. Bei der MALDI- Methode wurden die Proben (Primerextensionsprodukte) in eine 384er Matrix auf Siliziumchips eingebettet, welche aus 2-Hydroxypicolinsäure besteht. Diese verhindert das Auskristallisieren der Proben-DNA. Im Hochvakuum des Massenspektrometers wurden die Chips einem intensiven, nur Nanosekunden andauernden Laserpuls ausgesetzt (N2-Laser: $\lambda = 337\text{nm}$).

Durch Laserbeschuss verdampfte die Matrix explosionsartig und wurde gleichzeitig ionisiert. Die entstandenen Ionen wurden in einem elektrischen Feld im Vakuum beschleunigt. Ein Ionendetektor wandelt die ankommenden Ionen in ein elektrisches Signal um. Es wurde die Zeit gemessen die die Ionen brauchten um durch den Flugkanal zu fliegen. Wegen der gepulsten Ionenerzeugung bot sich für die Massenanalyse ein TOF-Analysator (TOF-Massenspektrometer) an.

Hierbei gilt für die Flugzeit (Time Of Flight) in Abhängigkeit von Masse (m) und Ladungszahl (z) folgender Zusammenhang:

$$tof \propto \sqrt{\frac{m}{z}}$$

Über die Zeit, die das Ion brauchte, konnte somit auf die Masse zurückgeschlossen werden. Je schwerer das Ion war, desto langsamer flog es. Anhand ihrer Flugdauer konnte mittels der TYPER Analyzer 3.3.0 Software (Firma Sequenom) jedem in der Extensionsreaktion erzeugten DNA-Fragment einem spezifischen Genotyp zugeordnet werden.

Identifizierung der Genotypen

Der Analysesoftware des Massenspektrometers waren sowohl die Masse des Extendprimers als auch die der Didesoxynukleotide bekannt. Es konnte errechnet werden, welches Allel vorlag, da für jeden biallelischen SNP nur zwei diskrete Massen vorhanden sind. Wurde beispielsweise ein C/G-SNP untersucht, so wurde an den Extendprimer im Falle des Vorhandenseins eines Cytosins ein Didesoxyguanin angehängt. Beim Vorhandensein eines Guanins ein Didesoxycytosin. Jede gemessene Masse erzeugte einen Peak.

3.5 Statistische Auswertung

Die statistischen Auswertungen wurden mit Hilfe SPSS 14.0 Software (Statistical Package for Social Sciences, Inc Chicago, 2005) durchgeführt.

Mit Hilfe dessen konnten die Differenzen zwischen Kontrollprobanden und schizophrenen Patienten bezüglich ihrer Allel- und Genotypverteilung dargestellt, und die Häufigkeit dieser Verteilung mit dem zweiseitigen χ^2 -Test überprüft werden.

Vorab wurde die Verteilung der Genotypen hinsichtlich des Hardy-Weinberg-Gleichgewichts kontrolliert.

Für die statistische Berechnung der Tests wurde ein Signifikanzniveau von $p<0.05$ festgelegt und ab $p<0.10$ der Trend zur Signifikanz.

Eine multivariate Varianzanalyse (MANOVA) überprüfte die Zusammenhänge der SNPs und der sieben kognitiven Domänen, welche mit Hilfe von Skalen des WMS-R-Tests ermittelt wurden.

Der Status (Patient/Kontrollproband), Alter, Geschlecht und Schulbildung wurden als Covariablen gezählt, Genotypen und Allele als unabhängige Variable und die kognitiven Domänen jeweils als abhängige Variable.

4 Ergebnisse

4.1 Fall-Kontroll-Assoziationsstudie

In dieser Fall-Kontroll-Assoziationsstudie, deren Kollektiv aus 301 Kontrollprobanden und 139 Schizophreniepatienten bestand, wurde die Assoziation zwischen den SNPs rs11742573 und rs578772 des GRIA1-Gens und der Schizophrenie analysiert.

4.1.1 Analyse des Markers rs11742573 des GRIA1-Gens

Genotypverteilung

Die Genotypverteilung für die Kontrollgruppe ($F=-0.060$; $df=1$; $p=0.301$), die Patientengruppe ($F=0.152$; $df=1$; $p=0.074$) und die Gesamtstichprobe ($F=0.010$; $df=1$; $p=0.834$) lag im Hardy-Weinberg-Equilibrium (HWE).

Tabelle 14: Darstellung der Genotypverteilung des Polymorphismus rs11742573

Gruppe	Genotyp AA n(%)	Genotyp AG n(%)	Genotyp GG n(%)	Gesamt n(%)
Kontrollen	18 (6.1)	123 (41.8)	153 (52.0)	294 (100.0)
Patienten	16 (11.7)	48 (35.0)	73 (53.3)	137 (100.0)
Gesamt	34 (7.9)	171 (39.7)	226 (52.4)	431 (100.0)

Die Genotypverteilung zwischen der Kontroll- und Patientengruppe zeigte eine Tendenz zur Signifikanz ($\chi^2=4.774$; $OR=1.051$; $(CI=0.700-1.578)$; $df=2$; $p=0.092$). Patienten hatten verglichen mit Kontrollen häufiger den Genotypen AA an diesem Locus und seltener AG, während die Häufigkeit für G-Homozygote nahezu gleich scheint (Tabelle 14 und Abbildung 4).

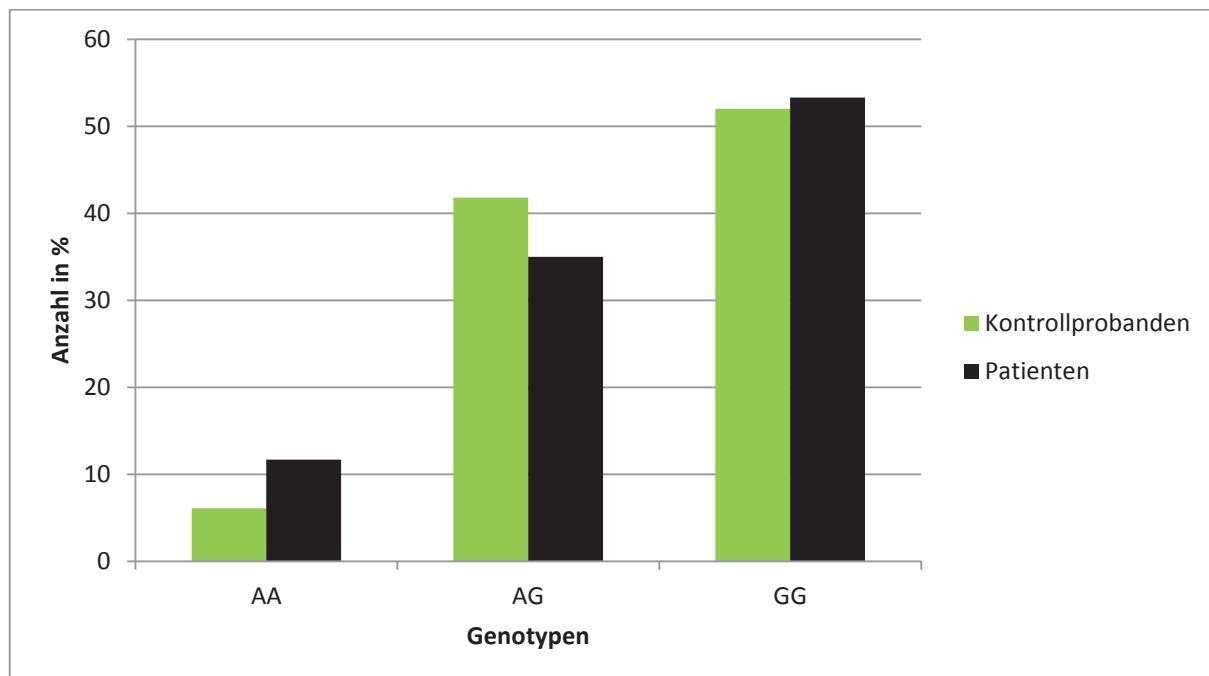


Abbildung 4: Graphische Darstellung der Genotypverteilung zwischen Patienten und Kontrollprobanden des Polymorphismus rs11742573

Tabelle 15: Darstellung des Vergleichs der A-Allelträger (AA+AG) mit den Nicht-A-Allelträgern (GG) des Polymorphismus rs11742573

Gruppe	Genotyp (AA+AG) n(%)	Genotyp (GG) n(%)	Gesamt n(%)
Kontrollen	141 (48.0)	153 (52.0)	294 (100.0)
Patienten	64 (46.7)	73 (53.3)	137 (100.0)
Gesamt	205 (47.6)	226 (52.4)	431 (100.0)

Bei dem Vergleich von A-Allelträgern und Nicht-A-Allelträgern konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($\chi^2=0.058$; df=1; p=0.810) (Tabelle 15).

Tabelle 16: Darstellung des Vergleichs der G-Allelträger (AG+GG) mit den Nicht-G-Allelträgern (AA) des Polymorphismus rs11742573

Gruppe	Genotyp (AA) n(%)	Genotyp (AG+GG) n(%)	Gesamt n(%)
Kontrollen	18 (6.1)	276 (93.9)	294 (100.0)
Patienten	16 (11.7)	121 (88.3)	137 (100.0)
Gesamt	34 (7.9)	397 (92.1)	431 (100.0)

Beim Vergleich der G-Allelträger und Nicht-G-Allelträger zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den homozygoten A-Trägern und G-Trägern ($\chi^2=3.971$; OR=0.493 (CI=0.243-1.000); df=1; p=0.046). Die Patienten waren signifikant häufiger homozygote A-Träger und signifikant seltener G-Allelträger (Tabelle 16 und Abbildung 5).

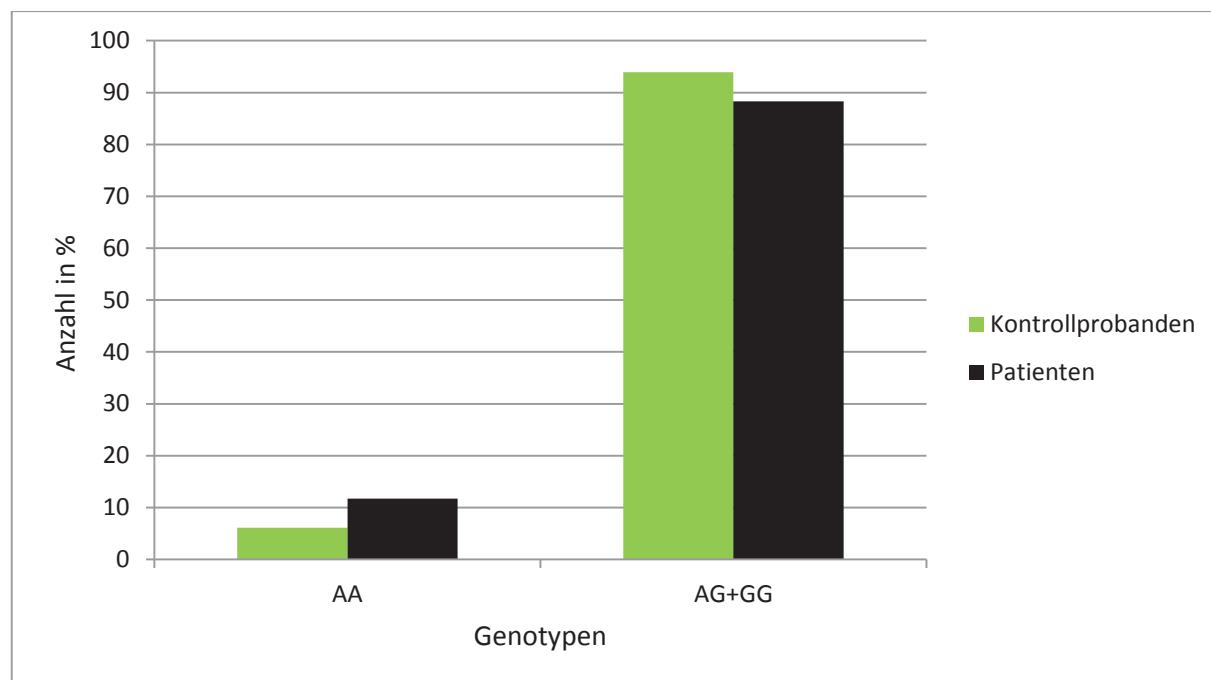


Abbildung 5: Graphische Darstellung des Vergleichs der G-Allelträger (AG+GG) mit Nicht-G-Allelträgern (AA) zwischen den Patienten und Kontrollprobanden des Polymorphismus rs11742573

Allelverteilung

Tabelle 17: Darstellung der Allelverteilung des Polymorphismus rs11742573

Gruppe	Allel A n(%)	Allel G n(%)	Gesamt n(%)
Kontrollen	159 (27.0)	429 (73.0)	588 (100.0)
Patienten	80 (29.2)	194 (70.8)	274 (100.0)
Gesamt	239 (27.7)	623 (72.3)	862 (100.0)

Bezüglich der Allelverteilung war kein signifikanter Unterschied zwischen der Kontroll- und Patientenverteilung feststellbar ($\chi^2=0.434$; OR=0.899 (CI=0.654-1.235); df=1; p=0.510) (Tabelle 17).

4.1.2 Analyse des Markers rs578772 des GRIA1-Gens

Genotypverteilung

Die Verteilung der Genotypfrequenzen der Kontrollgruppe ($F=-0.020$; $df=1$; $p=0.716$), der Patientengruppe ($F=-0.012$, $df=1$; $p=0.884$) und der Gesamtstichprobe ($F=-0.018$; $df=1$; $p=0.702$) war innerhalb des Hardy-Weinberg-Equilibrium (HWE).

Tabelle 18: Darstellung der Genotypverteilung des Polymorphismus rs578772

Gruppe	Genotyp AA n(%)	Genotyp AG n(%)	Genotyp GG n(%)	Gesamt n(%)
Kontrollen	18 (6.0)	116 (38.5)	167 (55.5)	301 (100.0)
Patienten	8 (5.8)	52 (37.4)	79 (56.8)	139 (100.0)
Gesamt	26 (5.9)	168 (38.2)	246 (55.9)	440 (100.0)

Bezüglich der Genotypverteilung war kein signifikanter Unterschied zwischen der Kontroll- und Patientengruppe feststellbar ($\chi^2=0.071$; $df=2$; $p=0.965$) (Tabelle 18).

Tabelle 19: Darstellung des Vergleichs der A-Allelträger (AA+AG) mit den Nicht-A-Allelträgern (GG) des Polymorphismus rs578772

Gruppe	Genotyp (AA+AG) n(%)	Genotyp (GG) n(%)	Gesamt n(%)
Kontrollen	134 (44.5)	167 (55.5)	301 (100.0)
Patienten	60 (43.2)	79 (56.8)	139 (100.0)
Gesamt	194 (44.1)	246 (55.9)	440 (100.0)

Es konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich des Vergleichs der Allelträger festgestellt werden ($\chi^2=0.071$; $OR=1.056$ ($CI=0.704-1.585$); $df=1$; $p=0.790$) (Tabelle 19).

Tabelle 20: Darstellung des Vergleichs der G-Allelträger (AG+GG) mit den Nicht-G-Allelträgern (AA) des Polymorphismus rs578772

Gruppe	Genotyp (AA) n(%)	Genotyp (AG+GG) n(%)	Gesamt n(%)
Kontrollen	18 (6.0)	283 (94.0)	301 (100.0)
Patienten	8 (5.8)	131 (94.2)	139 (100.0)
Gesamt	26 (5.9)	414 (94.1)	440 (100.0)

Auch beim Vergleich der G-Allelträger (AG+GG) mit den Nicht-G-Allelträgern (AA) des Polymorphismus rs578772 konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($\chi^2=0.009$; OR=1.042 (CI=0.442-2.457); df=1; p=0.926) (Tabelle 20).

Allelverteilung

Tabelle 21: Darstellung der Allelverteilung des Polymorphismus rs578772

Gruppe	Allel A n(%)	Allel G n(%)	Gesamt n(%)
Kontrollen	152 (25.2)	450 (74.8)	602 (100.0)
Patienten	68 (24.5)	210 (75.5)	278 (100.0)
Gesamt	220 (25.0)	660 (75.0)	880 (100.0)

Es konnte kein Unterschied in der Häufigkeit der Allele zwischen Kontrollprobanden und Patienten nachgewiesen werden ($\chi^2=0.063$; OR=1.043 (CI=0.750-1.450); df=1; p=0.802) (Tabelle 21).

4.2 Endophänotypen-Studie

Alle Patienten und Kontrollprobanden wurden einer Testbatterie mit verschiedenen Testverfahren unterzogen, wobei neuropsychologische Endophänotypen erhoben wurden. Einer dieser Tests ist der Wechsler-Gedächtnis-Test – revidierte Fassung (WMS-R). Er testet in mehreren Abschnitten das Arbeitsgedächtnis, das unmittelbare und verzögerte verbale Gedächtnis und das unmittelbare und verzögerte visuelle Gedächtnis.

Mit einer multivariaten Varianzanalyse wurde anschließend geprüft, ob Zusammenhänge zwischen den Leistungen in den einzelnen Untertests und den SNPs rs11742573 und rs578772 vorliegen. Als Covariablen wurden der Gesundheitsstatus, das Geschlecht, die Schulbildung und das Alter mit einbezogen. Die Genotypen und Allele gingen als unabhängige Variablen (UV) in die Berechnung mit ein, die Leistungen in den Untertests als abhängige Variablen (AV).

Die kognitive Domäne visuelles Gedächtnis des WMS-R enthält die Indizes unmittelbare Wiedergabe und verzögerte Wiedergabe. Die unmittelbare Wiedergabe erfasst die Leistungen der Untertests Figurales Gedächtnis, Visuelle Paarerkennung 1 und Visuelle Wiedergabe 1. Der Index verzögerte Wiedergabe beinhaltet die Leistungen der Subtests Visuelle Paarerkennung 2 und Visuelle Wiedergabe 2.

Die Domäne Verbales Gedächtnis wird auch wiederum aufgeteilt in die zwei Untergruppen: unmittelbare und verzögerte Wiedergabe. Die unmittelbare Wiedergabe gibt die Leistungen der Untertests Logisches Gedächtnis 1 und Verbale Paarerkennung 1 wider, wohingegen die verzögerte Wiedergabe die Leistungen von den Subtests des Logischen Gedächtnis 2 und der Verbalen Paarerkennung 2 erfasst.

Die Leistung des Arbeitsgedächtnisses wird von dem WMS-R anhand drei Untertests geprüft, der Zahlenspanne, der Blockspanne und der Mentalen Kontrolle.

4.2.1 Assoziation zwischen den einzelnen Indizes des WMS-R und dem SNP rs11742573

Allelverteilung

Tabelle 22: Darstellung der Zusammenhänge zwischen den WMS-R Indizes und den Allelen des Polymorphismus rs11742573

	Allel A n=243 M (SD)	Allel G n=627 M (SD)	F (df=1/860)	p
Verbales Gedächtnis				
unmittelbare Wiedergabe	78.51 (17.323)	79.51 (16.612)	1.083	0.298
verzögerte Wiedergabe	23.301 (4.817)	23.758 (4.548)	3.436	0.064
Visuelles Gedächtnis				
unmittelbare Wiedergabe	55.30 (8.396)	55.36 (8.589)	0.014	0.907
verzögerte Wiedergabe	21.498 (3.566)	21.077 (3.918)	4.372	0.037
Zahlenspanne, Blockspanne, Mentale Kontrolle				
	68.47 (11.301)	69.30 (12.393)	0.666	0.415

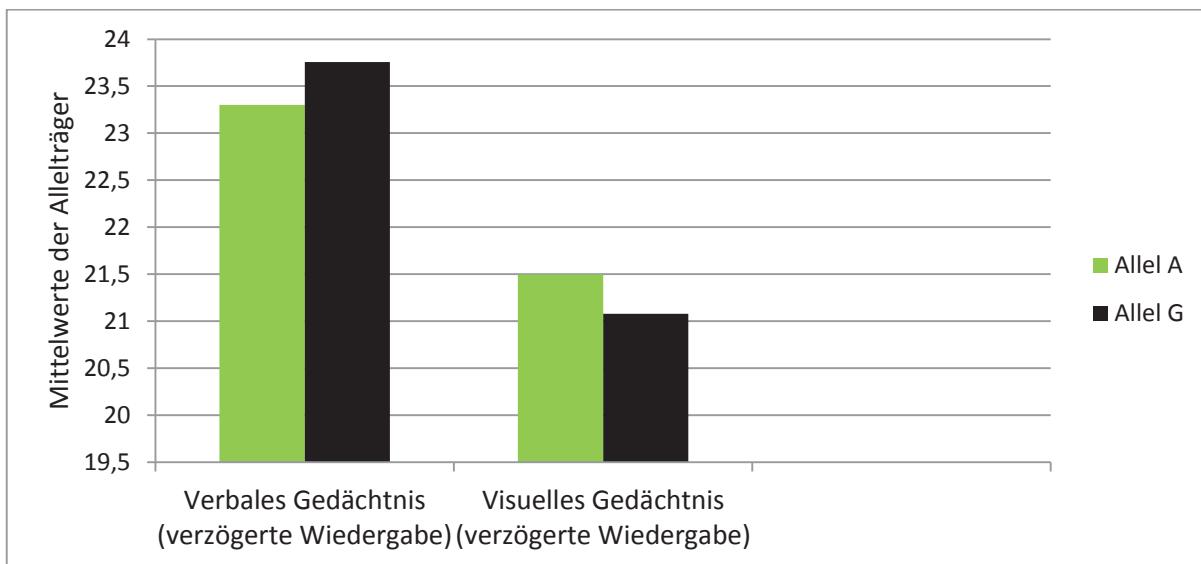


Abbildung 6: Graphische Darstellung der Zusammenhänge zwischen dem verbalen und visuellen Gedächtnis und den Allelen A und G des Polymorphismus rs11742573

Die statistische Analyse erbrachte eine signifikante Assoziation zwischen den Allelen des Markers rs11742573 und der Leistung im Index verzögerte Wiedergabe des Faktors Visuelles Gedächtnis ($F=4.372$; $df=1/860$; $p=0.037$). Personen mit einem Allel G an diesem Locus erbrachten signifikant schlechtere Leistungen in diesem Bereich. Eine tendenzielle Assoziation ergab sich zwischen den Allelen des Markers und den Leistungen im Index verzögerte Wiedergabe des Faktors Verbales Gedächtnis ($F=3.436$; $df=1/860$; $p=0.064$). Allel A Träger erbrachten tendenziell schlechtere Leistungen als Allel G Träger in diesem Bereich (Tabelle 22 und Abbildung 6).

Genotypverteilung

Tabelle 23: Darstellung der Zusammenhänge zwischen den WMS-R-Indizes und den Genotypen des Polymorphismus rs11742573

	Genotyp AA n=35 M (SD)	Genotyp AG n=173 M (SD)	Genotyp GG n=227 M (SD)	F (df=2/421)	p
Verbales Gedächtnis					
unmittelbare Wiedergabe	76.43 (18.904)	79.36 (16.687)	79.56 (16.619)	0.192	0.825
verzögerte Wiedergabe	22.514 (5.634)	23.619 (4.443)	23.811 (4.596)	1.094	0.336

Visuelles Gedächtnis					
unmittelbare Wiedergabe	55.34 (8.691)	55.28 (8.326)	55.39 (8.705)	0.359	0.699
verzögerte Wiedergabe	21.5 (3.548)	21.497 (3.594)	20.916 (4.031)	1.690	0.186
Zahlenspanne, Blockspanne, Mentale Kontrolle					
	67.03 (11.15)	69.05 (11.374)	69.39 (12.784)	0.419	0.658

Zwischen den Genotypen des Markers rs11742573 und den einzelnen Indizes des WMS-R konnte kein Zusammenhang bezüglich der Leistungen festgestellt werden (Tabelle 23).

Tabelle 24: Darstellung der Zusammenhänge zwischen den einzelnen Indizes des WMS-R und den Genotypen AA und AG+GG des Polymorphismus rs11742573

	Genotyp AA n=35 M (SD)	Genotyp AG+GG n=400 M (SD)	F (df=1/425)	p
Verbales Gedächtnis				
unmittelbare Wiedergabe	76.43 (18.904)	7.48 (16.628)	0.318	0.573
verzögerte Wiedergabe	22.514 (5.634)	23.728 (4.526)	1.956	0.163
Visuelles Gedächtnis				
unmittelbare Wiedergabe	55.34 (8.691)	55.34 (8.533)	0.156	0.693
verzögerte Wiedergabe	21.5 (3.548)	21.168 (3.854)	3.438	0.064
Zahlenspanne, Blockspanne, Mentale Kontrolle				
	67.03 (11.150)	69.24 (12.181)	0.936	0.334

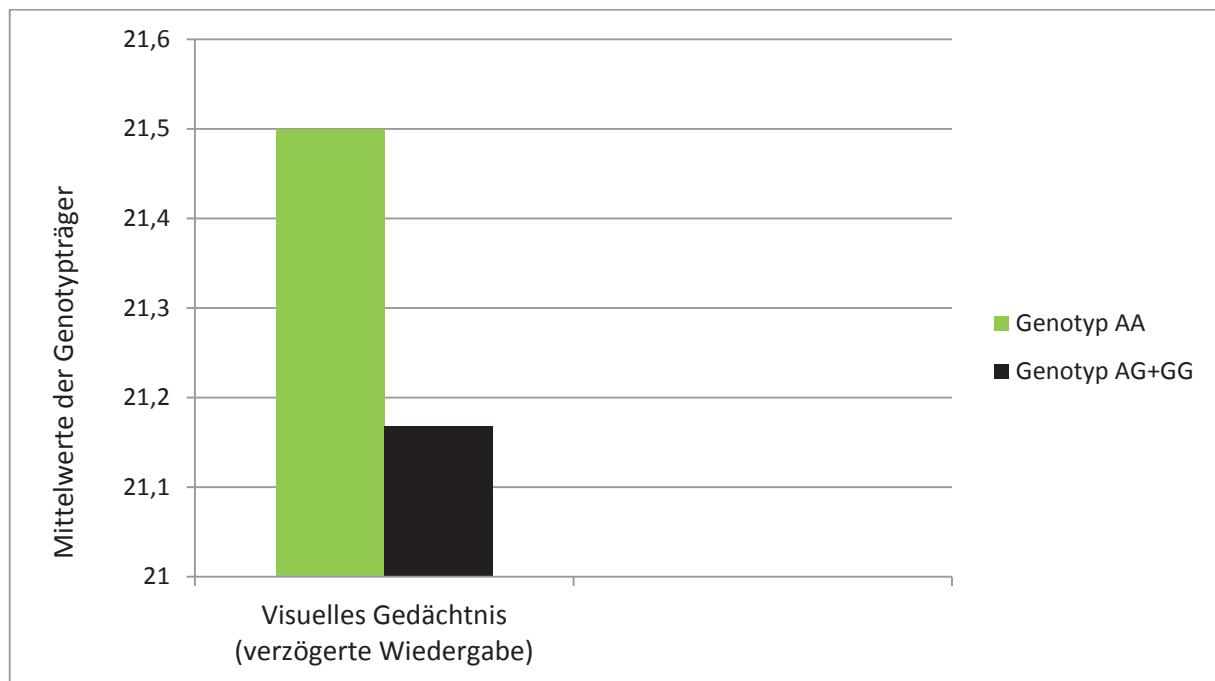


Abbildung 7: Graphische Darstellung des Genotypen-Vergleichs im Index verzögerte Wiedergabe der Domäne Visuelles Gedächtnis des Polymorphismus rs11742573

Eine tendenzielle Assoziation war bei der Analyse des Vergleichs von Genotyp AA zu Genotyp AG+GG und den Leistungen im Index verzögerte Wiedergabe der Domäne Visuelles Gedächtnis nachweisbar ($F=3.438$; $df=1/425$; $p=0.064$). Die Personen mit Genotyp AG+GG schnitten in dem Bereich tendenziell schlechter ab (Tabelle 24 und Abbildung 7).

Tabelle 25: Darstellung der Zusammenhänge zwischen den einzelnen Indizes des WMS-R und den Genotypen AA+AG und GG des Polymorphismus rs11742573

	Genotyp AA+AG n=208 M (SD)	Genotyp GG n=227 M (SD)	F (df=1/425)	p
Verbales Gedächtnis				
unmittelbare Wiedergabe	78.87 (17.067)	79.56 (16.619)	0.318	0.573
verzögerte Wiedergabe	23.433 (4.668)	23.811 (4.596)	1.956	0.163
Visuelles Gedächtnis				
unmittelbare Wiedergabe	55.29 (8.367)	55.39 (8.705)	0.156	0.693
verzögerte Wiedergabe	21.498 (3.578)	20.916 (4.031)	3.438	0.064
Zahlenspanne, Blockspanne, Mentale Kontrolle				
	68.71 (11.335)	69.39 (12.784)	0.139	0.709

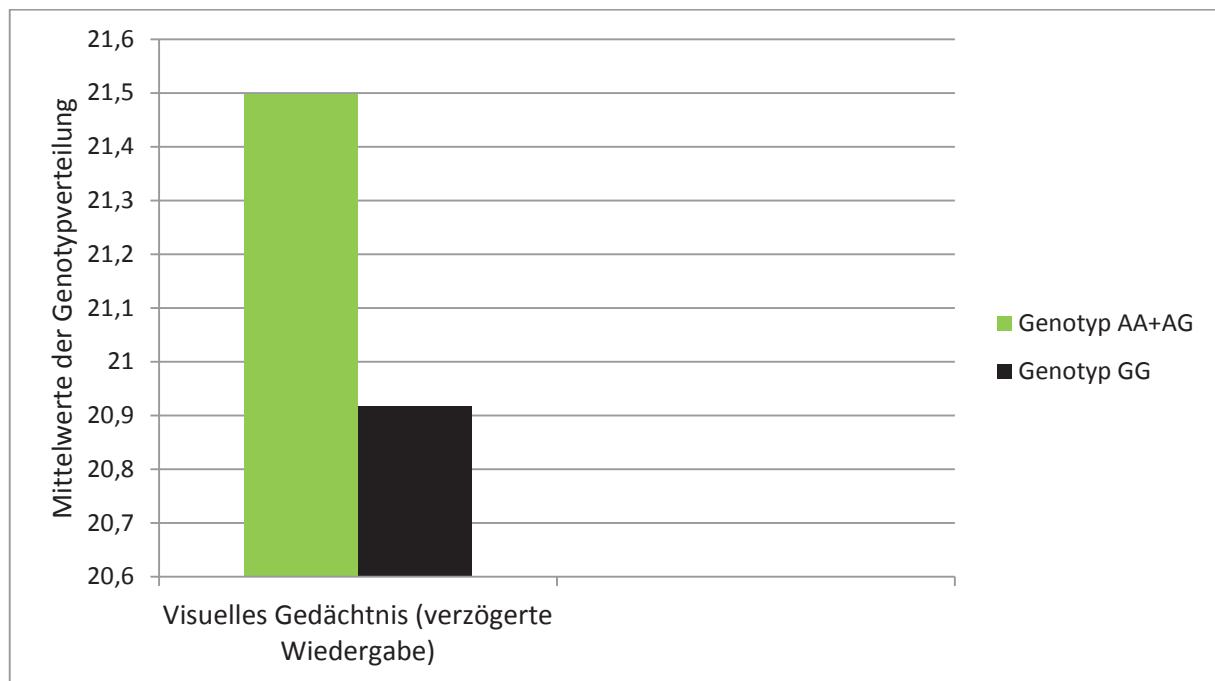


Abbildung 8: Graphische Darstellung des Genotypen-Vergleichs im Index verzögerte Wiedergabe der Domäne Visuelles Gedächtnis des Polymorphismus rs11742573

Ein tendenziell signifikanter Zusammenhang wurde bei dem Vergleich der Genotypen AA+AG und GG zu den verschiedenen Indizes bei dem Index verzögerte Wiedergabe des Faktors Visuelles Gedächtnis gefunden ($F=3.438$; $df=1/425$; $p=0.064$). Träger des Genotyps GG erbrachten tendenziell schlechtere Leistungen in diesem Index (Tabelle 25 und Abbildung 8).

4.2.2 Assoziation zwischen den einzelnen Indizes des WMS-R und dem SNP rs578772

Allelverteilung

Tabelle 26: Darstellung der Zusammenhänge zwischen den WMS-R Indizes und den Allelen des Polymorphismus rs578772

	Allel A n=220 M(SD)	Allel G n=660 M(SD)	F (df=1/870)	p
Verbales Gedächtnis				
unmittelbare Wiedergabe	79.76 (16.971)	78.75 (16.962)	0.906	0.341
verzögerte Wiedergabe	23.90 (4.49)	23.471 (4.718)	2.155	0.142

Visuelles Gedächtnis				
unmittelbare Wiedergabe	54.75 (9.207)	55.40 (8.322)	2.731	0.099
verzögerte Wiedergabe	20.975 (4.118)	21.216 (3.869)	2.630	0.105
Zahlenspanne, Blockspanne, Mentale Kontrolle				
	68.36 (12.653)	69.05 (11.947)	0.457	0.499

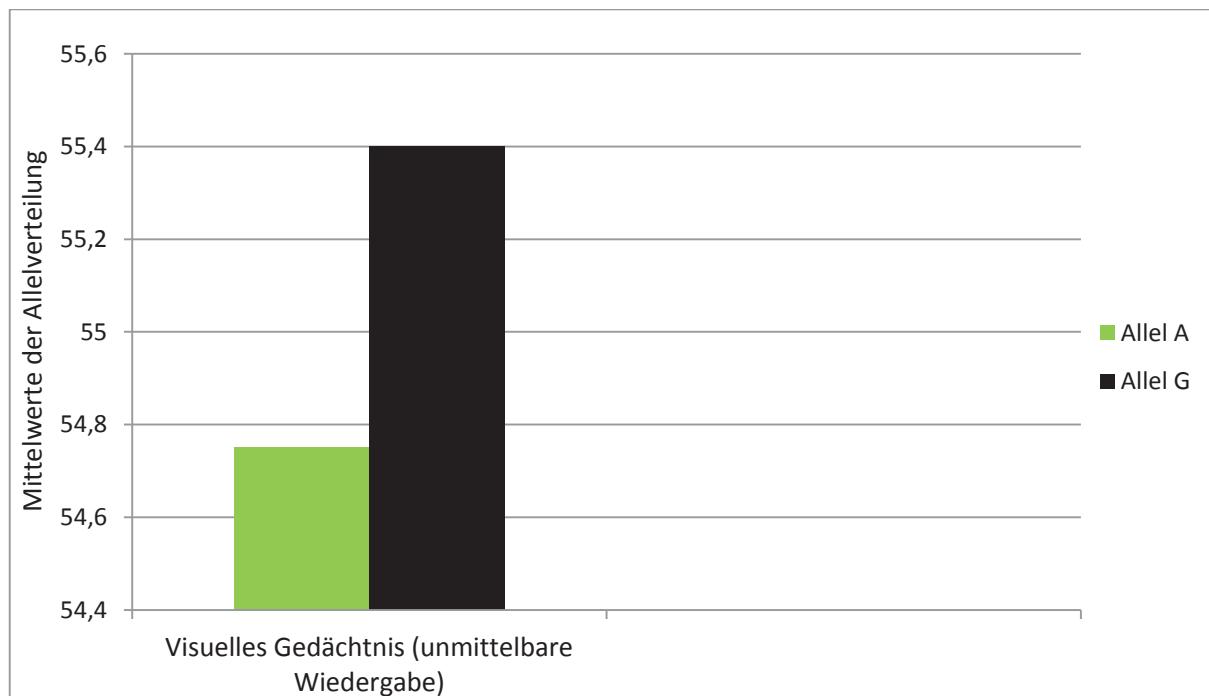


Abbildung 9: Darstellung der Allelverteilung in der Domäne Visuelles Gedächtnis (unmittelbare Wiedergabe) des Polymorphismus rs578772

Die Prüfung des Zusammenhangs zwischen den Allelen des Markers rs578772 und den verschiedenen Indizes erbrachte eine Tendenz zur Signifikanz im Index unmittelbare Wiedergabe, Visuelles Gedächtnis ($F=2.731$; $df=1/870$; $p=0.099$). Personen mit einem Allel A an diesem Locus erbrachten schlechtere Leistungen im Vergleich zu Personen mit Allel G (Tabelle 26 und Abbildung 9).

Genotypverteilung

Tabelle 27: Darstellung der Zusammenhänge zwischen den WMS-R-Indizes und den Genotypen des Polymorphismus rs578772

	Genotyp AA n=26 M(SD)	Genotyp AG n=168 M(SD)	Genotyp GG n=246 M (SD)	F (df=2/426)	p
Verbales Gedächtnis					
unmittelbare Wiedergabe	77.92 (18.029)	80.33 (16.703)	78.21 (17.05)	1.801	0.166
verzögerte Wiedergabe	22.731 (4.948)	24.262 (4.306)	23.201 (4.83)	5.773	0.003
Visuelles Gedächtnis					
unmittelbare Wiedergabe	53.73 (10.216)	55.07 (8.916)	55.51 (8.123)	1.568	0.210
verzögerte Wiedergabe	20.673 (4.561)	21.069 (3.996)	21.266 (3.831)	1.491	0.226
Zahlenspanne, Blockspanne, Mentale Kontrolle					
	66.62 (11.859)	68.90 (12.907)	69.10 (11.626)	0.274	0.761

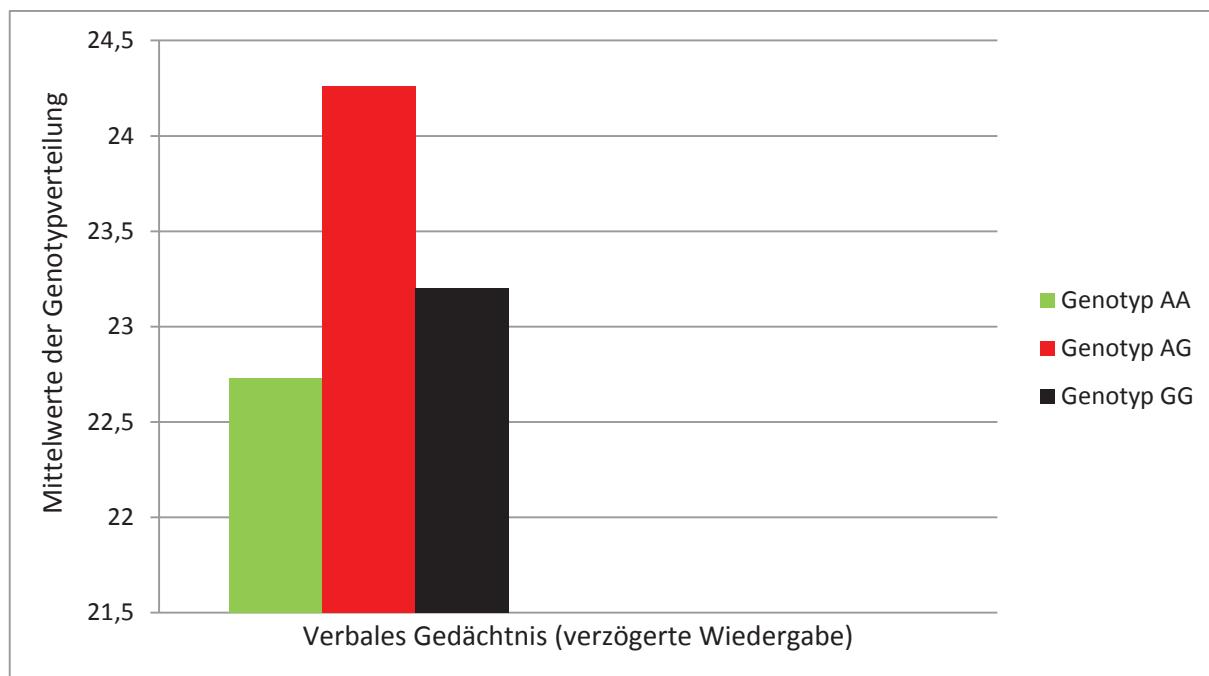


Abbildung 10: Darstellung der Genotypverteilung im Index verzögerte Wiedergabe der Domäne Verbales Gedächtnis des Polymorphismus rs578772

Die statistische Analyse bezüglich der Genotypen erbrachte einen signifikanten Zusammenhang im Index verzögerte Wiedergabe der kognitiven Domäne Verbales Gedächtnis ($F=5.773$; $df=2/426$; $p=0.003$). Träger des Genotyps AA erzielten in diesem Index schlechtere Leistungen im Vergleich zu Personen mit einem der anderen beiden Genotypvarianten (Tabelle 27 und Abbildung 10).

Tabelle 28: Darstellung der Zusammenhänge zwischen den einzelnen Indizes des WMS-R und den Genotypen AA+AG und GG des Polymorphismus rs578772

	Genotyp AA+AG n=194 M(SD)	Genotyp GG n=246 M(SD)	F (df=1/430)	p
Verbales Gedächtnis				
unmittelbare Wiedergabe	80.01 (16.858)	78.21 (17.05)	2.177	0.141
verzögerte Wiedergabe	24.057 (4.415)	23.201 (4.83)	6.172	0.013
Visuelles Gedächtnis				
unmittelbare Wiedergabe	54.89 (9.083)	55.51 (8.123)	1.902	0.169
verzögerte Wiedergabe	21.016 (4.066)	21.266 (3.831)	2.179	0.141
Zahlenspanne, Blockspanne, Mentale Kontrolle				
	68.59 (12.766)	69.10 (11.626)	0.534	0.465

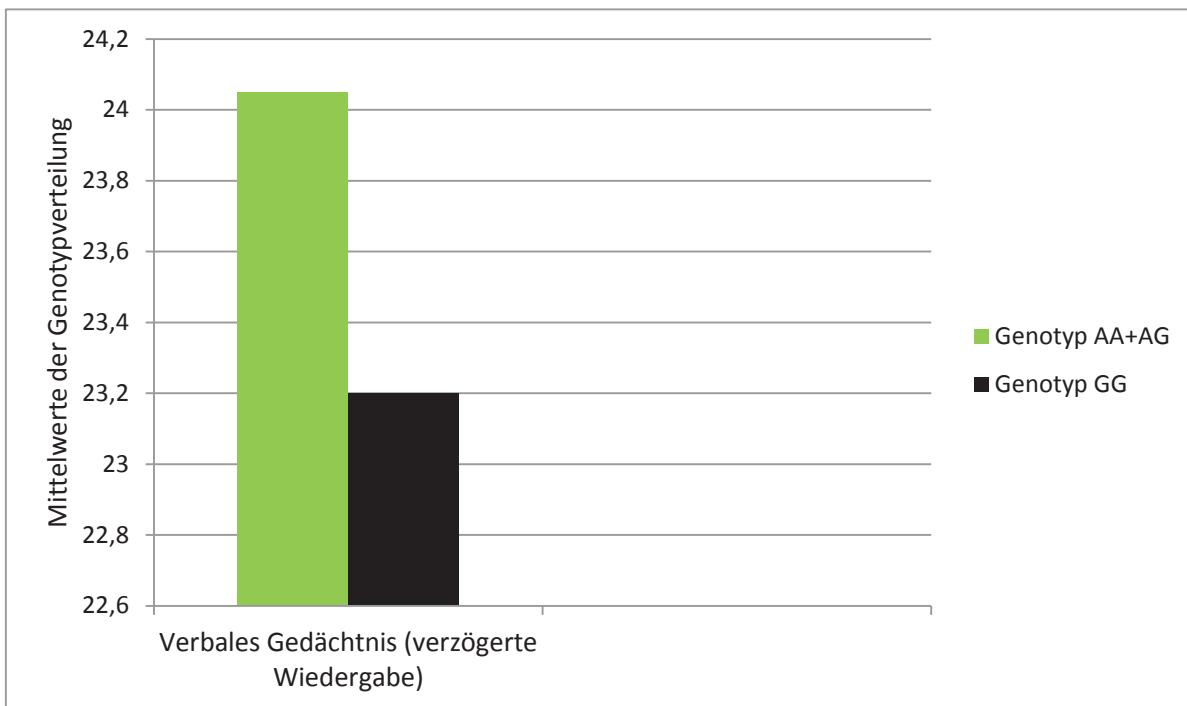


Abbildung 11: Graphische Darstellung des Genotypen-Vergleichs in der Domäne Verbales Gedächtnis, verzögerte Wiedergabe des Polymorphismus rs578772

Eine signifikante Assoziation war beim Vergleich des Genotyps GG zu den Genotypen AA+AG zu sehen, bezüglich des Index verzögerte Wiedergabe im Aufgabenbereich Verbales Gedächtnis ($F=6.172$; $df=1/430$; $p=0.013$). Eine signifikant schlechtere Leistung erbrachten die Personen mit dem Genotyp GG an diesem Locus (Tabelle 28 und Abbildung 11).

Tabelle 29: Darstellung der Zusammenhänge zwischen den einzelnen Indizes des WMS-R und den Genotypen AA und AG+GG des Polymorphismus rs578772

	Genotyp AA n=26 M(SD)	Genotyp AG+GG n=414 M(SD)	F (df=1/430)	p
Verbales Gedächtnis				
unmittelbare Wiedergabe	77.92 (18.029)	79.07 (16.922)	0.630	0.428
verzögerte Wiedergabe	22.731 (4.948)	23.632 (4.648)	2.406	0.122
Visuelles Gedächtnis				
unmittelbare Wiedergabe	53.73 (10.216)	55.33 (8.446)	2.043	0.154
verzögerte Wiedergabe	20.673 (4.561)	21.186 (3.895)	1.410	0.236

Zahlenspanne, Blockspanne, Mentale Kontrolle				
	68.59 (12.766)	69.10 (11.626)	0.049	0.825

Die Prüfung des Zusammenhangs zwischen den einzelnen Indizes des WMS-R und dem SNP rs578772 erbrachte keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Genotypverteilung und den Resultaten im WMS-R (Tabelle 29).

4.3 Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse

Es wurden zwei Polymorphismen des GRIA1- Gens (rs11742573 und rs578772) auf die Assoziation zur Schizophrenie hin untersucht.

Ein tendenziell signifikanter Zusammenhang mit der Erkrankung konnte bezüglich des SNPs rs11742573 festgestellt werden. Es zeigte sich, dass Patienten tendenziell häufiger den Genotyp AA und GG an diesem Locus hatten ($p=0.092$).

Beim Vergleich der Genotypen AA zu Genotyp AG+GG wurde desweiteren festgestellt, dass schizophrene Patienten signifikant häufiger den Genotyp AA aufweisen ($p=0.046$).

Den SNP rs578772 betreffend, konnte bezüglich der Genotyp- und Allelfrequenz keine signifikante Assoziation zur Schizophrenie festgestellt werden.

Zur Assoziation des GRIA1- Gens mit den verschiedenen neuropsychologischen Endophänotypen konnten bei beiden Markern signifikante Assoziationen in Teilbereichen festgestellt werden, besonders bei den Faktoren verbales und visuelles Gedächtnis (Tabelle 30).

SNP rs11742573:

1. Schizophrenie: Bei der Assoziation des SNPs rs11742573 mit der Schizophrenie hatten die Patienten sowohl bei der Genotypverteilung (AA vs. AG vs. GG) als auch bei Allelträgern (AA vs. AG+GG) häufiger den Genotyp AA ($p=0.092$, bzw. $p=0.046$).
2. Verzögertes visuelles Gedächtnis: Hier wiesen A-Affl-Träger bzw. AA-Genotypen deutlich bessere Leistungen auf als G-Affl-Träger ($p=0.037$).
3. Verzögertes verbales Gedächtnis: G-Affl-Träger waren mit besseren Leistungen assoziiert ($p=0.064$).

SNP rs578772:

1. Schizophrenie: Bei der Assoziation des SNPs rs578772 mit der Schizophrenie konnte bezüglich der Genotypverteilung (AA vs. AG vs. GG) und den Allelträgern kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten- und Kontrollgruppe festgestellt werden.

2. Verzögertes visuelles Gedächtnis: Hier zeigte das G-Allel eine Tendenz zur Signifikanz für bessere Leistungen ($p=0.099$).
3. Verzögertes verbales Gedächtnis: Beim Vergleich der einzelnen Genotypverteilungen (AA vs. AG vs. GG) war der Genotyp AG mit besseren Leistungen assoziiert ($p=0.03$), beim weiteren Vergleich der Genotypen AA+AG zu GG, zeigten die Genotypen AA+AG bessere Leistungen ($p=0.013$)

Tabelle 30: Zusammenfassende Ergebnisdarstellung

Marker	Schizophrenie	Endophänotypen		
		Visuelles Gedächtnis		Verbales Gedächtnis
		unmittelbar	verzögert	verzögert
rs11742573			A > G $p=0.037$	A < G $p=0.064$
	AA vs AG+GG $p=0.046$		AA > AG+GG $p=0.064$	
			AA+AG > GG $p=0.064$	
	AA vs AG vs GG $p=0.092$			
rs578772		A < G $p=0.099$		
				AA+AG > GG $p=0.013$
				AG > GG > AA $p=0.003$

5 Diskussion

5.1 Diskussion der Methoden

Ethnische Abstammung

Allel- und Genotypfrequenzen können in verschiedenen Bevölkerungsgruppen stark variieren, weswegen eine vergleichbare Ethnizität von großer Wichtigkeit bei solchen Assoziationsstudien ist. Andernfalls kann es beim Vergleich von ethnisch heterogenen Gruppen zu Verzerrungen oder falsch-positiven bzw. falsch-negativen Ergebnissen kommen. Aufgrund dessen wurden in dieser Studie nur Studienteilnehmer kaukasischer Abstammung eingeschlossen. Beide Eltern und Großeltern des Studienteilnehmers mussten ebenfalls Kaukasier sein.

Das HapMap Project enthält einen Katalog für die Variationen der menschlichen DNA Sequenz, der von mehreren Forschungsgruppen aus verschiedenen Ländern geführt wird um eine öffentlich zugängliche Informationsquelle für Forscher zu schaffen. Er bietet nun die Möglichkeit an, die Allel- und Genotypfrequenzen der zwei untersuchten SNPs des GRIA1-Gens mit den Durchschnittswerten aus verschiedenen Bevölkerungsgruppen zu vergleichen (Hapmap 2013).

Tabelle 31: Genotyp und Allelfrequenzen für rs 11742573

rs11742573	A	G	AA	AG	GG
vorliegende Studie (n=431)	0.277	0.723	0.079	0.397	0.524
HapMap-CEU: Einwohner aus Utah (USA) mit Vorfahren aus Nord- und Westeuropa (n=120)	0.267	0.733	0.067	0.400	0.533
HapMap-HCB: Han Chinesen aus Beijing (n=90)	0.078	0.922	0.022	0.111	0.867
HapMap-JPT: Japaner aus Tokyo (n=90)	0.056	0.944		0.111	0.889
HapMap-YRI: Yoruba aus Ibadan (Nigeria) (n=120)		1.000			1.000

Genotyp und Allelfrequenzen für rs578772

rs578772	A	G	AA	AG	GG
vorliegende Studie (n=440)	0.250	0.750	0.059	0.382	0.559
HapMap-CEU: Einwohner aus Utah (USA) mit Vorfahren aus Nord- und Westeuropa (n=226)	0.230	0.770	0.044	0.372	0.584
HapMap-HCB: Han Chinesen aus Beijing (n=86)		1.000			1.000
HapMap-JPT: Japaner aus Tokyo (n=90)		1.000			1.000
HapMap-YRI: Yoruba aus Ibadan (Nigeria) (n=226)	0.248	0.752	0.044	0.407	0.549

Im Vergleich der Allel- und Genotypfrequenzen der vorliegenden Studie mit den Stichproben der Chinesen, Japaner und Nigerianer sind deutliche Unterschiede zu erkennen (Tabelle 31). Zieht man jedoch einen Vergleich mit der Verteilung in der kaukasischen Stichprobe der Einwohner aus USA, zeigt sich, dass sich die Allel- und Genotypfrequenzen nur geringfügig von der vorliegenden Stichprobe unterscheiden. Daraus wird deutlich, dass die ethnische Abstammung der Probanden ein wichtiges Einflussmerkmal ist, welche bei der Interpretation von Studienergebnissen überprüft werden muss. In der Studie von Magri et al. waren die Studienteilnehmer italienischer Abstammung und in Leons Studie deutscher Abstammung, sodass sie gut mit den kaukasischen Studienteilnehmern in der vorliegenden Arbeit verglichen werden konnten. Die zwei Studien aus Korea sind nicht mit unserer Studie vergleichbar auf Grund der unterschiedlichen ethnischen Abstammung. Die Ähnlichkeit der Ergebnisse der vorliegenden Studie zum CEU-Kollektiv spricht desweiteren für dessen Validität.

Alter und Geschlecht

Das Alter und das Geschlecht sind beides Faktoren, die einen Einfluss auf das Ergebnis einer Studie haben können. Das Alter betreffend ist es besonders vorteilhaft, darauf zu achten, dass das Durchschnittsalter der Kontrollprobanden nicht unterhalb des typischen Erkrankungsbeginns der Schizophrenie liegt, welches zwischen dem 15. und 35. Lebensjahr ist (Häfner et al., 2003), da sonst eventuell noch ein Ausbruch der Schizophrenie bevorstehen könnte. Dadurch kann der Prozentsatz an falsch zugeordneter Gruppenzugehörigkeit minimiert werden. In der vorliegenden Arbeit, sowie in der Studie von Magri et al. und von Leon et al. lag das Durchschnittsalter der Kontrollprobanden sowie auch der schizophrenen Patienten bei über 35 Jahren. Das Risiko, dass die Schizophrenie bei den

bisher gesunden Kontrollprobanden in einem höheren Lebensalter noch ausbrechen könnte, besteht zwar nach wie vor, jedoch ist das Risiko, eine Auswertung mit falsch-negativen Ergebnissen zu bekommen minimiert.

Auch eine gleichmäßige Aufteilung der Geschlechter ist wünschenswert für aussagekräftige Ergebnisse, dies wurde allerdings in der vorliegenden Arbeit nicht ganz erreicht. Die Daten von 51,5% männlichen und 48,5% weiblichen von insgesamt 301 Kontrollprobanden wurden mit den Daten von 139 schizophrenen Patienten verglichen, wovon 62,6% männlich waren, jedoch nur 37,4% weiblich. Die Studie von Magri et al. bestand aus 140 Schizophreniepatienten, wovon 86 Männer und 54 Frauen waren, sowie 176 Kontrollprobanden mit 116 Männer und 60 Frauen. Leons Studienteilnehmer waren 187 Frauen und 142 Männern mit Schizophrenie und 188 weibliche sowie 135 männliche Kontrollprobanden, womit der Frauenanteil in Leons Studie größer war. Die protektive Wirkung von Östrogen könnte zum Beispiel Einfluss auf die Ergebnisse haben.

Diagnoseverfahren und Einschlusskriterien

Um eine Vergleichbarkeit von verschiedenen Studienergebnissen zu gewährleisten, ist es erforderlich, dass jede Studie eine hohe Objektivität, eine hohe Reliabilität und eine hohe Validität aufweist. In der vorliegenden Arbeit wurde die Reliabilität durch eine enge Diagnosestellung des Patientenkollektivs mittels DSM-IV Kriterien erreicht. Mit Hilfe des strukturierten klinischen Interviews für DSM-IV (SKID) wurden nur die Patienten in die Studie eingeschlossen, die nach den DSM-IV Kriterien an einer Schizophrenie litten.

Die Objektivität dieser Studie wurde dadurch gewährleistet, dass die Kontrollprobanden neben verschiedenen Anamnesebögen noch mehrere Testverfahren durchlaufen mussten (SKID, LEBI, FHAM). So wurden nur psychiatrisch und neurologisch unauffällige Kontrollprobanden in die Studie aufgenommen. Für die Patientenevaluation mussten manche Abschnitte des SKIDs jedoch vom Untersucher rein subjektiv eingeschätzt werden bzw. wurde sich auf vorliegende Arztbriefe und eine wahrheitsgemäß berichtete Krankengeschichte des Patienten verlassen. Hier kann es zu Schwierigkeiten der Objektivität kommen, da unterschiedliche Untersucher jeweils andere Diagnosen stellen könnten.

Auch in der Studie von Magri et al. waren die Einschlusskriterien für schizophrene Patienten eine DSM-IV Diagnose der Schizophrenie, und jegliche andere Komorbidität mit DSM-IV Achse I Störungen führte zum Studienausschluss. Für die Kontrollprobanden war eine Abwesenheit von jeglichen DSM-IV Achse I Störungen während ihres bisherigen Lebens erforderlich, sowie eine negative Familiengeschichte bezüglich psychischer und affektiver Störungen. Des Weiteren wurden alle Probanden einem detaillierten klinischen Interview unterzogen (SKID) (Magri et al., 2006). Zwecks Ein- und Ausschlusskriterien bei der Studie von Leon et al. ist nur bekannt, dass die Patienten mit Hilfe von SKID I diagnostiziert wurden gemäß DSM-IV Kriterien (Leon et al., 2011).

Schizophrenie als multifaktorielle, heterogene Erkrankung

Es kann davon ausgegangen werden, dass eine Kombination von mehreren einwirkenden Suszeptibilitätsgenen und deren Interaktion mit umweltbedingten Risikofaktoren, wie beispielsweise dem Cannabiskonsum, zum Ausbruch einer Schizophrenie führen kann bei einer vererbten Anfälligkeit für die Entwicklung einer Psychose (McDonald und Murray, 2000). Die Heterogenität der Schizophrenie erschwert die Interpretation von positiven wie auch negativen Ergebnissen in Schizophreniestudien, was die inkonsistente Ergebnislage erklärt. Aus diesem Grund ist auch die negative Ergebnislage von Leons Studie als Hinweis auf ein negatives Ergebnis für die Schizophrenie nur in der dort untersuchten Stichprobe zu bewerten, da beispielsweise der Marker rs707176, der sowohl in Leons als auch Magris Studie untersucht wurde, in der Studie von Magri et al., dessen Stichprobe sich beispielsweise durch andere Diagnosekriterien und unterschiedliche Geschlechterverteilung von Leon unterschied, eine positive Assoziation zur Schizophrenie zeigte. Es werden noch weitere Studien mit diesen Markern benötigt, um ein eindeutiges Ergebnis zu erlangen. In Bezug auf die Schizophrenie mangelt es an quantitativ messbaren Phänotypen, weswegen man sich mit den Endophänotypen ein Konzept erhofft, welches fundierte Phänotypen liefert, die dann wiederum Hinweise auf weitere Suszeptibilitätsgene darbieten.

Diagnostik neuropsychologischer Endophänotypen

Zur Diagnostik der neuropsychologischen Endophänotypen verbales und visuelles Gedächtnis wurde in der vorliegenden Arbeit der Wechsler Gedächtnistest in der revidierten Fassung verwendet (WMS-R, Härtig et al., 2000). Dies ist ein geeigneter Test für die Erfassung von verbalen und visuellen Kurzzeit- und Langzeitgedächtnisstörungen sowie Aufmerksamkeitsstörungen. Um den Test so reliabel wie möglich zu gestalten, wurden Stabilitätskoeffizienten für alle Untertests bestimmt, wobei sich ein medianer Reliabilitätskoeffizient von 0,78 ergab. Die Auswertung des WMS-R ist eindeutig mit Hilfe des Auswertungsmanuals. Jedoch lassen sich die beiden Untertests Logisches Gedächtnis und Visuelle Wiedergabe etwas schwieriger auswerten, da die Spanne der Antwortmöglichkeiten sehr groß ist. Die Objektivität des WMS-R ist trotzdem ausreichend, da es hierfür genaue Auswertungsregeln mit typischen Antwortmöglichkeiten gibt. Auch mehrmalige Kontrollen der Durchführung und Auswertung der Tests durch die Studienführung führten zu objektiven Ergebnissen in der vorliegenden Arbeit.

Insgesamt ist der WMS-R ein objektives und genügend reliabel und valides Messinstrument, um kognitive Störungen zu erfassen (WMS-R, Härtig et al., 2000).

5.2 Diskussion der Ergebnisse

Das GRIA1 Gen wurde in dieser Arbeit als Kandidatengen für die Suszeptibilität der Schizophrenie untersucht. Es kodiert für eine von vier ionotropen AMPA Rezeptor Untereinheiten und ist damit Teil der glutamatergen Dysfunktion, einer der Haupthypothesen für die Pathogenese der Schizophrenie. Zudem liegt das GRIA1 Gen auf Chromosom 5q33, einer Region, die von mindestens drei genomweiten Untersuchungen als Suszeptibilitätsort für die Schizophrenie angesprochen wurde (Gurling et al., 2011; Paunio et al., 2011; Sklar et al., 2004). Darüber hinaus befindet sich die GRIA1- Untereinheit vor allem in Hirnregionen, die bei schizophrenen Patienten vom Volumenanteil her reduziert sind (Falkai et al., 2006; Cobia et al., 2012).

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war, zu überprüfen, ob zwischen den zwei Markern (rs11742573, rs578772) des GRIA1- Gens und Schizophrenie, sowie zu neuropsychologischen Endophänotypen, speziell zum visuellen und verbalen Gedächtnis, eine Assoziation besteht.

Bei der statistischen Untersuchung des Markers rs11742573 in Bezug zur Schizophrenie zeigte sich ein tendenzieller Zusammenhang zur Genotypverteilung ($p=0.092$). Beim Vergleich der Frequenz des Genotypen AA mit den Genotypen AG plus GG zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten und Kontrollprobanden, wonach bei Patienten deutlich häufiger der Genotyp AA anzutreffen war ($p=0.046$). Bezüglich der Allelverteilung konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten und Kontrollen festgestellt werden.

Der Marker rs578772 konnte nicht in Verbindung zur Schizophrenie gebracht werden, da keine signifikanten Unterschiede in dieser Stichprobe festgestellt werden konnten.

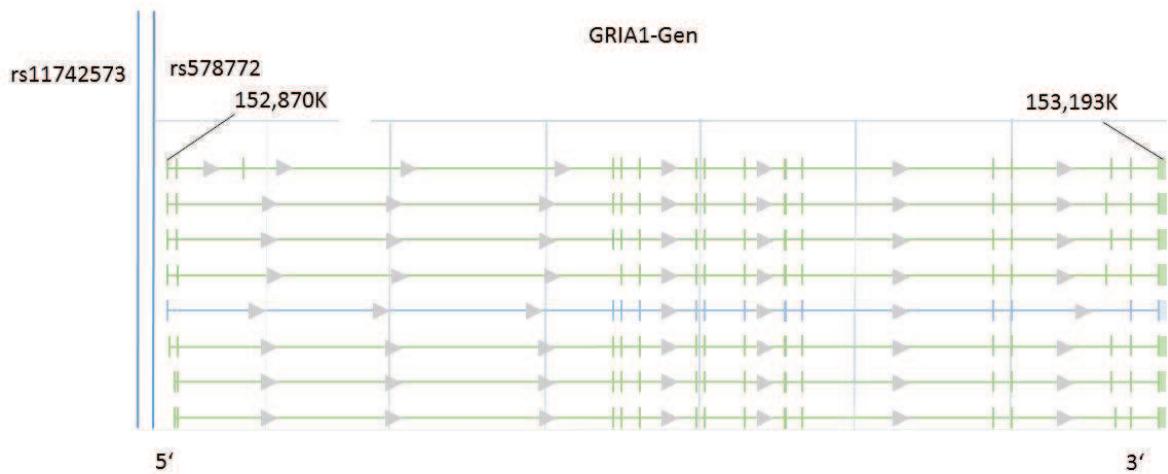


Abbildung 14: Darstellung des GRIA1-Gens mit Intron- und Exonstrukturen sowie Darstellung der in dieser Studie untersuchten SNPs rs11742573 und rs578772 (NCBI, 2013).

Neben dieser Arbeit untersuchten vier weitere Studien das GRIA1-Gen und seine Marker in Bezug zur Schizophrenie.

In einer Fall-Kontroll-Assoziationsstudie wurden bei 316 Studienteilnehmern der italienischen Bevölkerung, darunter 140 nach DSM-IV diagnostizierte schizophrene Patienten und 176 gesunde Kontrollprobanden, 8 Marker des GRIA1 Gens untersucht: rs3792766, rs1422884, rs707176, rs2963944, rs4530817, rs2964018, rs2963998 und der Marker rs10631988, welcher ein polymorphes CAT Tandem Repeat ist (Magri et al., 2006). Es wurde eine signifikante Assoziation des C-Allels in SNP rs707176 ($p=0.009$) und in SNP rs2963944 ($p=0.007$) in Bezug zur Schizophrenie gefunden. Schizophrene Patienten hatten deutlich häufiger das C-Allel an diesen Loci als gesunde Kontrollprobanden. Des Weiteren besaßen Patienten auf diesen Markern auch signifikant häufiger den Genotyp CC und TC im Vergleich zu den gesunden Kontrollprobanden ($p=0.011$ bzw. $p=0.008$). Magri und seine Arbeitskollegen betrachteten das C-Allel als ein Suszeptibilitätsallel für die Schizophrenie.

Bei den untersuchten SNPs war der SNP rs10631988 ein Mikrosatellit Short Tandem Repeat (STR). Es konnte festgestellt werden, dass schizophrene Patienten eine höhere Repräsentation des 9. Wiederholungs- Allel besaßen im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden, und dass die Träger dieses Allels ein 1,9 fach erhöhtes Risiko zeigten, eine Schizophrenie zu entwickeln.

Die LD-Analyse (Linkage Disequilibrium) erbrachte zwei Haplotypblöcke: Block 1: rs1422884-rs10631988-rs707176-rs2963944 und Block 2: rs4530817-rs2964018-rs2963998.

In der Haplotyp-Analyse waren die Haplotypen CCC und C09CC signifikant unter den schizophrenen Patienten erhöht, so dass sie als Risiko-Haplotypen für die Schizophrenie in Betracht gezogen werden sollten. Homozygote CCC Träger zeigten ein erhöhtes Risiko für die Suszeptibilität der Schizophrenie ($p=0.05$), wohingegen homozygote Träger des CTT-Haplotypen ein verringertes Suszeptibilitätsrisiko für die Schizophrenie zeigten ($p=0.01$) und vermehrt bei gesunden Kontrollprobanden zu finden waren. Daraus lässt sich jedoch nur mit Vorsicht ein protektiver Effekt des Haplotypen CTT schließen, da er nur aufgrund der Abwesenheit des CCC Risikohaplotyps anzutreffen war (Magri et al., 2006).

Zusammenfassend zeigten drei (rs707176, rs2963944 und rs10631988) der sieben untersuchten Marker einen signifikanten Zusammenhang mit Schizophrenie. Ein Bezug zu den untersuchten SNPs in dieser Studie liess sich leider nicht feststellen.

In einer zweiten Assoziations-Studie von Leon und seinen Kollegen (2011) wurde speziell das GRIA1 Gen und CLINT1 (Epsin 4) Gen in einer Stichprobe aus 329 deutschstämmigen schizophrenen Patienten und 323 ethnisch passenden Kontrollprobanden untersucht. Als Marker dienten hier solche, die schon in früheren Studien eine Assoziation in der Single-Marker-, oder Haplotyp-Analyse anzeigen. Vom GRIA1 Gen wurden 4 SNPs aus der Studie von Magri et al. (2006) berücksichtigt: rs1422884, rs707176, rs2963944 und der STR rs10631988.

Assoziation zur Schizophrenie konnte bei keinem der beiden Gene festgestellt werden. Weder die Single-Marker- und Haplotyp-Analyse noch der exakte Fisher Test zeigte eine statistische Signifikanz (Leon et al., 2011).

Die dritte und vierte Fall-Kontroll-Studie testete SNPs des GRIA1 Gens in Bezug zur Schizophrenie in der koreanischen Bevölkerung. Die Studie von Kang und seinen Kollegen beinhaltete 218 koreanische schizophrene Patienten sowie 380 gesunde Kontrollprobanden, alle durchschnittlich im Alter von 40 Jahren und nicht verwandt zueinander. Die Patienten wurden einer Reihe von Tests und Interviews unterzogen und erfüllten die DSM-IV Kriterien für Schizophrenie. 5 SNPs des GRIA1-Gens wurden untersucht: rs1428920, rs1552834, rs1422889, rs10035143, und rs2926835. Die Genotyp- und Allelfrequenzen der beiden SNPs rs1428920 und rs2926835 zeigte eine signifikante Assoziation zwischen der Schizophrenie und den Kontrollen (rs1428920: $p=0.008$; rs2926835: $p=0.038$), wobei ein signifikant erhöhtes Risiko für Schizophrenie mit dem A Allel von rs1428920 und rs2926835 des GRIA1-Gens assoziiert war (Kang et al., 2012).

In einer weiteren Fall-Kontrollstudie aus Korea wurden SNPs aus den GRIA1, GRIA2 und GRIA4 Genen untersucht um die Assoziation zur Schizophrenie und zur Antwort auf Antipsychotika festzustellen. Es wurden 221 schizophrene Patienten und 170 gesunde Kontrollprobanden im Alter von 18 bis 65 Jahren eingeschlossen. Die Patienten mussten die

DSM-IV Kriterien erfüllen. Die beiden SNPs rs707176 und rs6875572 des GRIA1 Gens wurden untersucht, es konnte jedoch keine signifikante Assoziation zu Schizophrenie festgestellt werden (Crisafulli et al., 2012).

Letztendlich sind die beiden Studien aus Korea nicht mit der vorliegenden Studie vergleichbar, da in der vorliegenden Studie nur Kaukasier eingeschlossen wurden, und die Genetik zwischen den verschiedenen Abstammungen zu stark differiert.

Die Ergebnisse von Leons Studie widersprechen denen aus der Studie von Magri et al. (2006) und aus der vorliegenden Arbeit. Für die Interpretation dieser Befunde ist jedoch zu beachten, dass es entscheidende Unterschiede im Studiendesign gibt. In der vorliegenden Arbeit sowie auch in der Studie von Magri et al. (2006) wurde nicht nur streng darauf geachtet, dass die Patienten die Diagnosekriterien nach DSM-IV erfüllen, sondern auch, dass sie keine positive Familiengeschichte für Psychosen und affektive Störungen zeigten, worauf in der Studie von Leon et al. (2011) nicht explizit geachtet wurde.

Auch die Anzahl der Studienteilnehmer war sehr unterschiedlich, wobei in der Studie von Leon et al. die Teilnehmerzahl (insgesamt 652) mit 329 Schizophreniepatienten und 323 Kontrollprobanden sehr ausgeglichen war. Dagegen war das Kollektiv von Magri et al. mit (insgesamt 216) 140 Patienten mit Schizophrenie und 176 Kontrollprobanden deutlich kleiner, und auch die Verteilung in der vorliegenden Studie (insgesamt 440) war unterschiedlich, mit 301 gesunden Kontrollprobanden und 139 Patienten.

Von der ethnischen Abstammung her ließen sich die drei Studien gut vergleichen, da alle Studienteilnehmer Kaukasier waren. Auch vom Alter her lagen sie alle im Mittel über 35 Jahren, jedoch unterschieden sie sich in der Geschlechterverteilung, was auch ein Faktor für unterschiedliche Ergebnisse sein könnte. In der Studie von Magri et al. waren von den 140 Schizophreniepatienten 86 Männer und 54 Frauen, bei den Kontrollprobanden 116 Männer und 60 Frauen. Leons Studie bestand aus 187 Frauen und 142 Männern mit Schizophrenie und 188 weibliche sowie 135 männliche Kontrollprobanden, womit der Frauenanteil in Leons Studie größer war. In der vorliegenden Arbeit lag die Geschlechterverteilung bei 146 männlichen und 155 weiblichen Kontrollprobanden und 87 männlichen und 52 weiblichen schizophrenen Patienten. Eine unterschiedliche Geschlechterverteilung kann zur Beeinflussung von Ergebnissen führen, da Östrogen eine protektive Wirkung ausübt.

Obwohl die Ergebnisse der Studie von Leon et al. nicht die signifikante Rolle des GRIA1 Gens in der Schizophrenie unterstützen, kann man, nach der Meinung von Leon et al., deswegen noch nicht das Gen aus den Risikogenen der Schizophrenie ausschließen, da zum einen diese Studie eventuell eine zu geringe Teststärke hatte und die Abdeckung der Marker wahrscheinlich zu gering war, so dass weitere Studien notwendig sind, um die Rolle des GRIA1 Gens in der Schizophrenie zu erforschen (Leon et al., 2011).

Die funktionelle Bedeutung der beiden SNPs rs11742573 und rs578772, die in der vorliegenden Arbeit untersucht wurden, ist derzeit nicht bekannt und wurde bisher nicht in Schizophrenie-Studien untersucht. Deswegen ist es schwierig diese Ergebnisse mit Ergebnissen der beiden Studien zu vergleichen. Da aber in der Studie von Magri et al. (2006) ebenfalls eine signifikante Assoziation zur Schizophrenie aufgezeigt wurden, liegt die Wahrscheinlichkeit nahe, dass mehrere Marker des GRIA1-Gens, auch bislang noch nicht identifizierte, eine Risikosteigerung für die Schizophrenie vermitteln. Für die Überprüfung dieser Hypothese ist eine umfangreiche Sequenzierung des GRIA1-Gens samt umgebender Region an einer großen Stichprobe sowie die Genotypisierung weiterer SNPs erforderlich.

Das GRIA1 Gen wurde neben der vorliegenden Studie und der Studie von Magri et al. (2006) schon in mehreren genomweiten Untersuchungen als Kandidatengen für Suszeptibilität in der Schizophrenie benannt.

In einer genomweiten Kopplungsanalyse von Gurling et al. (2001) erreichte der Marker D5S422 der zytogenetischen Position 5q32-33 einen LOD-Wert von 3.6 und ist damit mit der Schizophrenie gekoppelt. Nahe dieser Position ist auch das GRIA1 Gen positioniert, wonach eine Kopplung mit der Schizophrenie auch hier möglich ist. Auch drei weitere Studien kamen zu dem Ergebnis (Straub et al., 1997b; Beyerley et al., 1999; Paunio et al., 2000).

Paunio et al. (2001) fanden die stärkste Kopplung in einer genomweiten Studie an finnischen Familien im Bereich 5q22-31 mit einem LOD Wert von 3,56. Dieser Bereich liegt nur 4 Mb neben dem GRIA1 Gen.

Sklar fand bei Familien portugiesischer Abstammung, mit Schizophrenie in der Familie, mehrere Kopplungen in den Positionen 5q31.1-q35.1, wobei die stärkste Kopplung der Marker D5S820 (LOD: 3.28) aufzeigte (Sklar et al., 2004).

Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch Lewis et al. (2003) in einer Kopplungs-Meta-Analyse und bezeichneten den Bereich von Chromosom 5q23.2-q34 als den zweitgrößten Rangplatz von 19 getesteten Rängen für einen Suszeptibilitätsort für Schizophrenie, bezogen auf das ganze Genom. Da das GRIA1 Gen mit seinem Genort 5q33.2 in diesem Bereich zu liegen kommt, ist die Folgerung daraus, dass das GRIA1 Gen auch mit hoher Wahrscheinlichkeit ein Suszeptibilitätsgen für die Schizophrenie ist (Lewis et al., 2003).

Mittlerweile konnten auch mehrere GWA Studien das GRIA1 Gen als Suszeptibilitätsgen wiederholt nachweisen (Ayalew et al., 2012; Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2014).

Die Schizophrenie und die bipolare Störung sind die beiden häufigsten Psychosen. Es wird angenommen, dass die gleichen genetischen Risikofaktoren für die Entstehung verschiedener Psychosen prädisponieren. Auf Grund dessen wird das GRIA1 Gen auch als Kandidatengen bei bipolaren Störungen betrachtet und wurde dafür in mehreren Studien untersucht. Eine davon war die von Kerner et al. (2007).

Sie untersuchten 1.134 SNPs aus 23 Familien und fanden fünf SNPs des GRIA1 Gens, die eine Assoziation zur bipolaren Störung aufzeigten: im Intron 1 die Marker rs472792 und rs524610, und im Intron 2 die Marker rs524905 und rs1864205. Die stärkste Signifikanz fand man bei dem Marker rs490922 (Z-Wert=3.3, p=0.001) des ersten Introns, sowie bei einer zweiten Analyse beim SNP rs4385264 (Z-Wert=3.2, p=0.002) des fünften Introns. Der SNP rs707176, der auch schon in der Studie von Magri et al. (2006) als sehr wahrscheinlich in Assoziation zur Schizophrenie gebracht wurde, wurde hier auch als einer von vielen SNPs auf einen Zusammenhang zur bipolaren Störung hin untersucht, jedoch konnte keine signifikante Assoziation gesichert werden. Kerner et al. bemerkten auch, dass, obwohl Assoziations-Signale für mehrere SNPs bei den Familien entdeckt wurden, und das Linkage-Signal hoch war (NPL=5.0), der Nachweis für Assoziation bei den einzelnen SNPs schwach war und nicht nochmals im Datensatz repliziert werden konnte. Hierfür gibt es viele verschiedene Erklärungen, wie zum Beispiel das Vorhandensein einer Suszeptibilitätsvariante in der Kopplungsregion, das Existieren einer Orts-Heterogenität wobei manche der Signale falsch positiv sind, oder eine zu geringe Teststärke in dieser Stichprobe. Obwohl Kerner et al. noch nicht einen definitiven Ort für die Psychose auf einem chromosomalen Abschnitt benennen konnten, deuten alle Hinweise auf das GRIA1 Gen und dessen Umgebung hin, weswegen diese Ergebnisse nochmals in einer Fall-Kontroll-Assoziationsstudie mit ausreichender Teststärke verfolgt werden sollten, um signifikante Assoziationen zwischen dem Phänotyp und genomischen Varianten des GRIA1 Gens zu entdecken, die dann wiederum eine Verbindung zur Schizophrenie aufzeigen könnten (Kerner et al., 2007).

Diese Forderung in Betracht gezogen, untersuchten Jasinska et al. (2009) den Genort 5q33.2 des GRIA1 Gen in Familien lateinamerikanischer Abstammung. Unter 1134 SNPs wies der SNP rs10035961 bei einer Verknüpfung der beiden Stichproben aus Costa Rica und Kolumbien in einer 2 Punkte Kopplungsanalyse den größten LOD-Wert von 4.9 auf. Die Marker rs7721142 und rs1422795 erreichten auch LOD-Werte über 4. Im Verlauf einer follow-up Studie erreichten die Marker rs12523547 und rs267015 (p=0.00004 und 0.00016) in der Kolumbianischen Stichprobe und der SNP rs244960 der Stichprobe aus Costa Rica und auch in der kombinierten Stichprobe (p=0.00032 und 0.00016) hohe Kopplungssignale (Jasinska et al., 2009). Deswegen wird auch diese Studie als ein weiterer Hinweis auf das GRIA1 als Kandidatengen für bipolare Störungen und somit eventuell auch für die Schizophrenie gezählt.

Die Tatsache, dass die Region um das GRIA1-Gen in mehreren Studien als potenzielle Suszeptibilitätsregion für die Schizophrenie identifiziert wurde, und GRIA1 auch als Kandidatengen der bipolaren Störung signifikante Kopplungen aufweist, ist ein weiterer Faktor, der für das GRIA1-Gen als Kandidatengen der Schizophrenie spricht.

Das GRIA1 Gen kodiert für eine Untereinheit des AMPA Rezeptors, einen tetrameren Liganden-gesteuerten Ionenkanal, der an der glutamatergen Neurotransmission beteiligt ist (Goff und Coyle, 2001). Besonders gehäuft sind die AMPA Rezeptoren im Hippokampus, im präfrontalen Kortex und im Thalamus, Regionen die bei schizophrenen Patienten neuroanatomisch an Volumen verkleinert sind (Falkai et al., 2006; Cobia et al., 2012).

Obwohl man ursprünglich von einer Hypofunktion des glutamatergen Systems bzw. einem Mangel an Glutamat- vermittelter exzitatorischer Neurotransmission über NMDA ausging (Olney und Faber, 1995; Moghaddam, 2003), wird heutzutage auch vermehrt dem AMPA Rezeptor Beachtung geschenkt. Denn die Aktivierung des AMPA-Rezeptors und damit auch der Untereinheit GluR1 (GRIA1) spielt eine große Rolle in der NMDA-Rezeptorsignalweiterleitung. Somit könnte eine Mangelfunktion dieser AMPA-Rezeptor-Signalsierung der Grund für eine NMDA-Rezeptor Unterfunktion sein (O'Connor et al., 2007). Außerdem konnte mit Hilfe von NMDA Antagonisten festgestellt werden, dass bei schizophrenen Patienten eine gesteigerte Aktivierung von nicht-NMDA post-synaptischen Rezeptoren, also z.B. AMPA-Rezeptoren, besteht (Olney und Farber, 1995; Moghaddam et al., 1997; Anand et al., 2000).

Bei Patienten mit Schizophrenie fand man eine vermehrte Anzahl der GRIA1 Untereinheit des AMPA Rezeptors in Schicht 2/3 und 5 des dorsolateralen präfrontalen Kortex im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden. Es wurde jedoch keine Anzahlveränderung der anderen Untereinheiten GRIA2-4 sowie der Untereinheiten des NMDA Rezeptors gefunden (O'Connor und Hemby, 2007). Diese Daten stimmen mit der derzeitigen Theorie der Schizophrenie überein, die auf eine Hyperaktivität der glutamatergen Neurotransmission durch erhöhte Aktivität von nicht- NMDA-Rezeptoren hinweist. Die funktionellen Konsequenzen der erhöhten Anzahl der GRIA1- Untereinheit in Schicht 2/3 und 5 des PFC müssen noch genauer untersucht werden. Es wird vermutet, dass eine glutamaterge Dysregulation, wie beispielsweise eine Störung der internen Verschaltung des PFC und der Projektionsverschaltung vorliegt. Da der PFC für die Regulierung des Arbeitsgedächtnis zuständig ist, könnte daraus ein Zusammenhang zu den kognitiven Defiziten im Bereich des Arbeitsgedächtnis bei schizophrenen Patienten gezogen werden, was aber bisher rein spekulativ wäre und noch genauer anhand von weiteren Studien untersucht werden müsste.

Auch eine weitere Studie stellte bei schizophrenen Patienten unter anderem ein hohes Niveau an GRIA1- Untereinheiten im PFC fest. Es wurde die kortikale Entwicklung von

postmortem Gehirnen von 48 gesunden Menschen im Alter von 1 Monat bis 49 Jahren untersucht und genomweite Expressionsprofile des menschlichen PFC erstellt. Die Entwicklung bei gesunden Personen wurde mit der Entwicklung von schizophrenen Patienten verglichen. Viele Suszeptibilitätsgene der Schizophrenie durchlaufen einen altersabhängigen Wandel in ihrer Expression im PFC, und jede Störung in diesen Genen während der Gehirnentwicklung könnte für die Entwicklung einer Schizophrenie prädisponierend sein. Normalerweise sind GRIA1 Untereinheiten in hoher Anzahl bei Geburt vorhanden, fallen dann rapide ab bis zum 5. Lebensjahr, um sich dann im Erwachsenenalter wieder zu stabilisieren. Patienten mit Schizophrenie scheinen ihr Leben lang ein hohes Level an GRIA1- Untereinheiten zu haben (Choi et al., 2009). Diese Ergebnisse lassen folgern, dass Suszeptibilitätsgene der Schizophrenie einem dynamischen Wandel in ihrem Vorkommen im PFC unterliegen, besonders während der ersten Entwicklungsjahre. Folglich führen Beeinträchtigungen in dieser Zeit zu einem höheren Risiko eine gestörte Hirnfunktion zu entwickeln, welche zu einem Ausbruch der Schizophrenie führen könnte.

Weitere Hirnbereiche wie der Thalamus, Hypothalamus und Hippokampus sind bei der Schizophrenie verändert und könnten in der Entstehung der Krankheit eine Rolle spielen. Im Vergleich zum PFC war bei genaueren Untersuchungen des Thalamus nur eine geringe glutamaterge Aktivität anzutreffen und die GRIA1 Untereinheiten nur gering vertreten (Ibrahim et al., 2000).

Einige Studien konnten ein verminderteres Level von GRIA1- Untereinheiten in hippocampalen Strukturen feststellen (Reynolds et al., 1990; Harrison et al., 1991; Eastwood et al., 1997), andere fanden jedoch keine Unterschiede zwischen schizophrenen Patienten und Kontrollprobanden (Breese et al., 1995; Gao et al., 2000; Beneyto et al., 2007).

Warum es zu diesen verschiedenen Ergebnissen gekommen ist, ist nicht klar. Es zeigt jedoch, dass eine Instabilität im Hippokampus herrscht, welche nochmals genauer anhand von weiteren Studien untersuchen werden sollte.

Die GRIA1- Untereinheiten sind zu einem großen Teil in den CA1 Neuronen des Hippokampus exprimiert (Shi et al., 1999) und spielen dort eine wichtige Rolle in der Langzeitpotenzierung und Langzeitdepression und sind somit wichtig für das Lernen und Abspeichern bzw. Löschen von Informationen. Die Phosphorylierung von GRIA1 ist assoziiert mit LTP und LTD und somit beteiligt an der synaptischen Plastizität des Gehirns (Lee et al., 2000).

In Maus-Studien konnte aufgezeigt werden, dass die Phosphorylierung an S831 und S845 von GRIA1 für die synaptische Plastizität im zentralen Nervensystem notwendig ist. Mäuse die keine Phosphorylierung an S831 und S845 aufwiesen, zeigten Gedächtnisdefizite, besonders im Bereich des räumlichen Gedächtnis beim Speichern der Informationen (Lee et al., 2003). In einer weiteren Studie wurde festgestellt, dass knockout- Mäusen, die keine GRIA1- Untereinheit besaßen, ein Teil des Kurzzeitgedächtnisses für räumliche

Informationen fehlte. Sie wiesen jedoch ein verbessertes räumliches Langzeitgedächtnis auf trotz Defiziten in der synaptischen Plastizität des Hippokampus (Sanderson et al., 2010).

Das Fehlen der GRIA1-Untereinheit vor allem im Hippokampus und Vorderhirn, führt in Mausstudien nachgewiesen zu Beeinträchtigungen im Arbeitsgedächtnis (Freudenheim et al., 2013).

Wenn jetzt davon auszugehen ist, dass die Halluzinationen und Delusionen der Schizophrenie eine Gestaltung von unangemessenen Assoziationen zwischen Stimuli widerspiegelt, etwas, das normalerweise nicht in gesunden Personen vorkommt (Frith, 1996; Kapur, 2003), dann könnte das verbesserte räumliche Langzeitgedächtnis bei den knockout Mäusen als eine unangemessene Assoziation in Betracht gezogen werden, die bei Wild-Typ-Mäusen nicht vorkommt. Diese Unfähigkeit, das Aufmerksamkeitsausmaß an Stimuli zu reduzieren, welche aus den Defiziten der synaptischen Plastizität des Hippokampus resultiert, könnte zu der Entstehung dieser unangemessenen Assoziationen führen, was wiederum ernsthafte Konsequenzen für die Wahrnehmung des Patienten auf seine Umwelt haben könnte (Sanderson et al., 2010).

Gedächtnisdefizite bei Mäusen können nicht mit solchen beim Menschen gleichgesetzt werden. Es ist jedoch auffallend, dass kognitiven Defizite in ähnlichen Bereichen bei schizophrenen Patienten in dieser Arbeit teilweise bestätigt werden konnten, wobei neben der Assoziation der GRIA1-Polymorphismen mit Schizophrenie auch eine Assoziation dieser Marker mit Endophänotypen, speziell dem verbalen und visuellen Gedächtnis, identifiziert wurden.

Es wurde eine signifikante Assoziation des A-Allels in SNP rs11742573 mit einer besseren Leistung in einer Gedächtnisaufgabe des visuellen Gedächtnisses festgestellt, hier wiesen A-Allel-Träger bzw. AA-Genotypen deutlich bessere Leistungen auf als G-Allel-Träger (verzögerte Wiedergabe des WMS-R, $p=0.037$), sowie eine tendenzielle Assoziation des G-Allels in SNP rs11742573 mit einer besseren Leistung in einer Gedächtnisaufgabe des verbalen Gedächtnisses (verzögerte Wiedergabe des WMS-R, $p=0.064$).

Bei der Untersuchung der Genotypverteilung in SNP rs11742573 und den verschiedenen Indizes des WMS-R konnte kein Zusammenhang festgestellt werden, allerdings war eine tendenziell signifikante Assoziation feststellbar bei dem Vergleich von Genotyp AA zu Genotyp AG+GG, wobei die Gruppe AA in der verzögerten Wiedergabe des visuellen Gedächtnis besser abschnitt als der Genotypen AG+GG ($p=0.064$).

Bei dem Vergleich von Genotyp AA+AG zu GG erbrachten AA+AG tendenziell signifikant bessere Leistungen in einer Gedächtnisaufgabe des visuellen Gedächtnis ($p=0.064$).

Bei dem zweiten SNP, rs578772, der untersucht wurde, zeigte sich eine tendenzielle Assoziation des G-Allels mit einer besseren Leistung in der unmittelbaren Wiedergabe des visuellen Gedächtnis des WMS-R ($p=0.099$).

Im Genotypenvergleich des SNP rs578772 fand man eine signifikante Assoziation zwischen dem Genotyp AG und einer besseren Leistung in der verzögerten Wiedergabe des verbalen Gedächtnis ($p=0.003$).

Beim Vergleich der Genotypen AG+AA zu GG waren AG+AA mit einer besseren Leistung in der verzögerten Wiedergabe im verbalen Gedächtnis signifikant assoziiert ($p=0.013$).

Neben den Ergebnissen der hier dargestellten Studie gibt es weitere Hinweise auf die Beteiligung des GRIA1-Gens zu bestimmten Endophänotypen. So ist beispielsweise ein Zusammenhang erkennbar zwischen der unterschiedlichen GRIA1- Untereinheiten Expression im präfrontalen Kortex und Hippokampus, sowie die deutlich verringerten neuroanatomischen Volumina der beiden Hirnregionen (Zobel und Maier, 2004; Eichenbaum 2007; Ranganath und Blumenfeld, 2007), und die in dieser Studie nachgewiesenen schlechteren kognitiven Fähigkeiten im visuellen und verbalen Gedächtnis bei schizophrenen Patienten.

Denn der Hippokampus und der Temporallappen sind vor allem am Einspeichern und Wideraufrufen von episodischen Informationen beteiligt (Squire und Zola, 1996), weswegen eine Volumenreduktion in diesen Bereichen zu Defiziten in deklarativen Gedächtnisprozessen führt, so auch wahrscheinlich zu Defiziten in visuellen und verbalen Gedächtnisprozessen. Ein Grund für weitere Studien in diesem Bereich ist die Erkenntnis, dass verbale Gedächtnisdefizite zu den konsistentesten Befunden bei Schizophreniepatienten zählen (Cirillo und Seidmann, 2003).

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die meisten der bisher durchgeführten Studien bzw. Erkenntnisse, inklusive der vorliegenden Studie, den Verdacht bestätigen, dass ein Zusammenhang zwischen dem GRIA1- Gen und der Schizophrenie sowie dem Endophänotyp verbales und visuelles Gedächtnis existiert. Gründe für die inkonsistente Ergebnislage liefern eventuell auch die unterschiedlichen Methoden der Untersuchungen.

5.3 Ausblick

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit lassen einen Zusammenhang zwischen dem GRIA1-Gen sowohl mit der Schizophrenie als auch mit den neuropsychologischen Endophänotypen verbales und visuelles Gedächtnis vermuten. Da Polymorphismen des GRIA1-Gens bisher jedoch nur in vier Studien auf Schizophrenie hin untersucht wurden, mit einer inkonsistenten Ergebnislage, braucht es noch weitere Studien zu Genassoziationen, um das GRIA1-Gen als Kandidatengen für Schizophrenie bezeichnen zu können.

Zusätzlich sollte man in Zukunft ein größeres Augenmerk auf Endophänotypen-Studien richten, da trotz jahrelanger Forschung bisher nur eine begrenzte Anzahl von Suszeptibilitätsgenen wiederholt aufgezeigt werden konnte. Das Endophänotypen-Konzept bietet die Möglichkeit einfacher genetische Risikofaktoren zu identifizieren und damit potentielle Suszeptibilitätsgene für die Schizophrenie aufzudecken. Diese neurobiologischen Korrelate lassen sich beispielsweise mit Hilfe von funktioneller Magnet-Resonanz-Tomographie (fMRT), Einzel-Photonen-Emissions-Computertomographie (SPECT) und der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) gut analysieren. Bestenfalls bietet das Konzept der Endophänotypen in Zukunft den Ausgangspunkt für die Entwicklung einer neuen medikamentösen Behandlung der Schizophrenie.

In der vorliegenden Arbeit wurden die zwei Polymorphismen des GRIA1-Gens auf eine mögliche Assoziation zu den neuropsychologischen Endophänotypen verbales und visuelles Gedächtnis hin untersucht. Beide Marker zeigten einen Zusammenhang zum verbalen und visuellen Gedächtnis, jedoch muss dieses Ergebnis noch in weiteren Studien repliziert werden bevor von einem endgültigen Ergebnis gesprochen werden kann.

Die Polymorphismen des GRIA1-Gens betreffend wäre es von großem Interesse zu erfahren, ob noch weitere existieren, die ebenfalls mit Schizophrenie und neuropsychologischen Endophänotypen assoziiert sind. Bisher wurde nur ein kleiner Teil des 325 Basenpaar-großen Gens untersucht, weswegen eine ausführliche Untersuchung des GRIA1-Gens in Bezug zur Schizophrenie und Endophänotypen erfolgen sollte. Es gibt bisher noch keine Studien, die den Zusammenhang zwischen GRIA1 Polymorphismen und verbalen und visuellen Endophänotypen untersucht haben. Da aber bekannt ist, dass bei den verbalen und visuellen Gedächtnisvorgängen vor allem der Temporallappen bzw. der Hippokampus und der präfrontale Kortex beteiligt sind und diese in der Schizophrenie verändert sind, beziehungsweise auch eine von den Normen abweichende GRIA1-Rezeptoraktivität vorgefunden wurde, lässt sich ein möglicher Zusammenhang vermuten. Dieses müsste aber noch anhand von Studien genauer untersucht werden.

Abschließend lässt sich die Schizophrenie als komplexer Zusammenhang aus Genotyp und Phänotyp beschreiben, bei dem noch vieles ungeklärt ist und von dem man sich dank molekulargenetischer Erkenntnisse schon ein ungefähres Bild machen konnte, welches es gilt zu verschärfen. Laut Pat McCaffrey (2010) sind Gene die ersten Anhaltspunkte für die Entstehung dieser Krankheit. Sie sind die erste Spur die uns zu dem biologischen Mechanismus der Erkrankung bringen.

Sollten sich in der Zukunft genetische Ursachen der Schizophrenie sichern lassen, wird sich die Frage stellen, ob es möglich wird, Einfluss darauf zu nehmen, um den Ausbruch der Erkrankung zu verhindern.

6 Abkürzungen, Fachbegriffe, Einheiten

Abkürzung	Erklärung
AV	abhängige Variable
CNV	Copy Number Variation
DLPFC	dorsolateraler präfrontaler Kortex
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (fourth edition) der American Psychiatric Association (APA)
EDTA	Ethyldiamintetraessigsäure
fMRI	funktionelle Magnetresonanztomographie
FHAM	family history module test
GABA	Gamma-Amino-Buttersäure
GLUR1	Glutamatrezeptor 1
GRIA 1	ionotrope Glutamat-Rezeptor, AMPA 1
gDNA	genomische Desoxyribonukleinsäure
GAS	Global Assessment Scale
GWA	Genomweite Assoziationsstudie
HAWIE-R	Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991
HCI	Salzsäure
HWE	Hardy-Weinberg-Equilibrium
ICD 10	International Classification of Diseases (Tenth Edition), Klassifikationssystem für Krankheiten der Weltgesundheitsorganisation (WHO)
IQ	Intelligenzquotient
LEBI	Leipziger Ereignis- und Belastungsinventar
LD	Linkage Disequilibrium; Kopplungsungleichgewicht
LOD	Logarithm oft he odds/ logarithmic odds ratio
LSD	Lysergsäurediethylamid
MALDI-TOF MS	Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time-Of- Flight Massenspektrometer
MANOVA	Multivariate Analyse der Varianz
Mb	Megabase(n)
mbar	Millibar
ml	Milliliter
mM	Millimol
MMST	Mini-Mental-Status-Test
NCBI	National Center for Biotechnology

	Information
ng	Nanogramm
NIMH	the National Institute of Mental Health
nM	Nanomol
nN	Nanometer
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NPL	nonparametric linkage
ns	Nanosekunde
NVLT	Nonverbaler Lerntest
PCP	Phencyclidin
PCR	Polymerasekettenreaktion
PFC	Präfrontaler Kortex
pH	Maß für den sauren oder basischen Charakter einer wässrigen Lösung
PPI	Präpulsinhibition
RNA	Ribonukleinsäure
rpm	Umdrehung pro Minute
RWT	Regensburger Wortflüssigkeitstest
SAP	Shrimp Alkaline Phosphatase
SKID I	Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV Achse I
SKID II	Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV Achse II
SNP	Single-Nucleotid-Polymorphism
TE	Tris-Ethylendiamintetraacetat Puffer
Tris	Tris(hydroxymethyl)-aminomethan, Trometamol
TMT	Trail Making Test
U	Unit, Einheit der Enzymaktivität
UV	Unabhängige Variable
VLMT	Verbal Learning and Memory Task; Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest
VLT	Verbaler Lerntest
WCST	Wisconsin Card Sorting Test
WMS-R	Wechsler Memory Scale, Revised
WST	Wortschatztest
ZVT	Zahlen-Verbindungs-Test
µM	Mikromol
µl	Mikroliter
µs	Mikrosekunden

7 Literaturverzeichnis

Abi-Dargham A, Gil R, Krystal J, Baldwin RM, Seibyl JP, Bowers M, van Dyck CH, Charney DS, Innis RB, Laruelle M. „Increased striatal dopamine transmission in schizophrenia: confirmation in a second cohort“. The American Journal of Psychiatry 155, Nr. 6 (1998): 761-767.

Abi-Dargham A, Mawlawi O, Lombardo I, Gil R, Martinez D, Huang Y, Hwang DR, Keilp J, Kochan L, Van Heertum R, Gorman JM, Laruelle M. „Prefrontal dopamine D1 receptors and working memory in schizophrenia“. The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience 22, Nr. 9 (2002): 3708-3719.

Achim AM, Lepage M. „Episodic memory-related activation in schizophrenia: meta-analysis“. The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science 187 (2005): 500-509.

Adler CM, Malhotra AK, Elman I, Goldberg T, Egan M, Pickar D, Breier A. „Comparison of ketamine-induced thought disorder in healthy volunteers and thought disorder in schizophrenia.“ The American Journal of Psychiatry 156, Nr. 10 (1999): 1646-1649.

Aggleton JP, Brown MW. „Episodic memory, amnesia, and the hippocampal-anterior thalamic axis.“ The Behavioral and Brain Sciences 22, Nr. 3 (1999): 425-489.

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

Allardyce J, Boydell J. „Review: the wider social environment and schizophrenia.“ Schizophrenia Bulletin 32, Nr. 4 (2006): 592-598.

Allen AJ, Griss ME, Folley BS, Hawkins KA, Pearlson GD. „Endophenotypes in schizophrenia: A selective review.“ Schizophrenia Research 109, Nr. 1-3 (2009): 24-37

van Amelsvoort T, Henry J, Morris R, Owen M, Linszen D, Murphy K, Murphy D. „Cognitive deficits associated with schizophrenia in velo-cardio-facial syndrome.“ Schizophrenia Research 70, Nr. 2-3 (2004): 223-232.

American Psychiatric Association, 2000. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition. American Psychiatric Association, Washington D.C. Text Revision (DSM-IV-TR).

Anand A, Charney DS, Oren DA, Berman RM, Hu XS, Cappiello A, Krystal JH. „Attenuation of the neuropsychiatric effects of ketamine with lamotrigine: support for hyperglutamatergic effects of N-methyl-D-aspartate receptor antagonists“. Archives of General Psychiatry 57, Nr. 3 (2000): 270-276.

Andreasen NC, Olsen S. „Negative v positive schizophrenia. Definition and validation.” Archives of General Psychiatry 39, Nr. 7 (1982): 789-794.

Antonova E, Sharma T, Morris R, Kumari V. „The relationship between brain structure and neurocognition in schizophrenia: a selective review.” Schizophrenia Research 70, Nr. 2-3 (2004): 117-145.

Arcos-Burgos M, Castellanos FX, Pineda D, Lopera F, Palacio JD, Palacio LG, Rapoport JL, Berg K, Bailey-Wilson JE, Muenke M. „Attention-deficit/hyperactivity disorder in a population isolate: linkage to loci at 4q13.2, 5q33.3, 11q22, and 17p11.” American Journal of Human Genetics 75, Nr. 6 (2004): 998-1014.

Arnone D, McIntosh AM, Tan GMY, Ebmeier KP. „Meta-analysis of magnetic resonance imaging studies of the corpus callosum in schizophrenia.” Schizophrenia Research 101, Nr. 1-3 (2008): 124-132.

Aschenbrenner S, Tucha O, Lange KW (2000) Regensburger Wortflüssigkeitstest. Göttingen: Hogrefe

Ayalew M, Le-Niculescu H, Levey DF, Jain N, Changala B, Patel SD, Winiger E, Breier A, Shekhar A, Amdur R, Koller D, Nurnberger JI, Corvin A, Geyer M, Tsuang MT, Salomon D, Schork NJ, Fanous AH, O'Donovan MC, Niculescu AB. “Convergent functional genomics of schizophrenia: from comprehensive understanding to genetic risk prediction.” Mol Psychiatry. (2012);17:887–905.

Baddeley AD, Hitch GJ. „Working memory.” In G. Bower (Ed.), The psychology of learning and motivation (1974): 47-90. New York: Academic Press

Baddeley A. „The episodic buffer: a new component of working memory?” Trends in Cognitive Sciences, 4 (2000): 417-423.

Badner JA, Gershon ES. „Meta-analysis of whole-genome linkage scans of bipolar disorder and schizophrenia.” Molecular Psychiatry 7, Nr. 4 (2002): 405-411.

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

Barnes TR, Mutsatsa SH, Hutton SB, Watt HC, Joyce EM. „Comorbid substance use and age at onset of schizophrenia.” The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science 188 (2006): 237-242.

Baron M. „Genetics of schizophrenia: I. Familial patterns and mode of inheritance”. Biological Psychiatry 21, Nr. 11 (1986): 1051-1066.

Bartos M, Vida I, Jonas P. „Synaptic mechanisms of synchronized gamma oscillations in inhibitory interneuron networks.” *Nature Reviews Neuroscience* 8, Nr. 1 (2007): 45-56.

Bateson G, Jackson D, Haley J, Weakland JH. „Towards a theory of schizophrenia.” *Behavioral Brain Science* 1, (1956): 251-264.

Beneyto M, Meador-Woodruff JH. „Expression of transcripts encoding AMPA receptor subunits and associated postsynaptic proteins in the macaque brain.” *The Journal of Comparative Neurology* 468, Nr. 4 (2004): 530-554.

Beneyto M, Kristiansen LV, Oni-Orisan A, McCullumsmith RE, Meador-Woodruff JH. „Abnormal Glutamate Receptor Expression in the Medial Temporal Lobe in Schizophrenia and Mood Disorders.” *Neuropsychopharmacology* 32, Nr. 9 (2007): 1888-1902.

Bhugra D. „Migration and mental health.” *Acta Psychiatrica Scandinavica* 109, Nr. 4 (2004): 243-258.

Bilder RM, Lipschutz-Broch L, Reiter G, Geisler SH, Mayerhoff DI, Lieberman JA. „Intellectual deficits in first-episode schizophrenia: evidence for progressive deterioration”. *Schizophrenia Bulletin* 18, Nr. 3 (1992): 437-448.

www.biosicherheit.de

Blackstone C, Murphy TH, Moss SJ, Baraban JM, Huganir RL. „Cyclic AMP and synaptic activity-dependent phosphorylation of AMPA-preferring glutamate receptors.” *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 14, Nr. 12 (1994): 7585-7593.

Blackwood DH, Fordyce A, Walker MT, St Clair DM, Porteous DJ, Muir WJ. „Schizophrenia and affective disorders--cosegregation with a translocation at chromosome 1q42 that directly disrupts brain-expressed genes: clinical and P300 findings in a family.” *American Journal of Human Genetics* 69, Nr. 2 (2001): 428-433.

Bleuler E. (1911) *Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien*. In Aschaffenburg G (ed) *Handbuch der Psychiatrie*. Leipzig: Franz Deuticke.

Blum BP, Mann JJ. „The GABAergic system in schizophrenia.” *The International Journal of Neuropsychopharmacology / Official Scientific Journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)* 5, Nr. 2 (2002): 159-179.

Bouchard TJ Jr. „Genetic and environmental influences on adult intelligence and special mental abilities.” *Human Biology* 70, Nr. 2 (1998): 257-279.

Bourque F, Ven E van der, Fusar-Poli P, Malla A. "Immigration, social environment and onset of psychotic disorders." *Curr Pharm Des.* (2012); 18(4):518-26.

Boyer P, Phillips JL, Rousseau FL, Ilivitsky S. „Hippocampal abnormalities and memory deficits: new evidence of a strong pathophysiological link in schizophrenia.” *Brain Research Reviews* 54, Nr. 1 (2007): 92-112.

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

Brébion G, Bressan RA, Amador X, Malaspina D, Gorman JM. „Medications and verbal memory impairment in schizophrenia: the role of anticholinergic drugs.” *Psychological Medicine* 34, Nr. 2 (2004): 369-374.

Breese CR, Freedman R, Leonard SS. „Glutamate receptor subtype expression in human postmortem brain tissue from schizophrenics and alcohol abusers.” *Brain Research* 674, Nr. 1 (1995): 82-90.

Brickenkamp R. (2002) Test d2 Aufmerksamkeits-Belastungs-Test. Hogrefe: Göttingen

Brown AS. „Exposure to prenatal infection and risk of schizophrenia.” *Front Psychiatry* (2011) Nov 23;2:63.

Brown AS and Derkits EJ. (2010). “Prenatal infection and schizophrenia: a review of epidemiologic and translational studies.” *Am. J. Psychiatry* 167, 261–280.

Brown AS, Susser ES. „In utero infection and adult schizophrenia.” *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews* 8, Nr. 1 (2002): 51-57.

Brzustowicz LM, Hodgkinson KA, Chow EW, Honer WG, Bassett AS. „Location of a major susceptibility locus for familial schizophrenia on chromosome 1q21-q22.” *Science (New York, N.Y.)* 288, Nr. 5466 (2000): 678-682.

Byerley W, Tiobech J, Blakis A, Zou J, Zhao M, Hoff M, Bennett P, Otto C, Myles-Worsley M, „Evidence for a chromosome 5q31 schizophrenia in a large multiplex kindred from Palau, Micronesia.” *Mol Psychiatry* Nr. 4 (1999): 4.

Byrne M, Agerbo E, Ewald H, Eaton WW, Mortensen PB. „Parental age and risk of schizophrenia: a case-control study.” *Archives of General Psychiatry* 60, Nr. 7 (2003): 673-678.

Byrne M, Agerbo E, Bennedsen B, Eaton WW, Mortensen PB. „Obstetric conditions and risk of first admission with schizophrenia: a Danish national register based study.”

Schizophrenia Research 97, Nr. 1-3 (2007): 51-59.

Callicott JH, Egan MF, Mattay VS, Bertolino A, Bone AD, Verchinski B, Weinberger DR. „Abnormal fMRI response of the dorsolateral prefrontal cortex in cognitively intact siblings of patients with schizophrenia.” The American Journal of Psychiatry 160, Nr. 4 (2003): 709-719.

Campbell T, Osipova D, Kähkönen S. „Finland’s galapagos: Founder effect, drift, and isolation in the inheritance of susceptibility alleles.” Behavioral Brain Science 29 (2006): 409–410

Cannon TD, Zorrilla LE, Shtasel D, Gur RE, Gur RC, Marco EJ, Moberg , Price RA. „Neuropsychological functioning in siblings discordant for schizophrenia and healthy volunteers”. Archives of General Psychiatry 51, Nr. 8 (1994): 651-661.

Cannon TD, Kaprio J, Lönnqvist J, Huttunen M, Koskenvuo M. „The genetic epidemiology of schizophrenia in a Finnish twin cohort. A population-based modeling study.” Archives of General Psychiatry 55, Nr. 1 (1998): 67-74.

Cannon TD, van Erp TG, Huttunen M, Lönnqvist J, Salonen O, Valanne L, Poutanen VP, Standertskjöld-Nordenstam CG, Gur RE, Yan M. „Regional gray matter, white matter, and cerebrospinal fluid distributions in schizophrenic patients, their siblings, and controls.” Archives of General Psychiatry 55, Nr. 12 (1998): 1084-1091.

Cannon M, Jones PB, Murray RM. „Obstetrical complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review.”The American Journal of Psychiatry 159, Nr. 7 (2002b): 1080-1092.

Cannon M, Caspi A, Moffitt TE, Harrington HL, Taylor A, Murray RM, Poulton R. „Evidence for early-childhood, pan-developmental impairment specific to schizopreniform disorder: results from a longitudinal birth cohort.” Archives of General Psychiatry 59, Nr. 5 (2002a): 449-456.

Cannon TD. „The inheritance of intermediate phenotypes for schizophrenia”, Current Opinion in Psychiatry 18, Nr. 2 (2005): 135-140.

Cardno AG, Marshall EJ, Coid B, Macdonald AM, Ribchester TR, Davies NJ, Venturi P, Jones LA, Lewis SW, Sham PC, Gottesman II, Farmer AE, McGuffin P, Reveley AM, Murray RM. „Heritability estimates for psychotic disorders: the Maudsley twin psychosis series”. Archives of General Psychiatry 56, Nr. 2 (1999): 162-168.

Chan RCK, Chen EYH, Law CW. „Specific executive dysfunction in patients with first-episode medication-naïve schizophrenia.” Schizophrenia Research 82, Nr. 1 (2006): 51-64.

Chan RCK, Gottesman II. „Neurological soft signs as candidate endophenotypes for schizophrenia: A shooting star or a Northern star? “ Neuroscience & Biobehavioral Reviews 32, Nr. 5 (2008): 957-971.

Chen WJ, Faraone SV. „Sustained attention deficits as markers of genetic susceptibility to schizophrenia.” American Journal of Medical Genetics 97, Nr. 1 (2000): 52-57.

Chen J, Lipska BK, Weinberger DR. „Genetic mouse models of schizophrenia: from hypothesis-based to susceptibility gene-based models.” Biological Psychiatry 59, Nr. 12 (2006): 1180-1188.

Chen S-H, Pei D, Yang W, Cheng C, Jeha S, Cox NJ, Evans WE, Pui C-H, Relling MV. „Genetic variations in GRIA1 on chromosome 5q33 related to asparaginase hypersensitivity.” Clinical Pharmacology and Therapeutics 88, Nr. 2 (2010): 191-196.

Cheng JYW, Ko JSN, Chen RYL, Ng EML. „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, Nr. 1-3 (2008): 71-76.

Choi KH, Zepp ME, Higgs BW, Weickert CS, Webster MJ. „Expression profiles of schizophrenia susceptibility genes during human prefrontal cortical development”. Journal of Psychiatry & Neuroscience: JPN 34, Nr. 6 (2009): 450-458.

Chubb JE, Bradshaw NJ, Soares DC, Porteous DJ, Millar JK. „The DISC locus in psychiatric illness.” Molecular Psychiatry 13, Nr. 1 (2008): 36-64.

Cirillo MA, Seidman LJ. „Verbal declarative memory dysfunction in schizophrenia: from clinical assessment to genetics and brain mechanisms.” Neuropsychology Review 13, Nr. 2 (2003): 43-77.

Cobia DJ, Smith MJ, Wang L, Csernansky JG. „Longitudinal progression of frontal and temporal lobe changes in schizophrenia.” Schizophr Res. (2012);139(1-3):1-6.

Cohen BD, Rosenbaum G, Luby ED, Gottlieb JS. „Comparison of phencyclidine hydrochloride (Sernyl) with other drugs. Simulation of schizophrenic performance with phencyclidine hydrochloride (Sernyl), lysergic acid diethylamide (LSD-25), and amobarbital (Amytal) sodium; II. Symbolic and sequential thinking.” Archives of General Psychiatry 6 (1962): 395-401.

Conrad DF, Pinto D, Redon R, Feuk L, Gokcumen O, Zhang Y, Aerts J, Andrews TD, Barnes C, Campbell P, Fitzgerald T, Hu M, Ihm CH, Kristiansson K, Macarthur DG, Macdonald JR, Onyiah I, Pang AW, Robson S, Stirrups K, Valsesia A, Walter K, Wei J; Wellcome Trust Case Control Consortium, Tyler-Smith C, Carter NP, Lee C, Scherer SW, Hurles ME. „Origins and functional impact of copy number variation in the human genome.” Nature 464, Nr. 7289 (2010): 704-712.

Conti F, Barbaresi P, Melone M, Ducati A. „Neuronal and glial localization of NR1 and NR2A/B subunits of the NMDA receptor in the human cerebral cortex.” Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991) 9, Nr. 2 (1999): 110-120.

Conti F, Minelli A, Molnar M, Brecha NC. „Cellular localization and laminar distribution of NMDAR1 mRNA in the rat cerebral cortex.” *The Journal of Comparative Neurology* 343, Nr. 4 (1994): 554-565.

Coppola R. (1999) Working Memory Test V1.06.1. Clinical Brain Disorder Branch, NIMH, Bethesda

Cornblatt B, Obuchowski M, Roberts S, Pollack S, Erlenmeyer-Kimling L. „Cognitive and behavioral precursors of schizophrenia.” *Development and Psychopathology* 11, Nr. 3 (1999): 487-508.

Cornblatt BA, Malhotra AK. „Impaired attention as an endophenotype for molecular genetic studies of schizophrenia”. *American Journal of Medical Genetics* 105, Nr. 1 (2001): 11-15.

Coyle JT. „Glutamate and schizophrenia: beyond the dopamine hypothesis.” *Cellular and Molecular Neurobiology* 26, Nr. 4-6 (2006): 365-384.

Craddock, Nick, und Michael J Owen. „Rethinking psychosis: the disadvantages of a dichotomous classification now outweigh the advantages”. *World Psychiatry: Official Journal of the World Psychiatric Association (WPA)* 6, Nr. 2 (Juni 2007): 84-91.

Craddock, N, M C O’Donovan, und M J Owen. „Genome-wide association studies in psychiatry: lessons from early studies of non-psychiatric and psychiatric phenotypes”. *Molecular Psychiatry* 13, Nr. 7 (2008): 649-653.

Craddock N, O’Donovan MC, Owen MJ. „Psychosis genetics: modeling the relationship between schizophrenia, bipolar disorder, and mixed (or ‚schizoaffective‘) psychoses.” *Schizophrenia Bulletin* 35, Nr. 3 (2009): 482-490.

Crespo-Facorro B, Roiz-Santiánez R, Pérez-Iglesias R, Tordesillas-Gutiérrez D, Mata I, Rodríguez-Sánchez JM, de Lucas EM, Vazquez-Barquero JL. „Specific brain structural abnormalities in first-episode schizophrenia.: A comparative study with patients with schizophreniaform disorder, non-schizophrenic non-affective psychoses and healthy volunteers.” *Schizophrenia Research* 115, Nr. 2-3 (2009): 191-201.

Crisafulli C, Chiesa A, De Ronchi D, Han C, Lee SJ, Park MH, Patkar AA, Pae CU, Serretti A. “Influence of GRIA1, GRIA2 and GRIA4 polymorphisms on diagnosis and response to antipsychotic treatment in patients with schizophrenia.” *Neurosci Lett.* (2012); 506(1):170-4.

Danion JM, Rizzo L, Bruant A. „Functional mechanisms underlying impaired recognition memory and conscious awareness in patients with schizophrenia.” *Archives of General Psychiatry* 56, Nr. 7 (1999): 639-644.

Davies G, Welham J, Chant D, Torrey EF, McGrath J. „A systematic review and meta-analysis of Northern Hemisphere season of birth studies in schizophrenia.” Schizophrenia Bulletin 29, Nr. 3 (2003): 587-593.

Davis KL, Kahn RS, Ko G, Davidson M. „Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization.” The American Journal of Psychiatry 148, Nr. 11 (1991): 1474-1486.

Degenhardt L, Hall W. „Is cannabis use a contributory cause of psychosis? “ Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne De Psychiatrie 51, Nr. 9 (2006): 556-565.

Delawalla Z, Barch DM, Fisher Eastep JL, Thomason ES, Hanewinkel MJ, Thompson PA, Csernansky JG. „Factors mediating cognitive deficits and psychopathology among siblings of individuals with schizophrenia.” Schizophrenia Bulletin 32, Nr. 3 (2006): 525-537.

DeLisi LE. „The concept of progressive brain change in schizophrenia: implications for understanding schizophrenia.” Schizophrenia Bulletin 34, Nr. 2 (2008): 312-321.

DeLisi LE, Sakuma M, Maurizio AM, Relja M, Hoff AL. „Cerebral ventricular change over the first 10 years after the onset of schizophrenia.” Psychiatry Research 130, Nr. 1 (2004): 57-70.

Dickinson D, Ramsey ME, Gold JM. „Overlooking the obvious: a meta-analytic comparison of digit symbol coding tasks and other cognitive measures in schizophrenia.” Archives of General Psychiatry 64, Nr. 5 (2007): 532-542.

Dracheva S, McGurk SR, Haroutunian V. „mRNA expression of AMPA receptors and AMPA receptor binding proteins in the cerebral cortex of elderly schizophrenics.” Journal of Neuroscience Research 79, Nr. 6 (2005): 868-878.

Duan J, Martinez M, Sanders AR, Hou C, Burrell GJ, Krasner AJ, Schwartz DB, Gejman PV. „DTNBP1 (Dystrobrevin binding protein 1) and schizophrenia: association evidence in the 3' end of the gene.” Human Heredity 64, Nr. 2 (2007): 97-106.

Durner M, Vieland VJ, Greenberg DA. „Further evidence for the increased power of LOD scores compared with nonparametric methods.” American Journal of Human Genetics 64, Nr. 1 (1999): 281-289.

Eastwood SL, McDonald B, Burnet PW, Beckwith JP, Kerwin RW, Harrison PJ. „Decreased expression of mRNAs encoding non-NMDA glutamate receptors GluR1 and GluR2 in medial temporal lobe neurons in schizophrenia.” Brain Research. Molecular Brain Research 29, Nr. 2 (1995): 211-223.

Edelmann W (2000). Lernpsychologie. Beltz: Psychologie Verlags Union: 168-169

Eichenbaum H, Yonelinas AP, Ranganath C. „The medial temporal lobe and recognition memory.” Annual Review of Neuroscience 30 (2007): 123-152.

Ellison-Wright I, Glahn DC, Laird AR, Thelen SM, Bullmore E. „The anatomy of first-episode and chronic schizophrenia: an anatomical likelihood estimation meta-analysis.” The American Journal of Psychiatry 165, Nr. 8 (2008): 1015-1023.

Ettinger U, Kumari V, Crawford TJ, Corr PJ, Das M, Zachariah E, Hughes C, Sumich AL, Rabe-Hesketh S, Sharma T. „Smooth pursuit and antisaccade eye movements in siblings discordant for schizophrenia.” Journal of Psychiatric Research 38, Nr. 2 (2004): 177-184.

Falkai P, Honer WG, David S, Bogerts B, Majtenyi C, Bayer TA. „No evidence for astrogliosis in brains of schizophrenic patients. A post-mortem study.” Neuropathology and Applied Neurobiology 25, Nr. 1 (1999): 48-53.

Falkai P, Schneider-Axmann T, Honer WG, Vogeley K, Schönen H, Pfeiffer U, Scherk H, Block W, Träber F, Schild HH, Maier W, Tepest R. „Influence of genetic loading, obstetric complications and premorbid adjustment on brain morphology in schizophrenia: a MRI study.” European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience 253, Nr. 2 (2003): 92-99.

Falkai P, Maier W. „Fortschritte in der neurobiologischen Erforschung der Schizophrenie-Perspektiven für neue Therapieansätze” Nervenarzt 77, Nr. 3 (2006): 65-76.

Fangerau H, Ohlraun S, Granath RO, Nöthen MM, Rietschel M, Schulze TG. „Computer-assisted phenotype characterization for genetic research in psychiatry.” Human Heredity 58, Nr. 3-4 (2004): 122-130.

Fanous AH, Kendler KS. „Genetic heterogeneity, modifier genes, and quantitative phenotypes in psychiatric illness: searching for a framework.” Molecular Psychiatry 10, Nr. 1 (2005): 6-13.

Faraone SV, Seidman LJ, Kremen WS, Pepple JR, Lyons MJ, Tsuang MT. „Neuropsychological functioning among the nonpsychotic relatives of schizophrenic patients: a diagnostic efficiency analysis.” Journal of Abnormal Psychology 104, Nr. 2 (1995): 286-304.

Faraone SV, Seidman LJ, Kremen WS, Toomey R, Pepple JR, Tsuang MT. „Neuropsychological functioning among the nonpsychotic relatives of schizophrenic patients: a 4-year follow-up study.” Journal of Abnormal Psychology 108, Nr. 1 (1999): 176-181.

Faraone SV, Seidman LJ, Kremen WS, Toomey R, Pepple JR, Tsuang MT. „Neuropsychologic functioning among the nonpsychotic relatives of schizophrenic patients: the effect of genetic loading”, Biological Psychiatry 48, Nr. 2 (2000): 120-126.

Fatouros-Bergman H, Cervenka S, Flyckt L, Edman G, Farde L. „Meta-analysis of cognitive performance in drug-naïve patients with schizophrenia.” *Schizophr Res.* (2014). pii: S0920-9964(14)00326-0.

Finkel D, Pedersen NL, McGue M, McClearn GE. „Heritability of cognitive abilities in adult twins: comparison of Minnesota and Swedish data.” *Behavior Genetics* 25, Nr. 5 (1995): 421-431.

Fish B, Marcus J, Hans SL, Auerbach JG, Perdue S. „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, Nr. 3 (1992): 221-235.

Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975). Mini-Mental State (a practical method for grading the state of patients for the clinician). *Journal of Psychiatric Research* 12: 189–198.

Formicola D, Aloia A, Sampaolo S, Farina O, Diodato D, Griffiths LR, Gianfrancesco F, Di Iorio G, Esposito T. „Common variants in the regulative regions of GRIA1 and GRIA3 receptor genes are associated with migraine susceptibility.” *BMC Medical Genetics* 11 (2010): 103.

Freedman R. „Schizophrenia.” *The New England Journal of Medicine* 349, Nr. 18 (2003): 1738-1749.

Freedman R, Olincy A, Ross RG, Waldo MC, Stevens KE, Adler LE, Leonard S. „The genetics of sensory gating deficits in schizophrenia.” *Current Psychiatry Reports* 5, Nr. 2 (2003): 155-161.

Freudenberg F, Marx V, Seeburg PH, Sprengel R, Celikel T. „Circuit mechanisms of GluA1-dependent spatial working memory.” *Hippocampus.* (2013) (12):1359-66.

Fries P. „Neuronal gamma-band synchronization as a fundamental process in cortical computation.” *Annual Review of Neuroscience* 32 (2009): 209-224.

Frith C. „Neuropsychology of schizophrenia, what are the implications of intellectual and experiential abnormalities for the neurobiology of schizophrenia?” *British Medical Bulletin* 52, Nr. 3 (1996): 618-626.

Gangestad SW, Yeo RA. „Mutations, developmental instability, and the red queen.” *Behavioral and Brain Sciences*. 29, Nr. 4 (2006): 412–413.

Gao XM, Sakai K, Roberts RC, Conley RR, Dean B, Tamminga CA. „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, Nr. 7 (2000): 1141-1149.

Geddes JR, Lawrie SM. „Obstetric complications and schizophrenia: meta-analysis.” *The British Journal of Psychiatry* 167, Nr.6 (1995): 786-793

Georgieva L, Rees E, Moran JL, Chambert KD, Milanova V, Craddock N, Purcell S, Sklar P, McCarroll S, Holmans P, O'Donovan MC, Owen MJ, Kirov G. "De novo CNVs in Bipolar Affective Disorder and Schizophrenia." *Hum Mol Genet.* (2014) pii: ddu379.

Goff DC, Coyle JT. „The emerging role of glutamate in the pathophysiology and treatment of schizophrenia.“ *The American Journal of Psychiatry* 158, Nr. 9 (2001): 1367-1377.

Goff DC, Leahy L, Berman I, Posever T, Herz L, Leon AC, Johnson SA, Lynch G. „A placebo-controlled pilot study of the ampakine CX516 added to clozapine in schizophrenia.“ *Journal of Clinical Psychopharmacology* 21, Nr. 5 (2001): 484-487.

Goldberg TE, Greenberg RD, Griffin SJ, Gold JM, Kleinman JE, Pickar D, Schulz SC, Weinberger DR. „The effect of clozapine on cognition and psychiatric symptoms in patients with schizophrenia.“ *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science* 162 (1993): 43-48.

Goldberg T, Gold J. „Neurocognitive deficits in schizophrenia.“ In Hirsch SR, Weinberger DR (Eds.), *Schizophrenia* (1995): 146-162. Oxford: Blackwell Science

Goldberg TE, Goldman RS, Burdick KE, Malhotra AK, Lencz T, Patel RC, Woerner MG, Schooler NR, Kane JM, Robinson DG. „Cognitive improvement after treatment with second-generation antipsychotic medications in first-episode schizophrenia: is it a practice effect?“ *Archives of General Psychiatry* 64, Nr. 10 (2007): 1115-1122.

Goldberg X, Alemany S, Rosa A, Picchioni M, Nenadic I, Owen SF, Rebolledo I, Sauer H, Murray RM, Fananas L, Toulopoulou T. „Substantial genetic link between IQ and working memory: implications for molecular genetic studies on schizophrenia. the European twin study of schizophrenia (EUTwinsS). Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. (2013);162B(4):413-8.

Goldman-Rakic PS. „Working memory dysfunction in schizophrenia“. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 6, Nr. 4 (1994): 348-357.

Goldman-Rakic PS. „Cellular basis of working memory.“ *Neuron* 14, Nr. 3 (1995): 477-485.

Goldman-Rakic PS. „The physiological approach: functional architecture of working memory and disordered cognition in schizophrenia.“ *Biological Psychiatry* 46, Nr. 5 (1999): 650-661.

Gottesman II, Shields J. „Schizophrenia and genetics: A twin study vantage point.“ Academic Press, New York (1972).

Gottesman II, Shields J. „Genetic theorizing and schizophrenia.“ *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science* 122, Nr. 566 (1973): 15-30.

Gottesman II, McGuffin P, Farmer AE. „Clinical genetics as clues to the ‚real‘ genetics of schizophrenia (a decade of modest gains while playing for time)“. *Schizophrenia Bulletin* 13, Nr. 1 (1987): 23-47.

Gottesman II, Gould TD. „The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions.“ *The American Journal of Psychiatry* 160, Nr. 4 (2003): 636-645.

Gould TD, Gottesman II. „Psychiatric endophenotypes and the development of valid animal models.“ *Genes, Brain, and Behavior* 5, Nr. 2 (2006): 113-119.

Goulding SM, Holtzman CW, Trotman HD, Ryan AT, Macdonald AN, Shapiro DJ, Brasfield JL, Walker EF. „The prodrome and clinical risk for psychotic disorders.“ *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* (2013) Oct;22 (4): 557-67.

Green MF. „What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia?“ *The American Journal of Psychiatry* 153, Nr. 3 (1996): 321-330.

Green JF, King DJ. „The effects of chlorpromazine and lorazepam on abnormal antisaccade and no-saccade distractibility.“ *Biological Psychiatry* 44, Nr. 8 (1998): 709-715.

Green MF, Nuechterlein KH. „Should schizophrenia be treated as a neurocognitive disorder?“ *Schizophrenia Bulletin* 25, Nr. 2 (1999): 309-319.

Green AI. „What is the relationship between schizophrenia and substance abuse?“ *The Harvard Mental Health Letter / from Harvard Medical School* 17, Nr. 4 (2000): 8.

Green EK, Grozeva D, Jones I, Jones L, Kirov G, Caesar S, Gordon-Smith K, Fraser C, Forty L, Russell E, Hamshere ML, Moskvina V, Nikolov I, Farmer A, McGuffin P; Wellcome Trust Case Control Consortium, Holmans PA, Owen MJ, O'Donovan MC, Craddock N. „The bipolar disorder risk allele at CACNA1C also confers risk of recurrent major depression and of schizophrenia.“ *Molecular Psychiatry* 15, Nr. 10 (2009): 1016-1022.

Greenwood TA, Braff DL, Light GA, Cadenhead KS, Calkins ME, Dobie DJ, Freedman R, Green MF, Gur RE, Gur RC, Mintz J, Nuechterlein KH, Olincy A, Radant AD, Seidman LJ, Siever LJ, Silverman JM, Stone WS, Swerdlow NR, Tsuang DW, Tsuang MT, Turetsky BI, Schork NJ. „Initial heritability analyses of endophenotypic measures for schizophrenia: the consortium on the genetics of schizophrenia.“ *Archives of General Psychiatry* 64, Nr. 11 (2007): 1242-1250.

Greenwood TA, Swerdlow NR, Gur RE, Cadenhead KS, Calkins ME, Dobie DJ, Freedman R, Green MF, Gur RC, Lazzeroni LC, Nuechterlein KH, Olincy A, Radant AD, Ray A, Schork NJ, Seidman LJ, Siever LJ, Silverman JM, Stone WS, Sugar CA, Tsuang DW, Tsuang MT, Turetsky BI, Light GA, Braff DL. „Genome-wide linkage analyses of 12 endophenotypes for schizophrenia from the Consortium on the Genetics of Schizophrenia.“ *Am J Psychiatry.* (2013);170(5):521-32.

Guillin O, Abi-Dargham A, Laruelle M. „Neurobiology of dopamine in schizophrenia.” International Review of Neurobiology 78 (2007): 1-39.

Gur RE, Calkins ME, Gur RC, Horan WP, Nuechterlein KH, Seidman LJ, Stone WS. „The Consortium on the Genetics of Schizophrenia: neurocognitive endophenotypes.” Schizophrenia Bulletin 33, Nr. 1 (2007): 49-68.

Gurling HM, Kalsi G, Brynjolfson J, Sigmundsson T, Sherrington R, Mankoo BS, Read T, Murphy P, Blaveri E, McQuillin A, Petursson H, Curtis D. „Genomewide genetic linkage analysis confirms the presence of susceptibility loci for schizophrenia, on chromosomes 1q32.2, 5q33.2, and 8p21-22 and provides support for linkage to schizophrenia, on chromosomes 11q23.3-24 and 20q12.1-11.23.” American Journal of Human Genetics 68, Nr. 3 (2001): 661-673.

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

Häfner H. „Gender differences in schizophrenia.” Psychoneuroendocrinology 28 (Suppl 2) (2003): 17-54.

Hänninen K, Katila H, Saarela M, Rontu R, Mattila KM, Fan M, Hurme M, Lehtimäki T. „Interleukin-1 beta gene polymorphism and its interactions with neuregulin-1 gene polymorphism are associated with schizophrenia.” European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience 258, Nr. 1 (2008): 10-15.

HapMap (2013): <http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov>

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

Harris EC, Barraclough B. „Excess mortality of mental disorder.” The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science 173 (1998): 11-53.

Harrison PJ, McLaughlin D, Kerwin RW. „Decreased hippocampal expression of a glutamate receptor gene in schizophrenia.” Lancet 337, Nr. 8739 (1991): 450-452.

Harrison PJ. „The hippocampus in schizophrenia: a review of the neuropathological evidence and its pathophysiological implications.” Psychopharmacology 174, Nr. 1 (2004): 151-162.

Harrison G. „Trajectories of psychosis: towards a new social biology of schizophrenia.” Epidemiologia E Psichiatria Sociale 13, Nr. 3 (2004): 152-157.

Harrison PJ, Weinberger DR. „Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence.” Molecular Psychiatry 10, Nr. 1 (2005): 40-68; image 5.

Harvey PD, Keefe RS. „Studies of cognitive change in patients with schizophrenia following novel antipsychotic treatment.” The American Journal of Psychiatry 158, Nr. 2 (2001): 176-184.

Harvey PD, Palmer BW, Heaton RK, Mohamed S, Kennedy J, Brickman A. „Stability of cognitive performance in older patients with schizophrenia: an 8-week test-retest study.” The American Journal of Psychiatry 162, Nr. 1 (2005): 110-117.

Hasan A, Malchow B, Falkai P, Schmitt A. “The glutamate hypothesis of schizophrenia.” Fortschr Neurol Psychiatr. (2014);82(8):447-56.

Hasler G, Drevets WC, Gould TD, Gottesman II, Manji HK. „Toward constructing an endophenotype strategy for bipolar disorders.” Biological Psychiatry 60, Nr. 2 (2006): 93-105.

Healy DJ, Haroutunian V, Powchik P, Davidson M, Davis KL, Watson SJ, Meador-Woodruff JH. „AMPA receptor binding and subunit mRNA expression in prefrontal cortex and striatum of elderly schizophrenics.” Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology 19, Nr. 4 (1998): 278-286.

Heaton R, Paulsen JS, McAdams LA, Kuck J, Zisook S, Braff D, Harris J, Jeste DV. „Neuropsychological deficits in schizophrenics. Relationship to age, chronicity, and dementia.” Archives of General Psychiatry 51, Nr. 6 (1994): 469-476.

Heaton RK (2003) Wisconsin Card Sorting Test: Computer Version 4 – Research Edition. Florida: Psychological Assessment Resources

Heckers S, Rauch SL, Goff D, Savage CR, Schacter DL, Fischman AJ, Alpert NM. „Impaired recruitment of the hippocampus during conscious recollection in schizophrenia.” Nature Neuroscience 1, Nr. 4 (1998): 318-323.

Heckers S, Curran T, Goff D, Rauch SL, Fischman AJ, Alpert NM, Schacter DL. „Abnormalities in the thalamus and prefrontal cortex during episodic object recognition in schizophrenia.” Biological Psychiatry 48, Nr. 7 (2000): 651-657.

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

Heinrichs RW. „The primacy of cognition in schizophrenia.” The American Psychologist 60, Nr. 3 (2005): 229-242.

Helmstaedter C, Lendt M, Lux S (2001) Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest. Göttingen: Belt

Heston LL. „Psychiatric disorders in foster home reared children of schizophrenic mothers.” The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science 112, Nr. 489 (1966): 819-825.

Hietala J, Syvälahti E, Vuorio K, Räkköläinen V, Bergman J, Haaparanta M, Solin O, Kuoppamäki M, Kirvelä O, Ruotsalainen U. „Presynaptic dopamine function in striatum of neuroleptic-naïve schizophrenic patients.” Lancet 346, Nr. 8983 (1995): 1130-1131.

Hietala J, Syvälahti E, Vilkman H, Vuorio K, Räkköläinen V, Bergman J, Haaparanta M, Solin O, Kuoppamäki M, Eronen E, Ruotsalainen U, Salokangas RK. „Depressive symptoms and presynaptic dopamine function in neuroleptic-naïve schizophrenia.” Schizophrenia Research 35, Nr. 1 (1999): 41-50.

Hill SK, Beers SR, Kmiec JA, Keshavan MS, Sweeney JA. „Impairment of verbal memory and learning in antipsychotic-naïve patients with first-episode schizophrenia.” Schizophrenia Research 68, Nr. 2-3 (2004): 127-136.

Höfgen B, Rietschel M, Ackenheil M, Maier W. „Genetische Grundlagen der Schizophrenie.” Psychoneuro 30, Nr. 11 (2004): 603-605

Hof PR, Haroutunian V, Friedrich VL, Byne W, Buitron C, Perl DP, Davis KL. „Loss and altered spatial distribution of oligodendrocytes in the superior frontal gyrus in schizophrenia.” Biological Psychiatry 53, Nr. 12 (2003): 1075-1085.

Holthausen EAE, Wiersma D, Sitskoorn MM, Dingemans PM, Schene AH, van den Bosch RJ. „Long-term memory deficits in schizophrenia: primary or secondary dysfunction?” Neuropsychology 17, Nr. 4 (2003): 539-547.

Honea R, Crow TJ, Passingham D, Mackay CE. „Regional deficits in brain volume in schizophrenia: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies.” The American Journal of Psychiatry 162, Nr. 12 (2005): 2233-2245.

Howes OD, Montgomery AJ, Asselin MC, Murray RM, Valli I, Tabraham P, Bramon-Bosch E, Valmaggia L, Johns L, Broome M, McGuire PK, Grasby PM. „Elevated striatal dopamine function linked to prodromal signs of schizophrenia”, Archives of General Psychiatry 66, Nr. 1 (2009): 13-20.

Howes OD, Kapur S. „The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III--the final common pathway.” Schizophrenia Bulletin 35, Nr. 3 (2009): 549-562.

Hunter DJ, Kraft P. „Drinking from the fire hose--statistical issues in genomewide association studies.” The New England Journal of Medicine 357, Nr. 5 (2007): 436-439.

Huntley GW, Vickers JC, Morrison JH. „Quantitative localization of NMDAR1 receptor subunit immunoreactivity in inferotemporal and prefrontal association cortices of monkey and human.“ Brain Research 749, Nr. 2 (1997): 245-262.

Husted JA, Lim S, Chow EW, Greenwood C, Bassett AS. “Heritability of neurocognitive traits in familial schizophrenia.” American Journal of medical genetics. Part B. Neuropsychiatr. Genet. (2009) Sep 5;150B(6):845-53.

Ibrahim HM, Hogg AJ, Healy DJ, Haroutunian V, Davis KL, Meador-Woodruff JH. „Ionotropic glutamate receptor binding and subunit mRNA expression in thalamic nuclei in schizophrenia.“ The American Journal of Psychiatry 157, Nr. 11 (2000): 1811-1823.

International Schizophrenia Consortium, Purcell, Shaun M, Naomi R Wray, Jennifer L Stone, Peter M Visscher, Michael C O’Donovan, Patrick F Sullivan, und Pamela Sklar. „Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder.“ Nature 460, Nr. 7256 (2009): 748-752.

Jasinska AJ, Service S, Jawaheer D, DeYoung J, Levinson M, Zhang Z, Kremeyer B, Muller H, Aldana I, Garcia J, Restrepo G, Lopez C, Palacio C, Duque C, Parra M, Vega J, Ortiz D, Bedoya G, Mathews C, Davanzo P, Fournier E, Bejarano J, Ramirez M, Araya Ortiz C, Araya X, Molina J, Sabatti C, Reus V, Ospina J, Macaya G, Ruiz-Linares A, Freimer NB. „A narrow and highly significant linkage signal for severe bipolar disorder in the chromosome 5q33 region in Latin American pedigrees“. American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics: The Official Publication of the International Society of Psychiatric Genetics 150B, Nr. 7 (2009): 998-1006.

Javitt DC, Zukin SR. „Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia“. The American Journal of Psychiatry 148, Nr. 10 (1991): 1301-1308.

Jeppesen P, Petersen L, Thorup A, Abel M-B, Øhlenschlaeger J, Christensen TØ, Krarup G, Jørgensen P, Nordentoft M. „The association between pre-morbid adjustment, duration of untreated psychosis and outcome in first-episode psychosis“. Psychological Medicine 38, Nr. 8 (2008): 1157-1166.

Jessen F, Scheef L, Germeshausen L, Tawo Y, Kockler M, Kuhn K-U, Maier W, Schild HH, Heun R. „Reduced hippocampal activation during encoding and recognition of words in schizophrenia patients“. The American Journal of Psychiatry 160, Nr. 7 (2003): 1305-1312.

Johnson JK, Tuulio-Henriksson A, Pirkola T, Huttunen MO, Lönnqvist J, Kaprio J, Cannon TD. „Do schizotypal symptoms mediate the relationship between genetic risk for schizophrenia and impaired neuropsychological performance in co-twins of schizophrenic patients?“ Biological Psychiatry 54, Nr. 11 (2003): 1200-1204.

Jones P, Rodgers B, Murray R, Marmot M. „Child development risk factors for adult schizophrenia in the British 1946 birth cohort.“ Lancet 344, Nr. 8934 (1994): 1398-1402.

Joyce E. „Origins of cognitive dysfunction in schizophrenia: clues from age at onset.” The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science 186 (2005): 93-95.

Kallmann FJ. „The genetic theory of schizophrenia. An analysis of 691 schizophrenic twin index families. 1946.” The American Journal of Psychiatry 151, Nr. 6 (1994): 188-198.

Kang WS, Park JK, Kim SK, Park HJ, Lee SM, Song JY, Chung JH, Kim JW. “Genetic variants of GRIA1 are associated with susceptibility to schizophrenia in Korean population. “Mol Biol Rep. (2012) Dec;39 (12): 10697-703.

Kapur S. „Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia.” The American Journal of Psychiatry 160, Nr. 1 (2003): 13-23.

Kathmann N, Hochrein A, Uwer R, Bondy B. „Deficits in gain of smooth pursuit eye movements in schizophrenia and affective disorder patients and their unaffected relatives.” The American Journal of Psychiatry 160, Nr. 4 (2003): 696-702.

Keefe RSE, Seidman LJ, Christensen BK, Hamer RM, Sharma T, Sitskoorn MM, Rock SL, Woolson S, Tohen M, Tollefson GD, Sanger TM, Lieberman JA; HGDH Research Group. „Long-term neurocognitive effects of olanzapine or low-dose haloperidol in first-episode psychosis.” Biological Psychiatry 59, Nr. 2 (2006): 97-105.

Kellendonk C, Simpson EH, H Jonathan Polan, Gaël Malleret, Svetlana Vronskaya, Vanessa Winiger, Holly Moore, und Eric R Kandel. „Transient and selective overexpression of dopamine D2 receptors in the striatum causes persistent abnormalities in prefrontal cortex functioning.” Neuron 49, Nr. 4 (Februar 16, 2006): 603-615.

Kempton MJ, Stahl D, Williams SC, DeLisi LE. “Progressive lateral ventricular enlargement in schizophrenia: a meta-analysis of longitudinal MRI studies” Schizophr. Res., (2010) 120 (1–3), pp. 54–62

Kendler, K S, M McGuire, A M Gruenberg, A O’Hare, M Spellman, und D Walsh. „The Roscommon Family Study. I. Methods, diagnosis of probands, and risk of schizophrenia in relatives.” Archives of General Psychiatry 50, Nr. 7 (Juli 1993): 527-540.

Kendler KS. „A gene for...: the nature of gene action in psychiatric disorders.” The American Journal of Psychiatry 162, Nr. 7 (2005): 1243-1252.

Kerner B, Jasinska AJ, DeYoung J, Almonte M, Choi O-W, Freimer NB. „Polymorphisms in the GRIA1 gene region in psychotic bipolar disorder.” American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics: The Official Publication of the International Society of Psychiatric Genetics 150B, Nr. 1 (2009): 24-32.

Keshavan MS, Diwadkar VA, Montrose DM, Rajarethinam R, Sweeney JA. „Premorbid indicators and risk for schizophrenia: a selective review and update.” Schizophrenia Research 79, Nr. 1 (2005): 45-57.

Keshavan MS, Tandon R, Boutros NN, Nasrallah HA. „Schizophrenia, <just the facts>: what we know in 2008 Part 3: neurobiology.” Schizophrenia research 6 (2008): 89-107.

Kim JS, Kornhuber HH, Schmid-Burgk W, Holzmüller B. „Low cerebrospinal fluid glutamate in schizophrenic patients and a new hypothesis on schizophrenia.” Neuroscience Letters 20, Nr. 3 (1980): 379-382.

Kircher TTJ, Thienel R. „Functional brain imaging of symptoms and cognition in schizophrenia.” Progress in Brain Research 150 (2005): 299-308.

Kirkbride JB, Morgan C, Fearon P, Dazzan P, Murray RM, Jones PB. „Neighbourhood-level effects on psychoses: re-examining the role of context.” Psychological Medicine 37, Nr. 10 (2007): 1413-1425.

Kirov G, Gumus D, Chen W, Norton N, Georgieva L, Sari M, O’Donovan MC, Erdogan F, Owen MJ, Ropers HH, Ullmann R. „Comparative genome hybridization suggests a role for NRXN1 and APBA2 in schizophrenia.” Human Molecular Genetics 17, Nr. 3 (2008): 458- 465.

Kirov G, Zaharieva I, Georgieva L, Moskvina V, Nikolov I, Cichon S, Hillmer A, Toncheva D, Owen MJ, O’Donovan MC. „A genome-wide association study in 574 schizophrenia trios using DNA pooling.” Molecular Psychiatry 14, Nr. 8 (2009): 796-803.

Klosterkötter J, Schulte-Lutter F, Ruhrmann S. „Kraepelin and psychotic prodromal conditions.” European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience 258, Nr. 2 (2008): 74- 84.

Koike M, Tsukada S, Tsuzuki K, Kijima H, Ozawa S. „Regulation of kinetic properties of GluR2 AMPA receptor channels by alternative splicing.” The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience 20, Nr. 6 (2000): 2166-2174.

Kondziella D, Brenner E, Eyjolfsson EM, Sonnewald U. „How do glial-neuronal interactions fit into current neurotransmitter hypotheses of schizophrenia?” Neurochemistry International 50, Nr. 2 (2007): 291-301.

Konradi C, Heckers S. „Molecular aspects of glutamate dysregulation: implications for schizophrenia and its treatment”. Pharmacology & Therapeutics 97, Nr. 2 (2003): 153-179.

Kraepelin, E. Psychiatrie. 4. Auflage. Abel (Meixner), Leipzig 1893

Kubicki M, McCarley R, Westin C-F, Park H-J, Maier S, Kikinis R, Jolesz FA, Shenton ME. „A review of diffusion tensor imaging studies in schizophrenia.” Journal of Psychiatric Research 41, Nr. 1-2 (2007): 15-30.

Kuperberg GR, Broome MR, McGuire PK, David AS, Eddy M, Ozawa F, Goff D, West WC, Williams SC, van der Kouwe AJ, Salat DH, Dale AM, Fischl B. „Regionally localized thinning of the cerebral cortex in schizophrenia.” Archives of General Psychiatry 60, Nr. 9 (2003): 878- 888.

Lahti AC, Weiler M, Michaelidis BAT, Parwani A, Tamminga CA. „Effects of ketamine in normal and schizophrenic volunteers.” Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology 25, Nr. 4 (2001): 455-467.

Laruelle M, Abi-Dargham A, van Dyck CH, Gil R, D’Souza CD, Erdos J, McCance E, Rosenblatt W, Fingado C, Zoghbi SS, Baldwin RM, Seibyl JP, Krystal JH, Charney DS, Innis RB. „Single photon emission computerized tomography imaging of amphetamine-induced dopamine release in drug-free schizophrenic subjects.” Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 93, Nr. 17 (1996): 9235-9240.

Laurent A, Moreaud O, Bosson JL, Naegele B, Boucharlat J, Saoud M, Dalery J, D’Amato T. „Neuropsychological functioning among non-psychotic siblings and parents of schizophrenic patients.” Psychiatry Research 87, Nr. 2-3 (1999): 147-157.

Laurent A, D’ Amato T, Naegele B, Murry P, Baro P, Foussard N, Spitz F, Dalery J. „[Executive and amnestic functions of a group of first-degree relatives of schizophrenic patients]”. L’Encéphale 26, Nr. 5 (2000): 67-74.

Lee HK, Barbarosie M, Kameyama K, Bear MF, Huganir RL. „Regulation of distinct AMPA receptor phosphorylation sites during bidirectional synaptic plasticity.” Nature 405, Nr. 6789 (2000): 955-959.

Lee HK, Takamiya K, Han JS, Man H, Kim C-H, Rumbaugh G, Yu S, Ding L, He C, Petralia RS, Wenthold RJ, Gallagher M, Huganir RL. „Phosphorylation of the AMPA receptor GluR1 subunit is required for synaptic plasticity and retention of spatial memory.” Cell 112, Nr. 5 (2003): 631-643.

Lee TMC, Chan MWC, Chan CCH, Gao J, Wang K, Chen EYH. „Prose memory deficits associated with schizophrenia.” Schizophrenia Research 81, Nr. 2-3 (2006): 199-209.

Leeson VC, Robbins TW, Franklin C, Harrison M, Harrison I, Ron MA, Barnes TRE, Joyce EM. „Dissociation of long-term verbal memory and fronto-executive impairment in first-episode psychosis.” Psychological Medicine 39, Nr. 11 (2009): 1799-1808.

Lencz T, Morgan TV, Athanasiou M, Dain B, Reed CR, Kane JM, Kucherlapati R, Malhotra AK. „Converging evidence for a pseudoautosomal cytokine receptor gene locus in schizophrenia“. Molecular Psychiatry 12, Nr. 6 (2007): 572-580.

Leon CA, Schumacher J, Kluck N, Herold C, Schulze TG, Propping P, Rietschel M, Cichon S, Nöthen MM, Jamra RA. „Association study of the GRIA1 and CLINT1 (Epsin 4) genes in a German schizophrenia sample.“ Psychiatric Genetics 21, Nr. 2 (2011): 114.

Leube DT, Rapp A, Buchkremer G, Bartels M, Kircher TTJ, Erb M, Grodd W. „Hippocampal dysfunction during episodic memory encoding in patients with schizophrenia-an fMRI study.“ Schizophrenia Research 64, Nr. 1 (2003): 83-85.

Levinson DF, Mowry BJ (2000) Genetics of schizophrenia. In: Pfaff DW, Berrettini WH, Maxson SC, Joh TH (eds) „Genetic influences on neural and behavioral functions“. CRC Press, New York: 47–82.

Lewandowski KE. „Relationship of catechol-O-methyltransferase to schizophrenia and its correlates: evidence for associations and complex interactions.“ Harvard Review of Psychiatry 15, Nr. 5 (2007): 233-244.

Lewis G, David A, Andréasson S, Allebeck P. „Schizophrenia and city life.“ Lancet 340, Nr. 8812 (1992): 137-140.

Lewis DA. „Neural circuitry of the prefrontal cortex in schizophrenia.“ Archives of General Psychiatry 52, Nr. 4 (1995): 269-278.

Lewis DA, Lieberman JA. „Catching up on schizophrenia: natural history and neurobiology.“ Neuron 28, Nr. 2 (2000): 325-334.

Lewis DA. „The human brain revisited: opportunities and challenges in postmortem studies of psychiatric disorders.“ Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology 26, Nr. 2 (2002): 143-154.

Lewis CM, Levinson DF, Wise LH, DeLisi LE, Straub RE, Hovatta I, Williams NM, Schwab SG, Pulver AE, Faraone SV, Brzustowicz LM, Kaufmann CA, Garver DL, Gurling HM, Lindholm E, Coon H, Moises HW, Byerley W, Shaw SH, Mesen A, Sherrington R, O'Neill FA, Walsh D, Kendler KS, Ekelund J, Paunio T, Lönnqvist J, Peltonen L, O'Donovan MC, Owen MJ, Wildenauer DB, Maier W, Nestadt G, Blouin JL, Antonarakis SE, Mowry BJ, Silverman JM, Crowe RR, Cloninger CR, Tsuang MT, Malaspina D, Harkavy-Friedman JM, Svarkic DM, Bassett AS, Holcomb J, Kalsi G, McQuillin A, Brynjolfson J, Sigmundsson T, Petursson H, Jazin E, Zoëga T, Helgason T.. „Genome scan meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder, part II: Schizophrenia.“ American Journal of Human Genetics 73, Nr. 1 (2003): 34-48.

Lewis DA, Glantz LA, Pierri JN, Sweet RA. „Altered cortical glutamate neurotransmission in schizophrenia: evidence from morphological studies of pyramidal neurons.” Annals of the New York Academy of Sciences 1003 (2003): 102-112.

Lewis DA, Hashimoto T, Volk DW. „Cortical inhibitory neurons and schizophrenia.” Nature Reviews. Neuroscience 6, Nr. 4 (2005): 312-324.

Lieb K, Frauenkencht S, Brunnhuber S (2008) Intensivkurs Psychiatrie und Psychotherapie. München: Elsevier GmbH

Li D, He L. „Association study between the dystrobrevin binding protein 1 gene (DTNBP1) and schizophrenia: a meta-analysis.” Schizophrenia Research 96, Nr. 1-3 (2007): 112-118.

Lichtenstein P, Yip BH, Björk C, Pawitan Y, Cannon TD, Sullivan PF, Hultman CM. „Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study.” Lancet 373, Nr. 9659 (2009): 234-239.

Lidz T, Cornelison AR, Fleck S, Terry D. „The intrafamilial environment of schizophrenic patients. II. Marital schism and marital skew.” The American Journal of Psychiatry 114, Nr. 3 (1957): 241-248.

Lindström LH, Gefvert O, Hagberg G, Lundberg T, Bergström M, Hartvig P, Långström B. „Increased dopamine synthesis rate in medial prefrontal cortex and striatum in schizophrenia indicated by L-(beta-11C) DOPA and PET”. Biological Psychiatry 46, Nr. 5 (1999): 681-688.

Lynch G. „AMPA receptor modulators as cognitive enhancers.” Current Opinion in Pharmacology 4, Nr. 1 (2004): 4-11.

MacBeth A, Gumley A. „Premorbid adjustment, symptom development and quality of life in first episode psychosis: a systematic review and critical reappraisal.” Acta Psychiatrica Scandinavica 117, Nr. 2 (2008): 85-99.

Magri C, Gardella R, Barlati SD, Podavini D, Iatropoulos P, Bonomi S, Valsecchi P, Sacchetti E, Barlati S. „Glutamate AMPA receptor subunit 1 gene (GRIA1) and DSM-IV-TR schizophrenia: a pilot case-control association study in an Italian sample.” American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics: The Official Publication of the International Society of Psychiatric Genetics 141B, Nr. 3 (2006): 287-293.

Maguire EA. „Hippocampal involvement in human topographical memory: evidence from functional imaging.” Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences 352, Nr. 1360 (1997): 1475-1480.

Mah S, Nelson MR, Delisi LE, Reneland RH, Markward N, James MR, Nyholt DR, Hayward N, Handoko H, Mowry B, Kammerer S, Braun A. „Identification of the semaphorin receptor PLXNA2 as a candidate for susceptibility to schizophrenia.” Molecular Psychiatry 11, Nr. 5 (2006): 471-478.

Maier W, Lichtermann D, Rietschel M, Held T, Falkai P, Wagner M, Schwab S. “[Genetics of schizophrenic disorders. New concepts and findings].” Nervenarzt 70, Nr. 11 (1999): 955-969.

Mäki P, Veijola J, Jones PB, Murray GK, Koponen H, Tienari P, Miettunen J, Tanskanen P, Wahlberg KE, Koskinen J, Lauronen E, Isohanni M. „Predictors of schizophrenia- a review.” Br. Med. Bull. 73/74 (2005): 1-15

Malaspina D, Harlap S, Fennig S, Heiman D, Nahon D, Feldman D, Susser ES. „Advancing paternal age and the risk of schizophrenia.” Archives of General Psychiatry 58, Nr. 4 (2001): 361-367.

Malzberg B. „Mental disease among foreign-born in Canada, 1950-1952, in relation to period of immigration.” The American Journal of Psychiatry 120 (1964): 971-973.

Mammen AL, Kameyama K, Roche KW, Huganir RL. „Phosphorylation of the alpha-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole4-propionic acid receptor GluR1 subunit by calcium/calmodulin-dependent kinase II.” The Journal of Biological Chemistry 272, Nr. 51 (1997): 32528-32533.

Manolio TA, Brooks LD, Collins FS. „A HapMap harvest of insights into the genetics of common disease.” The Journal of Clinical Investigation 118, Nr. 5 (2008): 1590-1605.

Marques AH, O'Connor TG, Roth C, Susser E, Bjørke-Monsen AL. “The influence of maternal prenatal and early childhood nutrition and maternal prenatal stress on offspring immune system development and neurodevelopmental disorders.” Front. Neurosci., 7 (2013), p. 120

Marsman A, van den Heuvel MP, Klomp DWJ, Kahn RS, Luijten PR, Hulshoff Pol HE. „Glutamate in Schizophrenia: A Focused Review and Meta-Analysis of 1H-MRS Studies.” Schizophrenia Bulletin (2011).

Mc Caffrey P. „Schizophrenia Genetics: Best of Times...Worst of Times?” Schizophrenia Research Forum (2010): 4

McClain L. „Encoding and retrieval in schizophrenics’ free recall.” The Journal of Nervous and Mental Disease 171, Nr. 8 (1983): 471-479.

McDonald C, Murray RM. „Early and late environmental risk factors for schizophrenia.” Brain Research. Brain Research Reviews 31, Nr. 2-3 (2000): 130-137.

McGowan S, Lawrence AD, Sales T, Quested D, Grasby P. „Presynaptic dopaminergic dysfunction in schizophrenia: a positron emission tomographic [18F]fluorodopa study.” Archives of General Psychiatry 61, Nr. 2 (2004): 134-142.

McGrath JJ, Welham JL. „Season of birth and schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of data from the Southern Hemisphere.” Schizophrenia Research 35, Nr. 3 (1999): 237-242.

McGuffin P, Owen MJ, Gottesman II. Psychiatric Genetics and Genomics, Oxford University Press, London & NYC (2004)

McIntosh AM, Job DE, Moorhead WJ, Harrison LK, Whalley HC, Johnstone EC, Lawrie SM. „Genetic liability to schizophrenia or bipolar disorder and its relationship to brain structure.” American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics: The Official Publication of the International Society of Psychiatric Genetics 141B, Nr. 1 (2006): 76-83.

Meador-Woodruff JH, Healy DJ. „Glutamate receptor expression in schizophrenic brain.” Brain Research. Brain Research Reviews 31, Nr. 2-3 (2000): 288-294.

Mednick SA, Machon RA, Huttunen MO, Bonett D. „Adult schizophrenia following prenatal exposure to an influenza epidemic.” Archives of General Psychiatry 45, Nr. 2 (1988): 189-192.

Meehl PE. „Toward an integrated theory of schizotaxia, schizotypy, and schizophrenia.” Journal of Personality Disorders, 4 (1990): 1–99

Mefford HC, Sharp AJ, Baker C, Itsara A, Jiang Z, Buysse K, Huang S, Maloney VK, Crolla JA, Baralle D, Collins A, Mercer C, Norga K, de Ravel T, Devriendt K, Bongers EM, de Leeuw N, Reardon W, Gimelli S, Bena F, Hennekam RC, Male A, Gaunt L, Clayton-Smith J, Simonic I, Park SM, Mehta SG, Nik-Zainal S, Woods CG, Firth HV, Parkin G, Fichera M, Reitano S, Lo Giudice M, Li KE, Casuga I, Broomer A, Conrad B, Schwerzmann M, Räber L, Gallati S, Striano P, Coppola A, Tolmie JL, Tobias ES, Lilley C, Armengol L, Spysschaert Y, Verloo P, De Coene A, Goossens L, Mortier G, Speleman F, van Binsbergen E, Nelen MR, Hochstenbach R, Poot M, Gallagher L, Gill M, McClellan J, King MC, Regan R, Skinner C, Stevenson RE, Antonarakis SE, Chen C, Estivill X, Menten B, Gimelli G, Gribble S, Schwartz S, Sutcliffe JS, Walsh T, Knight SJ, Sebat J, Romano C, Schwartz CE, Veltman JA, de Vries BB, Vermeesch JR, Barber JC, Willatt L, Tassabehji M, Eichler EE. „Recurrent rearrangements of chromosome 1q21.1 and variable pediatric phenotypes.” The New England Journal of Medicine 359, Nr. 16 (2008): 1685-1699.

Meltzer HY. „Treatment-resistant schizophrenia--the role of clozapine.” Current Medical Research and Opinion 14, Nr. 1 (1997): 1-20.

Meyer-Lindenberg A, Miletich RS, Kohn PD, Esposito G, Carson RE, Quarantelli M, Weinberger DR, Berman KF. „Reduced prefrontal activity predicts exaggerated striatal dopaminergic function in schizophrenia.” Nature Neuroscience 5, Nr. 3 (2002): 267-271.

Meyer U, Yee BK, Feldon J. „The neurodevelopmental impact of prenatal infections at different times of pregnancy: the earlier the worse?” *Neuroscientist* 13, Nr. 3 (2007): 241-266.

Milev P, Ho B-C, Arndt S, Andreasen NC. „Predictive values of neurocognition and negative symptoms on functional outcome in schizophrenia: a longitudinal first-episode study with 7-year follow-up.” *The American Journal of Psychiatry* 162, Nr. 3 (2005): 495-506.

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

Moghaddam B, Adams B, Verma A, Daly D. „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: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 17, Nr. 8 (1997): 2921-2927.

Moghaddam B. „Bringing order to the glutamate chaos in schizophrenia.” *Neuron* 40, Nr. 5 (2003): 881-884.

Möller H-J, Müller N. (2009) *Schizophrenie-Zukunftsperspektiven in Klinik und Forschung*. Springer Verlag

Moore THM, Zammit S, Lingford-Hughes A, Barnes TRE, Jones PB, Burke M, Lewis G. „Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review.” *Lancet* 370, Nr. 9584 (2007): 319-328.

Mortensen PB, Pedersen CB, Westergaard T, Wohlfahrt J, Ewald H, Mors O, Andersen PK, Melbye M. „Effects of family history and place and season of birth on the risk of schizophrenia.” *The New England Journal of Medicine* 340, Nr. 8 (1999): 603-608.

Mosbacher J, Schoepfer R, Monyer H, Burnashev N, Seeburg PH, Ruppersberg JP. „A molecular determinant for submillisecond desensitization in glutamate receptors.” *Science (New York, N.Y.)* 266, Nr. 5187 (1994): 1059-1062.

Munafò MR, Attwood AS, Flint J. „Neuregulin 1 genotype and schizophrenia.” *Schizophrenia Bulletin* 34, Nr. 1 (2008): 9-12.

Murray RM, Jones PB, Susser E, van Os J, Cannon M. “The Epidemiology of Schizophrenia” Cambridge, UK: Cambridge University Press; (2002). p. 454

NCBI, 2013: <http://ncbi.nlm.nih.gov/SNP/>

NCBI,2013: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene?cmd=Retrieve&doct=full_report&list_uids=2890

Newman SC, Bland RC. „Mortality in a cohort of patients with schizophrenia: a record linkage study.” Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne De Psychiatrie 36, Nr. 4 (1991): 239-245.

Ng MYM, Levinson DF, Faraone SV, Suarez BK, DeLisi LE, Arinami T, Riley B, Paunio T, Pulver AE, Irmansyah, Holmans PA, Escamilla M, Wildenauer DB, Williams NM, Laurent C, Mowry BJ, Brzustowicz LM, Maziade M, Sklar P, Garver DL, Abecasis GR, Lerer B, Fallin MD, Gurling HM, Gejman PV, Lindholm E, Moises HW, Byerley W, Wijsman EM, Forabosco P, Tsuang MT, Hwu HG, Okazaki Y, Kendler KS, Wormley B, Fanous A, Walsh D, O'Neill FA, Peltonen L, Nestadt G, Lasseter VK, Liang KY, Papadimitriou GM, Dikeos DG, Schwab SG, Owen MJ, O'Donovan MC, Norton N, Hare E, Raventos H, Nicolini H, Albus M, Maier W, Nimgaonkar VL, Terenius L, Mallet J, Jay M, Godard S, Nertney D, Alexander M, Crowe RR, Silverman JM, Bassett AS, Roy MA, Mérlette C, Pato CN, Pato MT, Roos JL, Kohn Y, Amann-Zalcenstein D, Kalsi G, McQuillin A, Curtis D, Brynjolfson J, Sigmundsson T, Petursson H, Sanders AR, Duan J, Jazin E, Myles-Worsley M, Karayiorgou M, Lewis CM. „Meta-analysis of 32 genome-wide linkage studies of schizophrenia.” Molecular Psychiatry 14, Nr. 8 (2009): 774-785.

Nicodemus KK, Kolachana BS, Vakkalanka R, Straub RE, Giegling I, Egan MF, Rujescu D, und Weinberger DR. „Evidence for statistical epistasis between catechol-O-methyltransferase (COMT) and polymorphisms in RGS4, G72 (DAOA), GRM3, and DISC1: influence on risk of schizophrenia.” Human Genetics 120, Nr. 6 (2007): 889-906.

Norman RM, Malla AK. „Stressful life events and schizophrenia. I: A review of the research.” The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science 162 (1993): 161-166.

Nuechterlein KH, Barch DM, Gold JM, Goldberg TE, Green MF, Heaton RK. „Identification of separable cognitive factors in schizophrenia.” Schizophrenia Research 72, Nr. 1 (2004): 29-39.

Nuechterlein KH, Asarnow RF (2004) 3-7 Continuous Performance Test. Los Angeles: University of California

Nuyen J, Sitskoorn MM, Cahn W, Kahn RS. „Verbal memory in first-episode schizophrenia: heterogeneity in performance?” Journal of the International Neuropsychological Society: JINS 11, Nr. 2 (2005): 152-162.

O'Connor JA, Muly EC, Arnold SE, Hemby SE. „AMPA receptor subunit and splice variant expression in the DLPFC of schizophrenic subjects and rhesus monkeys chronically administered antipsychotic drugs.” Schizophrenia Research 90, Nr. 1-3 (2007): 28-40.

O'Connor JA, Hemby SE. „Elevated GRIA1 mRNA expression in Layer II/III and V pyramidal cells of the DLPFC in schizophrenia.” Schizophrenia Research 97, Nr. 1-3 (2007): 277-288.

O'Donovan MC, Craddock N, Norton N, Williams H, Peirce T, Moskvina V, Nikolov I, Hamshere M, Carroll L, Georgieva L, Dwyer S, Holmans P, Marchini JL, Spencer CC, Howie B, Leung HT, Hartmann AM, Möller HJ, Morris DW, Shi Y, Feng G, Hoffmann P, Propping P, Vasilescu C, Maier W, Rietschel M, Zammit S, Schumacher J, Quinn EM, Schulze TG, Williams NM, Giegling I, Iwata N, Ikeda M, Darvasi A, Shifman S, He L, Duan J, Sanders AR, Levinson DF, Gejman PV, Cichon S, Nöthen MM, Gill M, Corvin A, Rujescu D, Kirov G, Owen MJ, Buccola NG, Mowry BJ, Freedman R, Amin F, Black DW, Silverman JM, Byerley WF, Cloninger CR; Molecular Genetics of Schizophrenia Collaboration.. „Identification of loci associated with schizophrenia by genome-wide association and follow-up.” Nature Genetics 40, Nr. 9 (2008): 1053-1055.

O'Neill MJ, Bleakman D, Zimmerman DM, Nisenbaum ES. „AMPA receptor potentiators for the treatment of CNS disorders.” Current Drug Targets. CNS and Neurological Disorders 3, Nr. 3 (2004): 181-194.

Olney JW, Farber NB. „Glutamate receptor dysfunction and schizophrenia.” Archives of General Psychiatry 52, Nr. 12 (1995): 998-1007.

Olney JW, Newcomer JW, Farber NB. „NMDA receptor hypofunction model of schizophrenia.” Journal of Psychiatric Research 33, Nr. 6 (1999): 523-533.

Oswald WD, Roth E (1987) Der Zahlen-Verbindungs-Test (ZVT). Göttingen: Hogrefe

Owen MJ, Williams HJ, O'Donovan MC. „Schizophrenia genetics: advancing on two fronts.” Current Opinion in Genetics & Development 19, Nr. 3 (2009): 266-270.

Palmer CL, Cotton L, Henley JM. „The molecular pharmacology and cell biology of alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptors.” Pharmacological Reviews 57, Nr. 2 (2005): 253-277.

Patterson PH. „Maternal infection: window on neuroimmune interactions in fetal brain development and mental illness.” Current Opinion in Neurobiology 12, Nr. 1 (2002): 115-118.

Paunio T, Ekelund J, Varilo T, Parker A, Hovatta I, Turunen JA, Rinard K, Foti A, Terwilliger JD, Juvonen H, Suvisaari J, Arajärvi R, Suokas J, Partonen T, Lönnqvist J, Meyer J, Peltonen L. „Genome-wide scan in a nationwide study sample of schizophrenia families in Finland reveals susceptibility loci on chromosomes 2q and 5q”. Human Molecular Genetics 10, Nr. 26 (2001): 3037-3048.

Penn AC, Balik A, Wozny C, Cais O, Greger IH. “Activity-mediated AMPA receptor remodeling, driven by alternative splicing in the ligand-binding domain” Neuron. Nov 8, 2012; 76(3):503-510.

Penner JD, Brown AS. „Prenatal infectious and nutritional factors and risk of adult schizophrenia.” Expert Rev. Neurotherapeutics 7, Nr.7 (2007): 797-805.

Perrin MC, Brown AS, Malaspina D. „Aberrant epigenetic regulation could explain the relationship of paternal age to schizophrenia.” Schizophrenia Bulletin 33, Nr. 6 (2007): 1270-1273.

Pimm J, McQuillin A, Thirumalai S, Lawrence J, Quested D, Bass N, Lamb G, Moorey H, Datta SR, Kalsi G, Badacsonyi A, Kelly K, Morgan J, Punukollu B, Curtis D, Gurling H. „The Epsin 4 gene on chromosome 5q, which encodes the clathrin-associated protein enthoprotin, is involved in the genetic susceptibility to schizophrenia.” American Journal of Human Genetics 76, Nr. 5 (2005): 902-907.

Pritchard DJ. „Genetic analysis of schizophrenia as an example of a putative multifactorial trait.” Annals of Human Genetics 60, Nr. 2 (1996): 105-123.

Puckett C, Gomez CM, Korenberg JR, Tung H, Meier TJ, Chen XN, Hood L. „Molecular cloning and chromosomal localization of one of the human glutamate receptor genes.” Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 88, Nr. 17 (1991): 7557-7561.

QIAamp DNA Blood Midi/Maxi Handbook. 2nd Edition. Quiagen (2005)

Rametti G, Segarra N, Junqué C, Bargalló N, Caldú X, Ibarretxe N, Bernardo M. „Left posterior hippocampal density reduction using VBM and stereological MRI procedures in schizophrenia.” Schizophrenia Research 96, Nr. 1-3 (2007): 62-71.

Ranganath C, Blumenfeld RS. „Prefrontal cortex and human memory: An integrated account of results from neuropsychological and neuroimaging studies of working- and long- term memory.” Neuroscientist 13, Nr. 3 (2007): 280—291

Ranganath C, Minzenberg MJ, Ragland JD. „The cognitive neuroscience of memory function and dysfunction in schizophrenia.” Biological Psychiatry 64, Nr. 1 (2008): 18-25.

Reich DE, Lander ES. „On the allelic spectrum of human disease.” Trends in Genetics: TIG 17, Nr. 9 (2001): 502-510.

Reitan RM (1992) Trail Making Test. Tucson: Reitan Neuropsychology Laboratory

Reith J, Benkelfat C, Sherwin A, Yasuhara Y, Kuwabara H, Andermann F, Bachneff S, Cumming P, Diksic M, Dyve SE, Etienne P, Evans AC, Lal S, Shevell M, Savard G, Wong DF, Chouinard G, Gjedde A. „Elevated dopa decarboxylase activity in living brain of patients with psychosis.” Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 91, Nr. 24 (1994): 11651-11654.

Reynolds GP, Czudek C, Andrews HB. „Deficit and hemispheric asymmetry of GABA uptake sites in the hippocampus in schizophrenia.” Biological Psychiatry 27, Nr. 9 (1990): 1038-1044.

Richter V, Guthke J (1996) Leipziger Ereignis- und Belastungsinventar (LEBI). Göttingen: Hogrefe

Ripke S, Sanders AR, Kendler KS, Levinson DF, Sklar P, Holmans PA, Lin D-Y, Duan J, Ophoff RA, Andreassen OA, Scolnick E, Cichon S, St Clair D, Corvin A, Gurling H, Werge T, Rujescu D, Blackwood DH, Pato CN, Malhotra AK, Purcell S, Dudbridge F, Neale BM, Rossin L, Visscher PM, Posthuma D, Ruderfer DM, Fanous A, Stefansson H, Steinberg S, Mowry BJ, Golimbet V, De Hert M, Jönsson EG, Bitter I, Pietiläinen OP, Collier DA, Tosato S, Agartz I, Albus M, Alexander M, Amdur RL, Amin F, Bass N, Bergen SE, Black DW, Børglum AD, Brown MA, Bruggeman R, Buccola NG, Byerley WF, Cahn W, Cantor RM, Carr VJ, Catts SV, Choudhury K, Cloninger CR, Cormican P, Craddock N, Danoy PA, Datta S, de Haan L, Demontis D, Dikeos D, Djurovic S, Donnelly P, Donohoe G, Duong L, Dwyer S, Fink-Jensen A, Freedman R, Freimer NB, Friedl M, Georgieva L, Giegling I, Gill M, Glenthøj B, Godard S, Hamshere M, Hansen M, Hansen T, Hartmann AM, Henskens FA, Hougaard DM, Hultman CM, Ingason A, Jablensky AV, Jakobsen KD, Jay M, Jürgens G, Kahn RS, Keller MC, Kenis G, Kenny E, Kim Y, Kirov GK, Konnerth H, Konte B, Krabbendam L, Krasucki R, Lasseter VK, Laurent C, Lawrence J, Lencz T, Lerer FB, Liang KY, Lichtenstein P, Lieberman JA, Linszen DH, Lönnqvist J, Loughland CM, Maclean AW, Maher BS, Maier W, Mallet J, Malloy P, Mattheisen M, Mattingsdal M, McGhee KA, McGrath JJ, McIntosh A, McLean DE, McQuillin A, Melle I, Michie PT, Milanova V, Morris DW, Mors O, Mortensen PB, Moskvina V, Muglia P, Myin-Germeys I, Nertney DA, Nestadt G, Nielsen J, Nikolov I, Nordentoft M, Norton N, Nöthen MM, O'Dushlaine CT, Olincy A, Olsen L, O'Neill FA, Orntoft TF, Owen MJ, Pantelis C, Papadimitriou G, Pato MT, Peltonen L, Petursson H, Pickard B, Pimm J, Pulver AE, Puri V, Quested D, Quinn EM, Rasmussen HB, Réthelyi JM, Ribble R, Rietschel M, Riley BP, Ruggeri M, Schall U, Schulze TG, Schwab SG, Scott RJ, Shi J, Sigurdsson E, Silverman JM, Spencer CC, Stefansson K, Strange A, Strengman E, Stroup TS, Suvisaari J, Terenius L, Thirumalai S, Thygesen JH, Timm S, Toncheva D, van den Oord E, van Os J, van Winkel R, Veldink J, Walsh D, Wang AG, Wiersma D, Wildenauer DB, Williams HJ, Williams NM, Wormley B, Zammit S, Sullivan PF, O'Donovan MC, Daly MJ, Gejman PV; Schizophrenia Psychiatric Genome-Wide Association Study (GWAS) Consortium. „Genome-wide association study identifies five new schizophrenia loci.” Nature Genetics (2011).

Risch N. „Linkage strategies for genetically complex traits. I. Multilocus models.” American Journal of Human Genetics 46, Nr. 2 (1990): 222-228.

Roche KW, O'Brien RJ, Mammen AL, Bernhardt J, Huganir RL. „Characterization of multiple phosphorylation sites on the AMPA receptor GluR1 subunit.” Neuron 16, Nr. 6 (1996): 1179-1188.

Roofeh D, Cottone J, Burdick KE, Lencz T, Gyato K, Cervellione KL, Napolitano B, Kester H, Anderson B, Kumra S. „Deficits in memory strategy use are related to verbal memory impairments in adolescents with schizophrenia-spectrum disorders.” Schizophrenia Research 85, Nr. 1-3 (2006): 201-212.

Rosenbaum G, Cohen BD, Luby ED, Gottlieb JS, Yelen D. „Comparison of sernyl with other drugs: simulation of schizophrenic performance with sernyl, LSD-25, and amobarbital (amytal) sodium; I. Attention, motor function, and proprioception.” Archives of General Psychiatry 1 (1959): 651-656.

Rosenthal D, Kety SS, Editors. *The Transmission of Schizophrenia*, Pergamon, Oxford (1968)

Ross RG. „Early expression of a pathophysiological feature of schizophrenia: saccadic intrusions into smooth-pursuit eye movements in school-age children vulnerable to schizophrenia.” *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 42, Nr. 4 (2003): 468-476.

Rujescu D, Ingason A, Cichon S, Pietiläinen OPH, Barnes MR, Toulopoulou T, Picchioni M, Vassos E, Ettinger U, Bramon E, Murray R, Ruggeri M, Tosato S, Bonetto C, Steinberg S, Sigurdsson E, Sigmundsson T, Petursson H, Gylfason A, Olason PI, Hardarsson G, Jonsdottir GA, Gustafsson O, Fosdal R, Giegling I, Möller HJ, Hartmann AM, Hoffmann P, Crombie C, Fraser G, Walker N, Lonnqvist J, Suvisaari J, Tuulio-Henriksson A, Djurovic S, Melle I, Andreassen OA, Hansen T, Werge T, Kiemeney LA, Franke B, Veltman J, Buizer-Voskamp JE; GROUP Investigators, Sabatti C, Ophoff RA, Rietschel M, Nöthen MM, Stefansson K, Peltonen L, St Clair D, Stefansson H, Collier DA. „Disruption of the neurexin 1 gene is associated with schizophrenia.” *Human Molecular Genetics* 18, Nr. 5 (2009): 988-996.

Rujescu D, Collier DA. „Dissecting the many genetic faces of schizophrenia.” *Epidemiologia E Psichiatria Sociale* 18, Nr. 2 (2009): 91-95.

Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J. „A Systematic Review of the Prevalence of Schizophrenia.” *PLoS Medicine* 2, Nr. 5 (2005).

Saha S, Welham J, Chant D, McGrath J. „Incidence of schizophrenia does not vary with economic status of the country: evidence from a systematic review.” *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 41, Nr. 5 (2006): 338-340.

Sanders AR, Duan J, Levinson DF, Shi J, He D, Hou C, Burrell GJ, Rice JP, Nertney DA, Olincy A, Rozic P, Vinogradov S, Buccola NG, Mowry BJ, Freedman R, Amin F, Black DW, Silverman JM, Byerley WF, Crowe RR, Cloninger CR, Martinez M, Gejman PV. „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, Nr. 4 (2008): 497-506.

Sanderson DJ, McHugh SB, Good MA, Sprengel R, Seeburg PH, Rawlins JNP, Bannerman DM. „Spatial working memory deficits in GluA1 AMPA receptor subunit knockout mice reflect impaired short-term habituation: evidence for Wagner’s dual-process memory model.” *Neuropsychologia* 48, Nr. 8 (2010): 2303-2315.

Sawa A, Snyder SH. „Schizophrenia: diverse approaches to a complex disease.” *Science (New York, N.Y.)* 296, Nr. 5568 (2002): 692-695.

Saykin AJ, Shtasel DL, Gur RE, Kester DB, Mozley LH, Stafiniak P, Gur RC. „Neuropsychological deficits in neuroleptic naive patients with first-episode schizophrenia.” Archives of General Psychiatry 51, Nr. 2 (1994): 124-131.

Scharfetter C. (1999) Schizophrene Menschen: Diagnostik, Psychopathologie, Forschungsansätze. Psychologie Verlagsunion

Schenkel LS, Silverstein SM. „Dimensions of premorbid functioning in schizophrenia: a review of neuromotor, cognitive, social, and behavioral domains.” Genetic, Social, and General Psychology Monographs 130, Nr. 3 (2004): 241-270.

Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. “Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci.” Nature (2014);511(7510):421-7.

Schmael C, Georgi A, Krumm B, Buerger C, Deschner M, Nöthen MM, Schulze TG, Rietschel M. „Premorbid adjustment in schizophrenia--an important aspect of phenotype definition.” Schizophrenia Research 92, Nr. 1-3 (2007): 50-62.

Schmitt WB, Sprengel R, Mack V, Draft RW, Seeburg PH, Deacon RMJ, Rawlins JNP, Bannerman DM. „Restoration of spatial working memory by genetic rescue of GluR-A-deficient mice.” Nature Neuroscience 8, Nr. 3 (2005): 270-272.

Schneider K. (1957) Primäre und Sekundäre Symptome bei der Schizophrenie. Fortschritte der Neurologie und Psychiatrie 25: 487-491.

Schwab SG, Plummer C, Albus M, Borrmann-Hassenbach M, Lerer B, Trixler M, Maier W, Wildenauer DB. „DNA sequence variants in the metabotropic glutamate receptor 3 and risk to schizophrenia: an association study.” Psychiatric Genetics 18, Nr. 1 (2008): 25-30.

Seidman LJ, Giuliano AJ, Smith CW, Stone WS, Glatt SJ, Meyer E, Faraone SV, Tsuang MT, Cornblatt B. „Neuropsychological functioning in adolescents and young adults at genetic risk for schizophrenia and affective psychoses: results from the Harvard and Hillside Adolescent High Risk Studies.” Schizophrenia Bulletin 32, Nr. 3 (2006): 507-524.

Semple DM, McIntosh AM, Lawrie SM. „Cannabis as a risk factor for psychosis: systematic review.” Journal of Psychopharmacology (Oxford, England) 19, Nr. 2 (2005): 187-194.

Shallice T. „Specific impairments of planning.” Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences 298, Nr. 1089 (1982): 199-209.

Shenton ME, Dickey CC, Frumin M, McCarley RW. „A review of MRI findings in schizophrenia.” Schizophrenia Research 49, Nr. 1-2 (2001): 1-52.

Shi J, Levinson DF, Duan J, Sanders AR, Zheng Y, Pe'er I, Dudbridge F, Holmans PA, Whittemore AS, Mowry BJ, Olincy A, Amin F, Cloninger CR, Silverman JM, Buccola NG, Byerley WF, Black DW, Crowe RR, Oksenborg JR, Mirel DB, Kendler KS, Freedman R, Gejman PV. „Common variants on chromosome 6p22.1 are associated with schizophrenia“, Nature 460, Nr. 7256 (2009): 753-757.

Shifman S, Johannesson M, Bronstein M, Chen SX, Collier DA, Craddock NJ, Kendler KS, Li T, O'Donovan M, O'Neill FA, Owen MJ, Walsh D, Weinberger DR, Sun C, Flint J, Darvasi A. „Genome-wide association identifies a common variant in the reelin gene that increases the risk of schizophrenia only in women.“ PLoS Genetics 4, Nr. 2 (2008): e28.

Silver H, Feldman P, Bilker W, Gur RC. „Working memory deficit as a core neuropsychological dysfunction in schizophrenia.“ The American Journal of Psychiatry 160, Nr. 10 (2003): 1809-1816.
Simeone TA, Sanchez RM, Rho JM. „Molecular biology and ontogeny of glutamate receptors in the mammalian central nervous system.“ Journal of Child Neurology 19, Nr. 5 (2004): 343-361.

Sitskoorn MM, Aleman A, Ebisch SJH, Appels MCM, Kahn RS. „Cognitive deficits in relatives of patients with schizophrenia: a meta-analysis.“ Schizophrenia Research 71, Nr. 2-3 (2004): 285-295.

Skelley SL, Goldberg TE, Egan MF, Weinberger DR, Gold JM. „Verbal and visual memory: characterizing the clinical and intermediate phenotype in schizophrenia.“ Schizophrenia Research 105, Nr. 1-3 (2008): 78-85.

Sklar P, Pato MT, Kirby A, Petryshen TL, Medeiros H, Carvalho C, Macedo A, Dourado A, Coelho I, Valente J, Soares MJ, Ferreira CP, Lei M, Verner A, Hudson TJ, Morley CP, Kennedy JL, Azevedo MH, Lander E, Daly MJ, Pato CN. „Genome-wide scan in Portuguese Island families identifies 5q31-5q35 as a susceptibility locus for schizophrenia and psychosis“. Molecular Psychiatry 9, Nr. 2 (2004): 213-218.

Snitz BE, Macdonald 3rd AW, Carter CS. „Cognitive deficits in unaffected first-degree relatives of schizophrenia patients: a meta-analytic review of putative endophenotypes.“ Schizophrenia Bulletin 32, Nr. 1 (2006): 179-194.

Sommer B, Keinänen K, Verdoorn TA, Wisden W, Burnashev N, Herb A, Köhler M, Takagi T, Sakmann B, Seuberg PH. „Flip and flop: a cell-specific functional switch in glutamate-operated channels of the CNS.“ Science (New York, N.Y.) 249, Nr. 4976 (1990): 1580-1585.

Squire LR, Zola SM. „Structure and function of declarative and nondeclarative memory systems.“ Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 93, Nr. 24 (1996): 13515-13522.

Stahl SM. „Beyond the dopamine hypothesis to the NMDA glutamate receptor hypofunction hypothesis of schizophrenia.“ CNS Spectrums 12, Nr. 4 (2007): 265-268.

Stark AK, Uylings HBM, Sanz-Arigita E, Pakkenberg B. „Glial cell loss in the anterior cingulate cortex, a subregion of the prefrontal cortex, in subjects with schizophrenia.” *The American Journal of Psychiatry* 161, Nr. 5 (2004): 882-888.

Steen RG, Mull C, McClure R, Hamer RM, Lieberman JA . „Brain volume in first-episode schizophrenia: systematic review and meta-analysis of magnetic resonance imaging studies.” *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science* 188 (2006): 510-518.

Stefansson H, Ophoff RA, Steinberg S, Andreassen OA, Cichon S, Rujescu D, Werge T, Pietiläinen OP, Mors O, Mortensen PB, Sigurdsson E, Gustafsson O, Nyegaard M, Tuulio-Henriksson A, Ingason A, Hansen T, Suvisaari J, Lonnqvist J, Paunio T, Børglum AD, Hartmann A, Fink-Jensen A, Nordentoft M, Hougaard D, Norgaard-Pedersen B, Böttcher Y, Olesen J, Breuer R, Möller HJ, Giegling I, Rasmussen HB, Timm S, Mattheisen M, Bitter I, Réthelyi JM, Magnusdottir BB, Sigmundsson T, Olason P, Masson G, Gulcher JR, Haraldsson M, Fosdal R, Thorgeirsson TE, Thorsteinsdottir U, Ruggeri M, Tosato S, Franke B, Strengman E, Kiemeney LA; 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 AC, Ge D, Yoon JL, Shianna KV, Freimer NB, Cantor RM, Murray R, Kong A, Golimbet V, Carracedo A, Arango C, Costas J, Jönsson EG, Terenius L, Agartz I, Petursson H, Nöthen MM, Rietschel M, Matthews PM, Muglia P, Peltonen L, St Clair D, Goldstein DB, Stefansson K, Collier DA. „Common variants conferring risk of schizophrenia.” *Nature* 460, Nr. 7256 (2009): 744-747.

Stefansson H, Rujescu D, Cichon S, Pietiläinen OPH, Ingason A, Steinberg S, Fosdal R, Sigurdsson E, Sigmundsson T, Buizer-Voskamp JE, Hansen T, Jakobsen KD, Muglia P, Francks C, Matthews PM, Gylfason A, Halldorsson BV, Gudbjartsson D, Thorgeirsson TE, Sigurdsson A, Jonasdottir A, Jonasdottir A, Bjornsson A, Mattiasdottir S, Blöndal T, Haraldsson M, Magnusdottir BB, Giegling I, Möller HJ, Hartmann A, Shianna KV, Ge D, Need AC, 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, Mühlleisen TW, Wang AG, Ullum H, Djurovic S, Melle I, Olesen J, Kiemeney LA, Franke B; GROUP, Sabatti C, Freimer NB, Gulcher JR, Thorsteinsdottir U, Kong A, Andreassen OA, Ophoff RA, Georgi A, Rietschel M, Werge T, Petursson H, Goldstein DB, Nöthen MM, Peltonen L, Collier DA, St Clair D, Stefansson K. „Large recurrent microdeletions associated with schizophrenia.” *Nature* 455, Nr. 7210 (2008): 232-236.

Stone JM, Morrison PD, Pilowsky LS. „Review: Glutamate and dopamine dysregulation in schizophrenia — a synthesis and selective review.” *Journal of Psychopharmacology* 21, Nr. 4 (2007): 440 -452.

Straub RE, MacLean CJ, O'Neill FA, Walsh D, Kendler KS. „Support for a possible schizophrenia vulnerability locus in region 5q22-31 in Irish families.” *Molecular Psychiatry* 2, Nr. 2 (1997): 148-155.

Sturm W, Willmes K (1999) *Verbaler und Nonverbaler Lerntest (VLT/NVLT)*. Göttingen: Hogrefe

Sullivan PF, Kendler KS, Neale MC. „Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies.” Archives of General Psychiatry 60, Nr. 12 (2003): 1187-1192.

Sullivan PF. „Schizophrenia genetics: the search for a hard lead.” Current Opinion in Psychiatry 21, Nr. 2 (2008): 157-160.

Sullivan PF, Lin D, Tzeng J-Y, van den Oord E, Perkins D, Stroup TS, Wagner M, Lee S, Wright FA, Zou F, Liu W, Downing AM, Lieberman J, Close SL. „Genomewide association for schizophrenia in the CATIE study: results of stage 1.” Molecular Psychiatry 13, Nr. 6 (2008): 570-584.

Swope SL, Moss SJ, Raymond LA, Huganir RL. „Regulation of ligand-gated ion channels by protein phosphorylation.” Advances in Second Messenger and Phosphoprotein Research 33 (1999): 49-78.

Talkowski ME, Kirov G, Bamne M, Georgieva L, Torres G, Mansour H, Chowdari KV, Milanova V, Wood J, McClain L, Prasad K, Shirts B, Zhang J, O'Donovan MC, Owen MJ, Devlin B, Nimgaonkar VL. „A network of dopaminergic gene variations implicated as risk factors for schizophrenia.” Human Molecular Genetics 17, Nr. 5 (2008): 747-758.

Tan W, Wang Y, Gold B, Chen J, Dean M, Harrison PJ, Weinberger DR, Law AJ. „Molecular cloning of a brain-specific, developmentally regulated neuregulin 1 (NRG1) isoform and identification of a functional promoter variant associated with schizophrenia.” The Journal of Biological Chemistry 282, Nr. 33 (2007): 24343-24351.

Tandon R, Keshavan MS, Nasrallah HA. „Schizophrenia, „just the facts’ what we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology.” Schizophrenia Research 102, Nr. 1-3 (2008): 1-18.

Tekin S, Cummings JL. „Frontal-subcortical neuronal circuits and clinical neuropsychiatry: an update.” Journal of Psychosomatic Research 53, Nr. 2 (2002): 647-654.

Tepest R, Wang L, Miller MI, Falkai P, Csernansky JG. „Hippocampal deformities in the unaffected siblings of schizophrenia subjects.” Biological Psychiatry 54, Nr. 11 (2003): 1234-1240.

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

The International Schizophrenia Consortium "Rare chromosomal deletions and duplications increase risk of schizophrenia." Nature 455, Nr. 7210 (2008): 237-41.

Thornton AE, Van Snellenberg JX, Sepehry AA, Honer W. „The impact of atypical antipsychotic medications on long-term memory dysfunction in schizophrenia spectrum disorder: a quantitative review.” Journal of Psychopharmacology (Oxford, England) 20, Nr. 3 (2006): 335-346.

Torrey EF, Miller J, Rawlings R, Yolken RH. „Seasonality of births in schizophrenia and bipolar disorder: a review of the literature.” *Schizophrenia Research* 28, Nr. 1 (1997): 1-38.

Touloupolou T, Rabe-Hesketh S, King H, Murray RM, Morris RG. „Episodic memory in schizophrenic patients and their relatives.” *Schizophrenia Research* 63, Nr. 3 (2003): 261-271.

Trandafir A, Méary A, Schürhoff F, Leboyer M, Szöke A. „Memory tests in first-degree adult relatives of schizophrenic patients: a meta-analysis.” *Schizophrenia Research* 81, Nr. 2-3 (2006): 217-226.

Tsuang MT, Tohen M. (2002) *Textbook in Psychiatric Epidemiology*, 2nd Edition.

Tuulio-Henriksson A, Haukka J, Partonen T, Varilo T, Paunio T, Ekelund J, Cannon TD, Meyer JM, Lönnqvist J. „Heritability and number of quantitative trait loci of neurocognitive functions in families with schizophrenia.” *American Journal of Medical Genetics* 114, Nr. 5 (2002): 483-490.

Tuulio-Henriksson A, Arajärvi R, Partonen T, Haukka J, Varilo T, Schreck M, Cannon T, Lönnqvist J. „Familial loading associates with impairment in visual span among healthy siblings of schizophrenia patients.” *Biological Psychiatry* 54, Nr. 6 (2003): 623-628.

Vickers JC, Huntley GW, Hof PR, Bederson J, DeFelipe J, Morrison JH. „Immunocytochemical localization of non-NMDA ionotropic excitatory amino acid receptor subunits in human neocortex.” *Brain Research* 671, Nr. 1 (1995): 175-180.

Vita A, De Peri L, Silenzi C, Dieci M. „Brain morphology in first-episode schizophrenia: a meta-analysis of quantitative magnetic resonance imaging studies.” *Schizophrenia Research* 82, Nr. 1 (2006): 75-88.

Walker E, Lewine RJ. „Prediction of adult-onset schizophrenia from childhood home movies of the patients.” *The American Journal of Psychiatry* 147, Nr. 8 (1990): 1052-1056.

Walsh T, McClellan JM, McCarthy SE, Addington AM, Pierce SB, Cooper GM, Nord AS, Kusenda M, Malhotra D, Bhandari A, Stray SM, Rippey CF, Rocanova P, Makarov V, Lakshmi B, Findling RL, Sikich L, Stromberg T, Merriman B, Gogtay N, Butler P, Eckstrand K, Noory L, Gochman P, Long R, Chen Z, Davis S, Baker C, Eichler EE, Meltzer PS, Nelson SF, Singleton AB, Lee MK, Rapoport JL, King MC, Sebat J. „Rare structural variants disrupt multiple genes in neurodevelopmental pathways in schizophrenia.” *Science (New York, N.Y.)* 320, Nr. 5875 (2008): 539-543.

Wechsler D (1987) *Wechsler Memory Scale- Revised*. San Antonio: The Psychological Corporation.

Weinberger DR. „Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia.” *Archives of General Psychiatry* 44, Nr. 7 (1987): 660-669.

Weinberger DR, Egan MF, Bertolino A, Callicott JH, Mattay VS, Lipska BK, Berman KF, Goldberg TE. „Prefrontal neurons and the genetics of schizophrenia.” Biological Psychiatry 50, Nr. 11 (2001): 825-844.

Wender PH, Kety SS, Rosenthal D, Schulsinger F, Ortmann J, Lunde I. „Psychiatric disorders in the biological and adoptive families of adopted individuals with affective disorders.” Archives of General Psychiatry 43, Nr. 10 (1986): 923-929.

Whittington MA, Cunningham MO, LeBeau FEN, Racca C, Traub RD. „Multiple origins of the cortical gamma rhythm.” Developmental Neurobiology 71, Nr. 1 (2011): 92-106.

Whyte M-C, McIntosh AM, Johnstone EC, Lawrie SM. „Declarative memory in unaffected adult relatives of patients with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis.” Schizophrenia Research 78, Nr. 1 (2005): 13-26.

Winterer G, Egan MF, Raedler T, Sanchez C, Jones DW, Coppola R, Weinberger DR. „P300 and genetic risk for schizophrenia.” Archives of General Psychiatry 60, Nr. 11 (2003): 1158-1167.

Wittchen HU, Saß H, Zaudig M (1996) Diagnostisches und Statistisches Manual Psychiatrischer Störungen DSM-IV. Göttingen, Bern, Toronto, Seattle: Hogrefe.

Wittchen HU, Zaudig M, Fydrich T (1997) SKID Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV Achse I und II. Göttingen, Bern, Toronto, Seattle: Hogrefe.

Wohl M, Gorwood P. „Paternal ages below or above 35 years old are associated with a different risk of schizophrenia in the offspring.” European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists 22, Nr. 1 (2007): 22-26.

Woodruff PW, McManus IC, David AS. „Meta-analysis of corpus callosum size in schizophrenia.” Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry 58, Nr. 4 (1995): 457-461.

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

Zhao Z, Webb BT, Jia P, Bigdely TB, Maher BS, van den Oord E, Bergen SE, Amdur RL, O'Neill FA, Walsh D, Thiselton DL, Chen X, Pato CN, International Schizophrenia Consortium, Riley BP, Kendler KS, Fanous AH. „Association study of 167 candidate genes for schizophrenia selected by a multi-domain evidence-based prioritization algorithm and neurodevelopmental hypothesis.” PLoS One. (2013);8(7):e67776

7 Literaturverzeichnis

Zobel A, Maier W. „[Endophenotype--a new concept for biological characterization of psychiatric disorders]“. Der Nervenarzt 75, Nr. 3 (2004): 205-214.

Zola-Morgan SM, Squire LR: „Neuroanatomy of memory.“ Annu. Rev. Neurosci. 16, (1993): 547 –563

8 Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von November 2008 bis April 2009 in der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwigs-Maximilians-Universität in München durchgeführt, dafür danke ich ganz herzlich dem damaligen Leiter dieser Klinik, Herrn Prof Dr. med. H.-J. Möller.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Dan Rujescu, dem Leiter der Arbeitsgruppe, und Frau PD Dr. Ina Giegling, für die Möglichkeit der Durchführung dieser Arbeit und die kompetente Betreuung, sowie der Unterstützung bei der statistischen Auswertung und dem Korrekturlesen.

Überaus bedanken möchte ich mich bei Frau Dr. Annette Hartmann für ihre große Unterstützung bezüglich des Laborteils, sowie dem Korrekturlesen und dem schnellen und hilfreichen Beantworten von jeglichen Fragen.

Ausdrücklich möchte ich mich bei meiner Arbeitsgruppe und allen Mitarbeitern bedanken, allen voran Frau Dr. Heike Konnerth für die sehr gute Betreuung, nicht nur während des praktischen Abschnitts, sondern auch für sämtliche Fragen bezüglich des Umsetzens dieser Arbeit.

Ein ganz großes Dankeschön geht auch an meine Korrekturleser, meine Mutter Dr. Jutta Zoller und meinen Vater Prof. Dr. Dr. h.c. Wolfram Zoller, sowie an meinen Bruder Volker Zoller, die mir mit ihren hilfreichen Anregungen und wertvoller Kritik beim Umsetzen dieser Arbeit geholfen haben.

9 Eidesstattliche Versicherung

Eidesstattliche Versicherung

Zoller, Verena

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

**Der Bezug des GRIA1-Gens zur Schizophrenie und den neuropsychologischen
Endophänotypen verbales und visuelles Gedächtnis**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin/Doktorand