

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

**Direktor: Herr Prof. Dr. med. Peter Falkai**

**Einfluss genetischer Polymorphismen im GRIA1 Gen auf**  
**antizipatorische Sakkaden in der Schizophrenie**

**Dissertation**  
**zum Erwerb des Doktorgrades der Zahnmedizin**  
**an der Medizinischen Fakultät der**  
**Ludwig-Maximilians-Universität München**

**vorgelegt von**  
**Lars Petersohn**

**aus**  
**Lutherstadt-Wittenberg**

**2015**

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dan Rujescu

Mitberichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Angela Abicht

Mitbetreuung durch den

promovierten Mitarbeiter: PD Dr. re. biol. hum. Ina Giegling

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung 29. 10.2015

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>INHALTSVERZEICHNIS.....</b>	<b>III</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1 Die Schizophrenie .....	1
1.1.1 Definition .....	1
1.1.2 Historische Aspekte.....	1
1.1.3 Klassifikationen.....	2
1.1.4 Weitere Klassifikationssysteme .....	4
1.1.5 Verlauf und Prognose .....	5
1.1.6 Epidemiologie .....	6
1.1.7 Ätiologie.....	6
1.2 Genetik der Schizophrenie .....	9
1.2.1 Familien-, Adoptions- und Zwillingsstudien .....	10
1.2.2 Molekulargenetik, Kopplungs-und Assoziationsstudien .....	12
1.2.2.1 Kopplungsstudien .....	12
1.2.2.2 Assoziationsstudien .....	15
1.2.3 Neurochemische Aspekte .....	18
1.2.3.1 Neurotransmitter .....	18
1.2.3.2 Dopamin-Hypothese .....	19
1.2.3.3 Glutamat-Hypothese .....	20
1.2.3.4 Glutamatrezeptoren.....	22
1.2.3.5 Das GRIA1-Gen.....	25
1.2.3.6 GRIA1-Gen in Zusammenhang mit Schizophrenie ....	27
1.3 Bildgebende und neurophysiologische Aspekte der Schizophrenie.....	28
1.3.1 Hirnstrukturelle Veränderungen bei Schizophrenie.....	28
1.3.2 Neurophysiologie .....	29
1.4 Augenbewegungen.....	30
1.4.1 Physiologische Augenbewegungen .....	30
1.4.2 Sakkaden .....	31
1.4.3 Pathologische Störungen im Sakkaden-System.....	35
<b>2 Fragestellung.....</b>	<b>40</b>
<b>3 Material und Methoden .....</b>	<b>41</b>
3.1 Studien-Design.....	41
3.1.1 Vorbedingungen der Studiendurchführung .....	41

3.1.2	Rekrutierung der Studienteilnehmer .....	41
3.1.2.1	Kontrollgruppe gesunder Probanden .....	41
3.1.2.2	Patienten .....	42
3.2	Sakkaden Messung .....	43
3.2.1	Sakkaden .....	43
3.2.2	Räumliche Bedingungen .....	45
3.2.3	Stimuluspräsentation .....	46
3.2.4	Signalableitung .....	46
3.2.5	Kalibrierung .....	46
3.2.6	Messgrößen .....	47
3.2.7	Paradigmen .....	48
3.2.7.1	Antigap- Paradigma .....	48
3.2.7.2	Memory- Paradigma .....	51
3.2.8	Datenaufbereitung .....	53
3.3	Laborverfahren .....	54
3.3.1	DNA-Extraktion .....	54
3.3.2	DNA-Konzentrationsmessung .....	56
3.3.3	Genotypisierung .....	58
3.3.3.1	Das iPLEX-Verfahren .....	59
3.3.3.2	Statistische Auswertung .....	63
<b>4</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>65</b>
4.1	Analyse des GRIA1 Polymorphismus rs578772 .....	65
4.1.1	Genotypverteilung .....	65
4.1.2	G-Allelträger .....	68
4.1.3	A-Allelträger .....	71
4.1.4	Allelverteilung .....	74
4.2	GRIA1 mit dem Polymorphismus rs548294 .....	76
4.2.1	Genotypenverteilung .....	76
4.2.2	A-Allelträger .....	81
4.2.3	G-Allelträger .....	84
4.2.4	Allelverteilung .....	88
<b>5</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>93</b>
5.1	Diskussion der Methodik .....	96
5.1.1	Studiendesign .....	96
5.1.2	Stichprobe .....	101
	Sakkadenmessung .....	103
5.2	Diskussion der Ergebnisse .....	103
5.3	Zusammenfassung .....	107

<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>109</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>113</b>
<b>Abkürzungen und Fachbegriffe.....</b>	<b>115</b>
<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>118</b>
<b>Danksagung .....</b>	<b>149</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Die Schizophrenie

### 1.1.1 Definition

Das aus dem Griechischen stammende Wort Schizophrenie (skizo= spalten, phren= Verstand, Gemüt) beschreibt eine der schwerwiegendsten endogenen Psychosen mit vielgestaltigen Störungen der Persönlichkeit, des Denkens, der Wahrnehmung, der Realitätsauffassung und Affektivität ohne Beeinträchtigung des Bewusstseins (Peters, et al., 2007).

### 1.1.2 Historische Aspekte

Schizophrene Verhaltensweisen wurden bereits im Altertum beschrieben (Soranus, 52 n. Ch.), fanden jedoch in der heutigen wissenschaftlichen Darstellung im 19. Jahrhundert Erwähnung (Pinel, 1801; Morel, 1857; Kahlbaum, 1874; Hecker, 1871).

In seiner Arbeit über „Die Diagnose und Prognose der Dementia praecox“ fasste Kraepelin 1896 viele Ergebnisse früherer Autoren zusammen und führte entsprechend der Symptomatik eine Untergliederung der Dementia preacox mit den Formen Hebephrenie, Katatonie und paranoide- halluzinoide Störung ein (Kraepelin, 1896; Diefendorf, 1902).

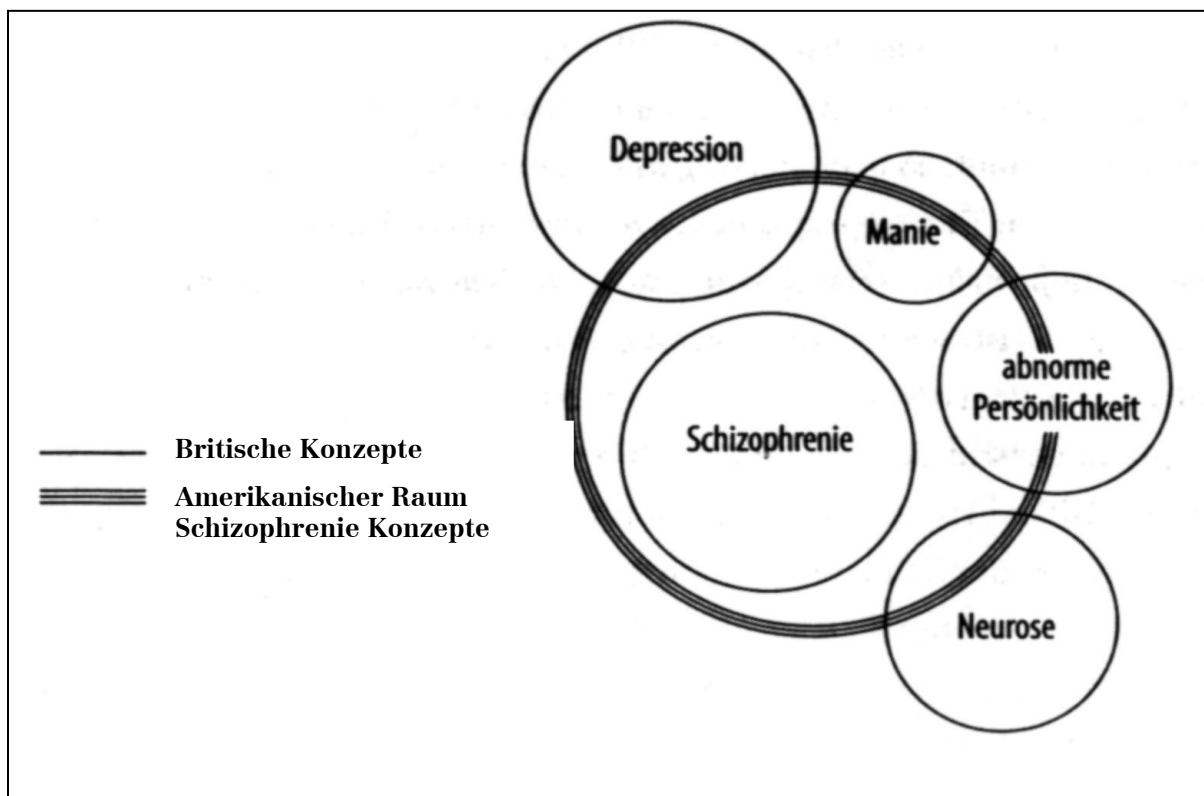
Eugen Bleuler entwickelte 1908 die Einteilung der Symptomatik in Grund- und akzessorische Symptome und charakterisierte den Zustand der Schizophrenie mit Zerfahrenheit des Denkens, des Gefühlslebens und der Unmöglichkeit, sich als einheitliche Person zu empfinden (Bleuler, 1911; Bleuler, 1972).

1928 befasste sich Menninger mit dem Krankheitsbild der Schizophrenie. Er empfahl unter anderem allen Therapeuten, auf eine Etikettierung der Kranken zu verzichten (Menninger, 1928).

Diese Überlegungen fanden sich später auch bei der Yarrow und Wing wieder (Yarrow et al., 1955; Wing, 1980) sowie bei Scheff „Etikett Geisteskrankheit“ und Keupp „Psychische Krankheit als abweichendes Verhalten“ (Scheff, 1966; Keupp, 1972).

### 1.1.3 Klassifikationen

Bis in die 70er Jahre hinein gab es trotz der frühen Ansätze von z.B. Kraepelin, Bleuler und Schneider nur wenige weltweit einheitliche Klassifikationen der Schizophrenie, da die Vielfalt aller möglichen Symptome klare Abgrenzungen erschwerte. Das führte z.B. dazu, dass in den USA doppelt so viele Schizophrenie-Patienten registriert wurden als in Großbritannien (Abb.1). Krankheitsbilder wie Manie, Neurose, Depression usw. wurden in den USA mit dazugezählt (Cooper et al., 1972).



**Abbildung 1: Schizophrenie-Konzepte in den USA und Großbritannien (Cooper et al., 1972; Finzen, 2008)**

Eine weitere Form der Klassifizierung der Schizophrenie etablierte sich in den 70er Jahren. Diese unterteilte die Schizophrenie in positive Symptome (Halluzination, Wahn, formale Denkstörungen und desorganisiertes Verhalten)

und negative Symptome (Alogie, Affektverarmung, sozialer Rückzug, Aufmerksamkeitsstörungen) (Andreasen, 1995; Andreasen und Olsen, 1982; Crow, 1980).

Heutzutage haben sich zwei weltweit gültige Klassifikationssysteme durchgesetzt. Das von der Weltgesundheitsorganisation eingeführte ICD (International Classification of Disorders) und das im amerikanischen Sprachraum vorherrschende DSM-System (Diagnostic and Statistical Manual).

Die WHO revidierte die Internationale Klassifikation psychischer Störungen ICD mehrfach über ICD-8, ICD-9 zur ICD-10, die seit 1991 auch in deutscher Übersetzung vorliegt. Danach wird die Schizophrenie nach ihren klinischen Symptomen in paranoide (ICD-10-F20.0), hebephrene (ICD-10-F20.1), katatone (ICD-F20.2) und undifferenzierte Schizophrenie (ICD-F20.3) sowie zusätzlich in postschizophrene Depression (ICD-F20.4), schizophrenes Residuum (ICD-F20.5), Schizophrenia simplex (ICD-F20.6) und sonstige Schizophrenien (ICD-F20.8) eingeteilt (WHO, 2001; DIMDI, 2001).

<b>paranoide Form</b>	Wahn und Halluzination
<b>hebephrene Form</b>	Störungen von Affekt, Antrieb, Denken
<b>katatone Form</b>	Störungen der Psychomotorik
<b>undifferenzierte Form</b>	Symptomatik kann keinem anderen Bild zugeordnet werden
<b>postschizophrene Depression</b>	nach akuter Krankheitsphase einsetzende Depression
<b>schizophrenes Residuum</b>	ausgeprägte Negativsymptomatik nach mindestens einjähriger akuter Krankheitsphase
<b>Schizophrenia simplex</b>	ausgeprägte Negativsymptomatik ohne vorangegangene Positivsymptome, meist chronisch

Als Leitsymptome nach der ICD-10 gelten: Gedankenlautwerdung, Kontroll- oder Beeinflussungswahn, kommentierende oder dialogisierende Stimmen, völlig



unrealistischer bizarrer Wahn, anhaltende Halluzinationen, Gedankenabreißen, katatone Symptome (wie z.B. Erregung) und Negativ-Symptome (wie z.B. Apathie oder inadäquate Affekte) (AWMF, 2009).

Parallel dazu definierte die *American Psychiatric Association (APA)* ihr diagnostisches und statistisches Manual, so 1980 in der 3. Auflage DSM-III und 1996 in der 4. Auflage DSM-IV, welches seit 1996 auch in dt. Übersetzung vorliegt. Nach DSM-IV werden 5 Haupttypen der Schizophrenie unterschieden, der paranoide, desorganisierte, katatone, undifferenzierte und residuale Typus (Möller et al., 2009).

Um Vorurteile zu vermeiden wurde der Begriff „*disorder*“ (Störung) an Stelle von „Krankheit“ eingeführt, was Flexibilität bei diagnostischen Entscheidungen und Einordnungen ermöglichte (Cumming et al., 2011).

Beide Klassifikationssysteme sind pragmatisch und atheoretisch. Sie gelten als Konstrukt und Arbeitshypothese (Finzen, 2008).

### 1.1.4 Weitere Klassifikationssysteme

Neben ICD und DSM haben sich weitere Klassifikationsschemata herausgebildet:

Nach dem Typenkonzept von Crow werden bei der Schizophrenie entsprechend der Symptome Typ 1 mit einer Positiv-Symptomatik und Typ 2 mit einer Negativ-Symptomatik unterschieden (Tabelle 1).

**Tabelle 1: Typenkonzept nach Crow (Crow, 1980)**

Typ	Symptom	Verlauf	CT-Befund	Neurologische Reaktion	Prognose
Typ I	Positivsymptom Wahn Halluzination	akut	unauffällig	gutes Ansprechen	günstig
Typ II	Negativsymptom Affektverflachung Sprachverarmung Sozialer Rückzug	chronisch	Ventrikel-Asymmetrie	schlechtes Ansprechen	ungünstig

Weitere Einteilungen basieren z.B. auf den Positiv- und Negativsymptomen, u.a. hat Liddle drei Syndromcluster vorgeschlagen (Liddle, 2003):

- Verarmung der Psychomotorik
- Desorganisation

- Realitätsverzerrung

Nancy Andreasen fasste die Symptome der Negativsymptomatik unter dem Stichwort der „sechs A“ zusammen (Andreasen, 1995):

- Affektverflachung
- Alogie
- Apathie/ Abulie
- Anhedonie
- Aufmerksamkeitsstörung
- Asozialität

### 1.1.5 Verlauf und Prognose

Der Verlauf der Schizophrenie ist durch das unregelmäßige Auftreten psychotischer Episoden und deren Intervalldauer gekennzeichnet.

Die Erkrankung beginnt in der Regel mit unspezifischen Prodromalanzeichen. Häufig zeigen sich dann erst nach wenigen Jahren erste psychotische Symptome und nach weiteren Monaten oder Jahren psychotische Krisen mit Hospitalisierung (Häfner, 2005).

Die Anzahl der Episoden der Schizophrenie unterschieden sich in Studien von Marneros et al. z.B. (Marneros et al, 1991; Assion et al., 2006):

- 8,8 % der Patienten wiesen eine Episode auf,
- 31,8 % der Patienten zwei oder drei Episoden,
- 23,6 % der Patienten mehr als vier Episoden.

Für die Schizophrenie-Prognose wird meist eine „Drittelregel“ angenommen, nach welcher je ein Drittel der Patienten ohne Residuen nach Ersterkrankung bleiben, ein Drittel der Patienten Rezidive bei aber noch vorhandener Anpassungs- und Arbeitsfähigkeit aufweisen und ein Drittel der Patienten einen ungünstigen chronisch-progredienten Verlauf meist einschließlich der Notwendigkeit der Frühberentung zeigen (Gleixner et al., 2010).

Als statistisch günstig erweisen sich sehr akut verlaufende Erstmanifestationen und ein höheres Lebensalter bei Ersterkrankung (Gleixner et al., 2010).

Generell ist die Schizophrenie eine schwerwiegende psychiatrische Erkrankung, deren Verlauf und Prognose im Einzelfall nicht abzuschätzen sind, da sowohl prognostisch günstige, als auch sehr ungünstige Faktoren einfließen können.

### **1.1.6 Epidemiologie**

Das Lebenszeitrisko, an einer Psychose aus dem schizophrenen Formenkreis zu erkranken, d.h. die Lebenszeitprävalenz, wird mit 0,6 – 1% angegeben.

Es wird davon ausgegangen, dass an einem gegebenen Stichtag unter 100.000 Menschen 200 - 400 von Schizophrenie betroffen sind. Das Erkrankungsrisiko liegt damit genauso hoch wie jenes, an einem Diabetes mellitus zu erkranken (Hauser et al., 2002).

Das mittlere Ersterkrankungsalter von Männern ist durchschnittlich einige Jahre früher als das von Frauen, die Lebenszeitprävalenz ist aber nicht geschlechtsabhängig (Jablensky & Cole, 1997; Engels, 2010).

Männer erkranken durchschnittlich erstmalig zwischen dem 15. - 35. Lebensjahr, davon 90% vor dem 30. Lebensjahr, Frauen zwischen dem 25. - 35. Lebensjahr, davon 66% vor dem 30. Lebensjahr (Finzen, 2008). Die Ursachen können im teilweise zunächst schleichenden Verlauf der Schizophrenie gesehen werden, welche erst mit einer Zunahme von weiteren Risikofaktoren zum Ausbruch kommen kann.

Bei der jahreszeitlichen Verteilung des Geburtszeitpunktes von Patienten mit Schizophrenie wird weltweit eine überdurchschnittliche Häufung von Geburten im späten Winter und Frühjahr beobachtet (Hettema et al., 1996; Gallagher et al., 1999; Watson et al., 2007; Turetsky et al., 2009).

### **1.1.7 Ätiologie**

Die Ätiologie der Schizophrenie ist nach wie vor ungeklärt. Aus heutiger Sicht wird von einer multifaktoriellen Ätiopathogenese ausgegangen, bei welcher

Umweltfaktoren zusammen mit genetischer Prädisposition die Ausbruchswahrscheinlichkeit begünstigen (Riederer, 1999).



**Abbildung 2: Entwicklungspsychologisches Konzept der Schizophreniegenese (nach: Riederer, 1999)**

Es wird davon ausgegangen, dass konstitutionelle- und umweltbedingte Faktoren zusammenwirken, um eine schizophrene Erkrankung auszulösen. Diese Verkettung spiegelt sich im Vulnerabilitäts- Stress- Modell bzw. Diathese-Stress- Modell wider (Abb. 2). Zu einer angeborenen Krankheitsdisposition treten kritische psychosoziale Belastungssituationen und Konflikte sowie biologische Stressoren hinzu. Die Kombination dieser Faktoren führt zu einem erhöhten Risiko, an Schizophrenie zu erkranken (Möller et al., 2009).

Als weitere mögliche Einflussfaktoren, werden intrauterine Veränderungen und Virusinfektionen angenommen.

Während der Gravidität sollen virale Faktoren über Reaktionen des mütterlichen Immunsystems Entwicklungsstörungen neuronaler Strukturen des Fetus hervorrufen, die dadurch ein erhöhtes Risiko für Schizophrenie schaffen könnten (Torrey et al., 2002; Pearce, 2002; Starr, 2006).

Nach Untersuchungen an Überlebenden der Spanischen Grippe brachte Menniger erstmalig den Influenzavirus mit Schizophrenie in Verbindung (Menninger, 1928). Diese Beobachtungen wurden von mehreren Studien bestätigt (Izumoto et al., 1998; Limosin, 2003), in anderen Untersuchungen jedoch widerlegt (Cannon et al., 1996; Mino et al., 2000). Inzwischen gilt als gesichert, dass sich durch eine Virusgrippe während der Schwangerschaft das Risiko für das Kind, später an einer Schizophrenie zu erkranken, um 4 - 8% erhöht (Torrey et al., 2002; Myers, 2008). Virale Einflüsse wurden auch im Zusammenhang mit den Herpes simplex Viren 1 und 2, Varicella Zoster Viren und Zytomegalie nachgewiesen (Buka et al., 2001; Dickerson et al., 2003; Leweke et al., 2004; Yolken, 2004).

Auch Parasiten wie das Toxoplasma gondii werden verdächtigt, Schizophrenie auszulösen. Sie greifen in den Dopaminstoffwechsel ein. Eine erhöhte Konzentration von Toxoplasma- Antikörpern findet sich im Blut von Schizophrenie Patienten. Das deutet auf eine Infektion während der Schwangerschaft hin (Nickl-Jockschat, 2010).

Toxikosen, Rhesusfaktorinkompatibilität und Geburtskomplikationen, wie zum Beispiel Sauerstoffmangel, steigern das Risiko ebenso, im späteren Leben an Schizophrenie zu erkranken (O'Callaghan et al., 1994; Kunugi et al., 2001; Dalman et al., 2001; Crow, 2001; Boog, 2004; Rohde, 2007). Eine Addition von Faktoren erhöht die Wahrscheinlichkeit des Erkrankungsausbruchs (Cannon et al., 1998). Als Ursache wurden außerdem Autoimmunerkrankungen in Erwägung gezogen (Albrecht, 2009).

Auch soziale Einflussfaktoren und Stress wurden diskutiert, jedoch weniger als Ursache sondern vielmehr als mitbestimmende Faktoren von Verlauf und Prognose angesehen (Kircher et al., 2007).

Die Inzidenz liegt in sozial schwächeren Schichten der Bevölkerung um das dreifache über der in der Mittel- und Oberschicht (Riederer, 1999). Die Sozial-Drift-Hypothese geht davon aus, dass die Erkrankten einem sozialen Abstieg unterliegen (Häfner, 1995). Ursache ist die krankheitsbedingte soziale Behinderung, welche bei Früherkrankenden eine Beeinträchtigung, bei Späterkrankenden ein Abstieg des bereits erreichten sozialen Niveaus auslöst. (Häfner, 2005).

Das Familienmilieu wird als krankheits- und verlaufsbeeinflussender Faktor und als möglicher Auslöser bei vorhandener Vulnerabilität anerkannt (Häfner, 2005).

Ereignisse, wie Not, Katastrophen, Überforderungen, Lebensereignisse werden als Life- Event- Ansatz in die Ursachenforschung einbezogen.

Diskutiert werden auch Einflüsse wie Drogenkonsum (insbesondere Cannabis) und neurodegenerative Veränderungen, die modulierend zu bewerten sind und nicht als alleinige Ursache verstanden werden können, sondern im Zusammenhang der multifaktoriellen Genese der Schizophrenie mit genetischen Faktoren, embryonalen Entwicklungsstörungen, hirnorganischen Störungen, sozio-kulturellen oder psychoreaktiven Aspekten einhergehen (Gleixner et al., 2010). Untersuchungen der Universität von Queensland konnten in einer prospektiven Beobachtungsstudie aufzeigen, dass das Rauchen von Cannabis das Risiko, an einer Schizophrenie zu erkranken, verdoppeln kann (Hall, 2006).

### **1.2 Genetik der Schizophrenie**

Der relative Einfluss genetischer Faktoren wird in der Ätiologie der Schizophrenie mit etwa 45 - 75% vermutet (Cannon et al., 1998; Franzek und Beckmann, 1996; Onstand et al., 1991, Knoblauch 2007, Nickl-Jockschat, 2010). Heritabilitätsuntersuchungen befassen sich in ihrem Hauptschwerpunkt damit, Häufungen von schizophrenen Psychosen in Familien, bei Geschwistern und Zwillingen aufzufinden und nachzuweisen.

### 1.2.1 Familien-, Adoptions- und Zwillingsstudien

Familien-, Zwillings- und Adoptionsstudien konnten inzwischen mit Sicherheit empirisch belegen, dass die Schizophrenie neben anderen Faktoren auch genetische Ursachen hat (Bailer et al., 2002).

#### Familienstudien

Familienstudien belegen, dass das Risiko, Schizophrenie zu entwickeln, mit zunehmender genetischer Verwandtschaft zu einer bereits erkrankten schizophrenen Person steigt (Mc Guffin et al., 1996, Tsuang et al., 2001; Giegling et al., 2008). Tsuang et al., 2001 geben das erbliche Risiko wie folgt an:

#### Risiko:

- Allgemeine Bevölkerung 1%
- Bei Verwandten 3. Grades 2%
- Bei Verwandten 2. Grades 6%
- Bei Verwandten 1. Grades 9%

#### Konkrete Erkrankungsrisiken ergeben sich für:

- Eltern von Schizophrenen Patienten 2 - 10 %
- Geschwister von Schizophrenen Patienten 6 - 12 %
- Kinder von Schizophrenen Patienten 9 - 16 %
- Kinder mit 2 Schizophrenie Eltern 20 - 50 %
- Enkel und Neffen 1 - 3 %

Da bei Familienstudien meist eine gemeinsame Umgebung vorliegt, kann keine Differenzierung genetischer Voraussetzungen und beeinflussender Umweltfaktoren getroffen werden. Es konnte aber gezeigt werden, dass vor allem Probanden mit ausgeprägter Negativsymptomatik familiär mit psychotischen Störungen belastet sind (Kendler et al., 1995; van Os et al., 1997). Bei Angehörigen von Schizophrenie- Patienten wurde eine signifikant höhere Anzahl von Sekundärfällen (0-2%) im Vergleich zu den Angehörigen Gesunder festgestellt (Bailer et al., 2002).

### **Zwillingsstudien**

Mittels Zwillingsstudien konnte gezeigt werden, dass die Konkordanzrate der schizophrenen Erkrankungen bei zweieiigen Zwillingen jener der übrigen Geschwister entspricht, während sie bei eineiigen Zwillingen bei 45 - 75% (Bailer et al., 2002), und damit im Durchschnitt bei etwa 50% liegt. Das bedeutet, dass weitere Faktoren, z.B. Umweltfaktoren, zum Ausbruch der Erkrankung beitragen.

Da monozygote Zwillinge nicht nur die gleichen pränatalen sondern meist auch postnatalen Entwicklungsbedingungen, sowie auch gleiche Reaktionen ihrer Umwelt erfahren, könnte die Heritabilität überschätzt werden.

Zwillingsstudien, bei denen nach Positiv-/ und Negativ- Symptomatik differenziert wurde, zeigten, dass die konkordanten Zwillinge häufiger mit vermehrten Negativsymptomen, schlechter prämorbidier Anpassung und weniger paranoider Symptomatik belastet sind, als die diskordanten Paare (Dworkin et al., 1988).

Das lässt auf eine stärkere genetische Komponente der Negativsymptomatik schließen.

### **Adoptionsstudien**

Für die Erforschung ursächlicher Zusammenhänge der Schizophrenie stellen Adoptionsstudien eine geeignete Methode dar, da sie eine Trennung genetischer und umweltbedingter Faktoren voneinander ermöglichen und Hinweise darauf geben können, ob familiäre Häufungen das Ergebnis von gemeinsamen Umweltfaktoren oder von genetischen Faktoren darstellen.

Werden gesunde Kinder in Familien mit einem schizophrenen Elternteil adoptiert, erkranken diese im Allgemeinen nicht an Schizophrenie (Kety et al., 1994).

Im Falle einer Adoption von Kindern schizophrener Eltern in gesunde Familien behalten diese ihr erhöhtes Risiko, an Schizophrenie zu erkranken (Kety et al., 1994, Kendler et al., 2003).



### 1.2.2 Molekulargenetik, Kopplungs-und Assoziationsstudien

Molekulargenetische Untersuchungen ermöglichen das Auffinden von Genen oder Variationen, welche bestimmte Fähigkeiten oder Krankheiten beeinflussen können (Goldberg et al., 2004). Es werden zwei verschiedene Strategien angewendet, diese Gene zu identifizieren:

- Familienbasierte Untersuchungen durch Kopplungsanalysen
- Fall-Kontroll-Assoziationsstudien nicht verwandter Personen
  - genomweite Assoziationsstudien (GWA)
  - Kandidatengen-Assoziationsstudien

#### 1.2.2.1 Kopplungsstudien

Mittels Kopplungsstudien wird untersucht, ob innerhalb einer Familie ein Markerallel überzufällig häufig mit einer Krankheit vererbt wird und die Abweichung von den Mendelschen Gesetzen innerhalb der Stammbäume gemessen.

Ein Marker und eine mit dem Phänotyp gekoppelte DNA-Sequenz werden mit geringerer Wahrscheinlichkeit durch eine Rekombination getrennt, je näher sie auf einem Chromosom liegen (Vink et al., 2006). Kopplung definiert sich somit durch die räumliche Nähe zwischen den DNA-Marker und dem Gen, welches die Phänotyp-Auffälligkeit auslöst (Plomin et al., 1999; Bøddeker und Ziegler, 2000).

Ein Gen- Kartierungsverfahren ermöglicht die Bestimmung der in Verbindung stehenden Genorte vor der eigentlichen Identifizierung des Gens (Rujescu, 2007).

So konnte eine Kopplung von Schizophrenie mit Chromosom 1q42 gezeigt werden (Blackwood et al., 2001), einer Region für die eine balancierte Translokation zwischen den Chromosomen 1q42 und 11q21 bei Schizophreniepatienten entdeckt wurde (St Clair et al., 1990) und welche zu einem Defekt der dort lokalisierten zwei Risikogene, DISC1 und DISC2, (*disrupted in schizophrenia 1 und 2*) führte.

Mehrere Kopplungsstudien bestätigen Chromosom 22q11-12 als mit Schizophrenie gekoppelte Region. Unter anderem ist hier das Gen für Catechol-O-Methyltransferase (COMT) lokalisiert. Dieses Enzym baut Dopamin im

synaptischen Spalt ab. Störungen in diesem System führen vermutlich zu schizophrener Erkrankung (Nickl-Jockschat et al., 2010).

Von einer Kopplung mit Chromosom 5q bei britischen und isländischen Familien geht eine Studie von Sherrington aus (Sherrington et al., 1988). Spätere Untersuchungen konnten dies teilweise bestätigen (Straub et al., 1997, Schwab et al., 1997), teilweise keine Hinweise finden (Aschauer et al., 1990).

Weitere Kopplungssignale wurden auf Chromosom 6 (Dysbindin-Gen), Chromosom 8 (Neuregulin-1- Gen) und Chromosom 13 (G72/DAOA-Gen) identifiziert (Gleixner et al., 2010).

Eine größere Übereinstimmung in den Ergebnissen der bisherigen Kopplungsstudien, als bislang vermutet, fanden O'Donovan et al. (2003) bei der Auswertung einer großen Anzahl genomweiter Kopplungsstudien zu den genetischen Ursachen von Schizophrenie (Tab. 2).

Auf Chromosom 1q21-22 ist der Genabschnitt lokalisiert (Brzustowicz et al., 2000), der zusammen mit 6p25-22 (Straub et al., 1995), sowie 6q25 (Lindholm et al., 2001), 6q23 (Lerer et al., 2005) und 13q32 (Blouin et al., 1998) die stärkste Kopplung erreichte (O'Donovan et al., 2003).

Die wichtigsten chromosomalen Regionen, die Kopplungssignale für die Schizophrenie aufweisen, sind nach der Metaanalyse von O'Donovan auf den Chromosomen 1, 3, 5, 6, 8, 10, 12, 13, 22 zu finden (O'Donovan et al., 2003).

**Tabelle 2: Zusammenfassung der unterstützenden Beweise von Kopplungsstudien nach O'Donovan et al. 2003**

Kopplungs-region	Unterstützende Studie	Untersuchte Population	Gefundene Region	Statistischer Beweis
1q21-22	Brzustowicz et al. (2000) Gurling et al. (2001)	Kanada/Island UK Kanada/Island UK	1q21-22 1q21-23	MLS = 6.5* MLS = 3.2
1q42	Hovatte et al. (1999) Ekelund et al. (2000) Blackwood et al. (2001)	Finnland (isoliert), Finnland (allg. Bevölkerung) UK	1q32.2-q41 1q42 1q42	Zmax = 3.8 MLS = 2.51 MLS = 3.6
5q21-33	Schwab et al. (1997) Camp et al. (2001) Gurling et al. (2001) Straub et al. (2002) DeLisi et al. (2002) Paunio et al. (2001)	Deutschland/Israel Palau Island/UK Irland Costa Rica Finnland (allg. Bevölkerung)	5q31 5q22-qter 5q33.2 5q21-31 5q21-31 5q33	MLS=1.8 MLS=2.5 MLS=3.6 NPL=2.65 MLS=1.78 Zmax = 3.16
6p24-22	Moises et al. (1995) Straub et al. (2002) Schwab et al. (2000)	Island Irland Deutschland/Israel/Ungarn	6p22 6p25-22 6p	P=0.005 NPL=3.59* NPL3.3
6q21-25	Cao et al. (1997) Kaufmann et al. (1998) Martinez et al. (1999) Lindholm et al. (2001) Lerer et al. (2003)	Eur-Amerik./Afr-Amerik. Afr-Amerikanisch Eur-Amerik./Afr-Amerik. Schweden Israel	6q21-q22.3 6q16-24 6q16-21 6q25 6q23	MLS=3.06 NPL=1.89 MLS=3.18 MLS=6.6* NPL=4.6*
8p22-21	Blouin et al. (1998) Kaufmann et al. (1998) Brzustowicz et al. (2000) Gurling et al. (2001) Garver et al. (2001) Straub et al. (2002) Stefansson et al. (2002)	Eur-Amerik./Afr-Amerik. Afr-Amerik. Kanada Island/UK Eur-Amerik./Afr-Amerik. Irland Island	8p21-22 8pter-q12 8p21 8p22.1-22 8p23 8p22-21 8p12-21	NPL=3.64 NPL=2.27 MLS=2.8 MLS=3.6 NPL=186 NPL=2.56 MLS=2.53
10p15-11	Faroane et al. (1998) DeLisi et al. (2002) Schwab et al. (2000) Straub et al. (2002)	Eur-Amerikanisch Europa/Chile Deutschland/Israel/Ungarn Irland	10p11-15 10p12 10p12 10p15 - 11	NPL = 3.36 NPL=3.13 NPL = 1.78
13q32-34	Blouin et al. (1998) Brzustowicz et al. (2000)	Eur-Amerik/Afr-Amerikanisch /Kanada	13q32 13q31-32	NPL =14.18* MLS = 3.81
22q11-12	Blouin et al. (1998) DeLisi et al. (2002)	Eur-Amerik/Afr Europa/Chile	22q11 22q12-13	NPL=2.42 Zmax = 2.0

\*Kriterien für einen genomweiten Kopplungsbeweis erfüllt MLS = Maximum LOD (logarithm of the odds) Score; NPL = Non – Parametric-Linkage; Zmax = Maßeinheit für das Vertrauen in ein statistisches Ergebnis, für Zmax > 3 gilt die Kopplung vereinbarungsgemäß als erwiesen (O'Donovan et al., 2003).

Eine Metaanalyse von Lewis umfasste 20 genomweite Kopplungsstudien mit über 1200 Stammbäumen. Die Studie erbrachte die genomweit signifikantesten Daten auf 2p12-q22.1. Desweiteren wurden starke Assoziationen auf den Loci 1p13.3-q23.3, 2q22.1-q23.3, 3p25.3-p22.1, 5q23.2-q34, 6pter-21.1, 8p22-p21.1, 11q22.3-q24.1, 14pter-q13.1, 20p12.3-p11 und 22pter-q12.3 entdeckt (Lewis et al. 2003).

In 32 genomweiten Kopplungsstudien identifizierten NG et al. eine signifikante Kopplung für die Chromosomen Loci 1, 2q (118,7-152 Mb), 3q, 4q, 5q, 8p und 10q. Eine Eingrenzung der Gesamtstichprobe auf Personen ausschließlich europäischer Herkunft erbrachte keine signifikante Kopplung der Gesamtstichprobe, aber für das Chromosom 8p (15.7-32.7 Mb) eine signifikante Kopplung in der europäischen Stichprobe (Ng et al. 2009).

## 1.2.2.2 Assoziationsstudien

Neben Untersuchungen von Familien in Kopplungsstudien, spielen Assoziationsstudien eine große Rolle bei der Erforschung genetischer Risikofaktoren psychiatrischer Erkrankungen (Abb. 3).

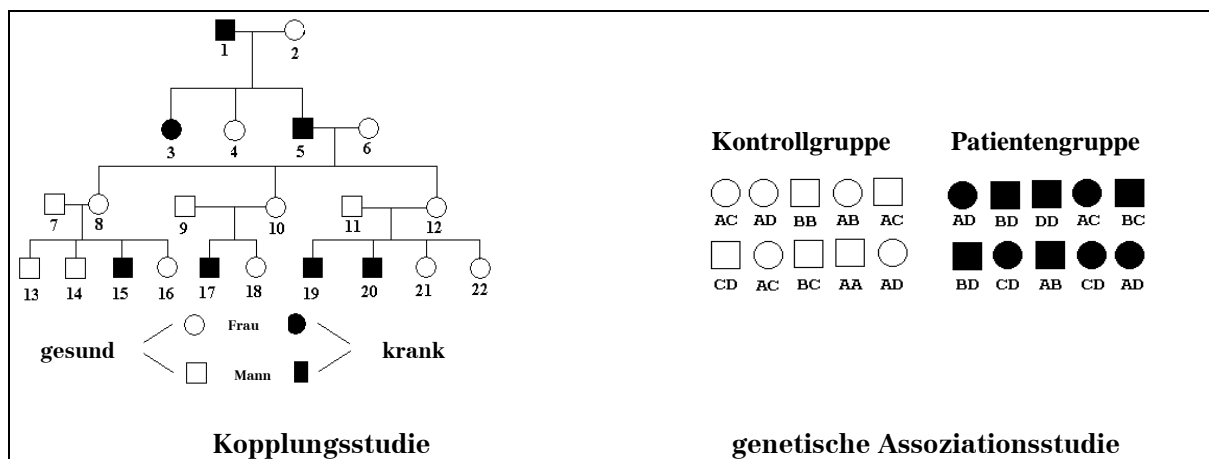


Abbildung 3: Vergleich zwischen Kopplungsstudie -und Assoziationsstudie (Rujescu, 2007)

Durch Vergleich einer Patientenstichprobe mit einer Kontrollgruppe gesunder Personen ist es möglich, ein mit der Erkrankung verknüpftes genetisches Merkmal, also eine Veränderung in der DNA-Sequenz, zu identifizieren. Eine Assoziation liegt dann vor, wenn der spezifische genetische Marker der untersuchten Patientengruppe bei kranken Probanden häufiger oder seltener vorkommt als in der Stichprobe Gesunder (Böddeker & Ziegler, 2000). Assoziationsstudien stellen eine sensible Methodik zum Auffinden von Suszeptibilitäts- Genen dar, welche einen geringen Einfluss auf eine Erkrankung ausüben, wie z.B. auf die Schizophrenie.

Sobald ein Allel signifikant mit einer Variation eines quantitativen Phänotyps assoziiert ist, steht dieses Allel oder ein mit diesem Allel im Kopplungsgleichgewicht stehende Variation in Verbindung zum

Erscheinungsbild und ist vermutlich die Ursache für die Phänotyp-Variation (Goldberg et al., 2004).

Zahlreiche Studien konnten Assoziationen mit Schizophrenie nachweisen, wie z.B. eine Assoziation mit Dysbindin (DTNBP1) (van Den Bogaert et al., 2003; Steffanson et al. 2002, Burdick et al., 2007), G72 und DAAO (Schumacher et al. 2004) und DAAO (Madeira, 2008), NRG1 (Thomson et al., 2007) und das Gen für RSG4 (Schlaepfer und Nemeroff 2012).

Straub und Weinberger fanden in einer Metaanalyse 17 mit Schizophrenie assoziierende Gene: DISC1, DAAO, DAOA, COMPT, DTNBP1, RGS4, ERBB4, GAD1, MUTED, PPP3CC, GRIK4, FEZ1, GRM3, AKT1, CHRNA7, PRODH und NRG1 (Straub und Weinberger, 2006).

In einer weiteren Metaanalyse fanden Allen et al. eine signifikante Assoziation von 24 Polymorphismen auf den Genen DAO, DRD1, DRD2, DRD4, DTNBP1, GRIN2B, GABRB2, HP, IL1B, MTHFR, PLXNA2, SLC6A4, TP53, TPH1, APOE und COMPT (Allen et al., 2008).

Im Unterschied zu den einfachen Assoziationsstudien ermöglichen genomeweite Assoziationsstudien (GWA's), risikosteigernde Polymorphismen aufzudecken, die zuvor noch nicht mit Schizophrenie in Zusammenhang gebracht wurden.

Es entfällt die Notwendigkeit vorheriger Kenntnis bestimmter Kandidatenregionen, da die genomweiten Studien eine gleichzeitige Untersuchung hunderttausender SNPs einer Person ermöglichen (Rujescu et al. 2009).

GWA's werden als Analyse mit gepoolter Genotypisierung oder als individuelle Genotypisierung durchgeführt. Bei der gepoolten Genotypisierung werden zwei Pools gebildet, welche die DNA von jeweils vielen verschiedenen Patienten und Kontrollpersonen beinhalten und diese in ihrer Allelfrequenz verglichen, bei einem Unterschied wird dann eine individuelle Genotypisierung vorgenommen. Hierbei wird die Allelfrequenz aller auf einem Genchip vorhandenen Marker für jeden einzelnen Teilnehmer bestimmt.

Erstmalig wurde von Mah 2006 eine GWA Studie mit 320 Probanden und 325 Kontrollpersonen durchgeführt. Die gepoolte DNA wurde an 25000 SNPs aus

14000 Genen genotypisiert. Im Ergebnis zeigte sich eine Assoziation des Gens PLXNA2 auf 1q32 mit Schizophrenie (Mah et al., 2006).

Lencz fand eine Assoziation in der pseudoautosomalen Region des X-bzw. Y-Chromosoms des Gens CSF2RA, colony stimulating factor, receptor 2 alpha (rs4129148) (Lencz et al., 2007).

In einer weiteren großen genomweiten Assoziationsstudie zur Schizophrenie an 479 Patienten und 2937 Probanden und einer Folgestudie fanden O'Donovan et al. 3 chromosomale Regionen, welche mit Schizophrenie assoziiert sind: 2q32.1 (ZNF804A, Zink-Finger-Gen 804A), 11p14.1 und 16p13.12, wobei ZNF804A auch mit Bipolaren Störungen (BP) und Depression im Zusammenhang steht (O'Donovan et al., 2008; Walters et al. 2010).

In einer GWA Studie mit 1067 Schizophrenie Patienten und 1111 Kontrollen aus Indonesien konnten Schwab et al. 2013 eine Assoziation des T-Allels rs1344706 des ZNF804A Gens (2q32.1) nachweisen (Schwab et al., 2013).

Das Internationale Schizophrenie Consortium (ISC) bestätigte die bis dahin bekannten Ergebnisse zum ZNF804A. Es wurden weiterhin ein SNP auf Chromosom 22 und über 450 SNPs der MHC Region, Major- Histocompatibility Complex, hinzugefügt (Purcell et al., 2009).

Im selben Jahr konnten Corvin und Morris die Struktur und Funktion des MHC beschreiben. Der MHC repräsentiert 1% des menschlichen Genoms mit 4 Millionen Basenpaaren, 4 Mb, und befindet sich auf dem kurzen Arm des Chromosoms 6 (6p21). Er codiert klassische Gene, transplantations-HLA, Immun- und Nicht-HLA-Immunproteine und ist an der Schizophrenie Anfälligkeit beteiligt (Corvin und Morris, 2009).

In einer genomweiten Metaanalyse an kaukasischen Teilnehmern fanden Shi et al. 2009 sieben SNPs auf dem Gen 6p22.1, die mit Schizophrenie assoziiert sind (Shi et al. 2009).

Need et al. fanden 2009 in einer GWA mit 871 Patienten und 863 Kontrollpersonen europäischer Herkunft zwar unter den getesteten SNPs keine relevanten neuen Ergebnisse, die mituntersuchten SNVs an 1 013 Schizophrenie Patienten und 1 084 Kontrollpersonen europäischen Raumes sowie 60 Patienten

und 30 Kontrollen afrikanischen Ursprungs konnten NRXN1 (Neurexin 1), auch von Rujescu 2009 beschrieben, und APBA2 (Amyloid beta A4 precursor protein-binding A2) bestätigen (Need et al., 2009; Rujescu, 2009).

Eine Studie von Giegling et al. konzentrierte sich auf genetische Untersuchungen zu potentiellen Veränderungen der intrazellulären Ca-Homöostase in Verbindung mit Schizophrenie und inkludierte DAO, DAOA, DTNBP1, NRG1, erbB4, NOS1 und NRGN (Giegling et al., 2010)

Donohoe et al. fanden 2011 in einer genoweiten Studie eine Assoziation des Polymorphismus rs12807809 des NRGN Gens (Neurogranin) (Donohoe et al., 2011).

In einer Studie von Kang et al. wurden an 218 Schizophrenie Patienten und 380 gesunden Probanden koreanischer Herkunft 5 Einzel-Nucleotid-Polymorphismen des GRIA1 Gens, rs1428920, rs1552834, rs1422889, rs10035143 und rs2926835, untersucht und eine signifikante Assoziation von rs1428920 und rs2926835 sowohl für Genotyp als auch Allel festgestellt (Kang et al., 2012).

Schizophrenie (SZ) und Bipolare Störungen (BPD) haben eine hohe Heritabilität sowie klinische und genetische Komplexität. Lee et al. überprüften genomweite Assoziationsstudien (GWA) und Studien der Kopienzahl Varianten (CNV) in SZ und BPD auf genetische Risiken. Die mit Schizophrenie assoziierten Gene ZNF804A, NRGN, TCF4 Transkriptionsfaktor 4, und der MHC Haupthistokompatibilitäts Komplex auf Chromosom 6 sowie Gene, welche mit Bipolaren Störungen assoziiert sind (ANK3, CACN1A2, DGKH, 16p12, PBRM1 und NCAN) waren inkludiert. Lee et al. empfahlen vereinheitlichende Modelle zu schaffen, um zukünftig unterschiedliche Studien vergleichbarer darstellen zu können. (Lee et al. 2012).

### **1.2.3 Neurochemische Aspekte**

#### **1.2.3.1 Neurotransmitter**

Einen entscheidenden Beitrag zur Erforschung der Schizophrenie konnte die Biochemie mit der Entdeckung der Neurotransmitter leisten.

Die Neurotransmitter sind heterogene biochemische Stoffe, welche als Botenstoffe aus ihren präsynaptischen Speicherorten durch Eintreffen elektrischer Impulse zur Signalübertragung ausgeschüttet werden. Sie diffundieren über den synaptischen Spalt zu den Rezeptoren des nachgeschalteten postsynaptischen Neurons (Gleixner et al., 2010).

Der wichtigste exzitatorische Transmitter im zentralen Nervensystem ist Glutamat und im peripheren Nervensystem Acetylcholin, die wichtigsten inhibitorischen Transmitter sind Gamma-Aminobuttersäure (GABA) und Glycin. Weiterhin sind Noradrenalin, Dopamin und Serotonin als Transmitter bekannt (Häfner, 2005).

Die Neurotransmitter werden eingeteilt in

- Biogene Amine (Acetylcholin, Katecholamine u.a. Dopamin),
- Neuropeptide,
- Aminosäuren,
- lösliche Gase.

### **1.2.3.2 Dopamin-Hypothese**

Die über Jahrzehnte bestehende Annahme einer generellen Hyperaktivität dopaminerger Neurone (Carlsson et al., 1967; Carlsson & Lindquist, 1963) wurde durch eine differenzierte Dopamin-Hypothese ersetzt, welche von einem subcorticalen Überschuss (insbes. im Striatum) und einem corticalen Mangel an Dopamin (insbes. präfrontal) ausgeht (Davis et al., 1991; Weinberger et al., 2004).

Hierbei vermag der subcorticale Überschuss die Positivsymptome, das präfrontale Defizit die Negativsymptome und kognitiven Defizite zu erklären (Weinberger et al., 1987; Davis et al., 1991; Schultz et al., 2010).

Die Wirksamkeit der Neuroleptika, welche als Antagonisten an den D2-Dopaminrezeptoren wirken, gibt Rückschlüsse darauf, dass bei der Schizophrenie von einer erhöhten Dopamin-Konzentration an den Rezeptoren im Gehirn, insbesondere im Bereich der limbischen Areale (Temporallappen mit Hippocampus, Corpus amygdaloideum, präfrontaler Cortex, Area tegmentalis ventralis) und fronto-temporo-limbische Dyskonnektivität der neuronalen



Netzstruktur zu vermuten ist (Gleixner et al., 2010 ). Diese Hypothese wird auch von der Tatsache unterstützt, dass Dopamin-Antagonisten die Positiv-Symptomatik der Schizophrenie- Patienten erheblich verbessern (Trepel, 2008; Silbernagl und Lang, 2013).

### **1.2.3.3 Glutamat-Hypothese**

In der Glutamathypothese wird von einer Unterfunktion des glutamatergen Systems ausgegangen (Kim et al., 1980; Goff und Coyle, 2001; Meador-Woodruff und Healy, 2000; Jentsch und Roth, 1999; Olney und Faber, 1995; Hasan, 2014).

Es wird angenommen, dass eine Unterfunktion von Glutamat am NMDA-Rezeptor zur Ausbildung der Negativsymptomatik bei Schizophrenie führt.

Es besteht eine starke Verminderung glutamaterger Neurone in der limbischen Struktur des Temporallappens, besonders im Gyrus parahippocampalis und im Hippocampus (Köhler, 2013).

Substanzen, die Glutamat antagonisieren, z.B. Ketamin oder PCP (Phencyclidin), können schizophrenieähnliche Symptome auslösen (Borchard-Tuch, 2007).

- Dissoziales Erleben
- Rückzug
- Konzentrations- und Aufmerksamkeitsstörungen
- Gedächtnisstörungen
- Zerfahrenheit der Gedanken

Dopamin- und Glutamathypothese stehen nach bisherigen Erkenntnissen in einem antagonistischen Verhältnis zueinander, d. h. glutamerge Neurone aus dem Kortex hemmen die Dopaminfreisetzung aus Neuronen, deren Ursprung im Hirnstamm liegt (Schultz et al., 2010).

Da sowohl Veränderungen in der dopaminergen als auch glutamatergen Neurotransmission festgestellt wurden, wird inzwischen von einer Dopamin-Glutamat-Hypothese gesprochen, welche ein realistischeres Modell der neurochemischen Imbalance bei der Schizophrenie darstellt. Diese zielt auf Alterationen in beiden Transmittersystemen und deren Interaktionen ab (MacGuffin, 2010).

### **Das glutamaterge System**

Glutamat, als dissoziiert vorliegende Form der Glutaminsäure (Aminoglutar-säure, 2-Aminoglutarsäure), zählt zu den nicht essentiellen Aminosäuren und wird im menschlichen Organismus gebildet, indem das aus dem Krebszyklus stammende 2-Oxo-Glutamat aminiert wird (Stryer et al., 2003).

Neben seiner Bedeutung als exzitatorischer Neurotransmitter kommt der Aminosäure Glutamat vor allem die Aufgabe der Gluconeogenese und Entgiftung von Ammoniak zu (Karlson et al. 2005; Löffler, 2008).

Unter Einfluss von Glutamatcarboxylase entsteht aus Glutamat auch der inhibitorische Neurotransmitter GABA.

Glutamat wurde gemeinsam mit der ähnlichen Aminosäure Aspartat als exzitatorischer Neurotransmitter klassifiziert und insbesondere im auditiven System autoradiographisch und immunhistochemisch nachgewiesen (Trepel, 2008).

Im limbischen System ziehen die glutamatergen und aspartargen Pyramidenzellen des Hippocampus zu den Septumkernen. Im olfaktorischen System verbinden ihre Neuronen den Bulbus olfactorius mit der präpiriformen Rinde (Trepel, 2008).

Glutamat ist in den Pyramidenzellen des Neocortex vorhanden und wurde außerdem in folgenden Bahnen nachgewiesen, welche von den Pyramidenzellen entspringen: Tractus corticostriatalis, Tractus corticothalamicus, Tractus corticotectalis, Tractus corticopontinus und Tractus corticospinalis (Kretschmann und Weinrich, 2007). Glutamaterge Neurone kommen neben den genannten Bahnen und im Neocortex, Hippocampus, Cerebellum auch in der Retina und im Corti-Organ vor (Trepel, 2008).

Im Hippocampus sind außerdem der Tractus perforans vom entorhinalen Cortex zum Hippocampus und Neurone innerhalb des Hippocampus (Körnerzellen des Gyrus dentatus, Pyramidenzellen) glutamaterg und im Cerebellum die Parallelfasern der Körnerzellen und die Kletterfasern der Nuclei olivares inferiores in der Kleinhirnrinde (Schiebler und Korf, 2007).

Immunhistochemische Untersuchungen geben Hinweise darauf, dass Brückenkernneurone von modulatorischen Transmittersystemen wie dem metabotropen glutamatergen System sowie Acetylcholin und Noradrenalin beeinflusst werden könnten (Trepel, 2008).

Es lassen sich die Lokalisationen glutamaterger/aspartaterger Neurone im ZNS wie folgt zusammenfassen: Olivenkomplex der medulla oblongata, Ncl.pontis, Kleinhirnrinde und Kleinhirnerne, Thalamus, Großhirnrinde, Hippocampus, Bulbus olfactorius und Ncl.subthalamicus (Trepel, 2008)

### 1.2.3.4 Glutamaterezeptoren

Die Glutamaterezeptoren binden spezifisch den exzitatorischen Neurotransmitter Glutamat.

Glutamat diffundiert durch Exozytose nach weniger als einer Millisekunde über den synaptischen Spalt, bindet an den Glutamaterezeptoren (GluRs) und aktiviert das postsynaptische Neuron (Abb. 4). Auf dem Wege einfacher passiver Diffusion aus dem synaptischen Spalt und durch neuronale und gliale Glutamattransporter wird in 1ms die glutamaterge Transmission wieder beendet (Clements, 1996; Diamond, 1997).

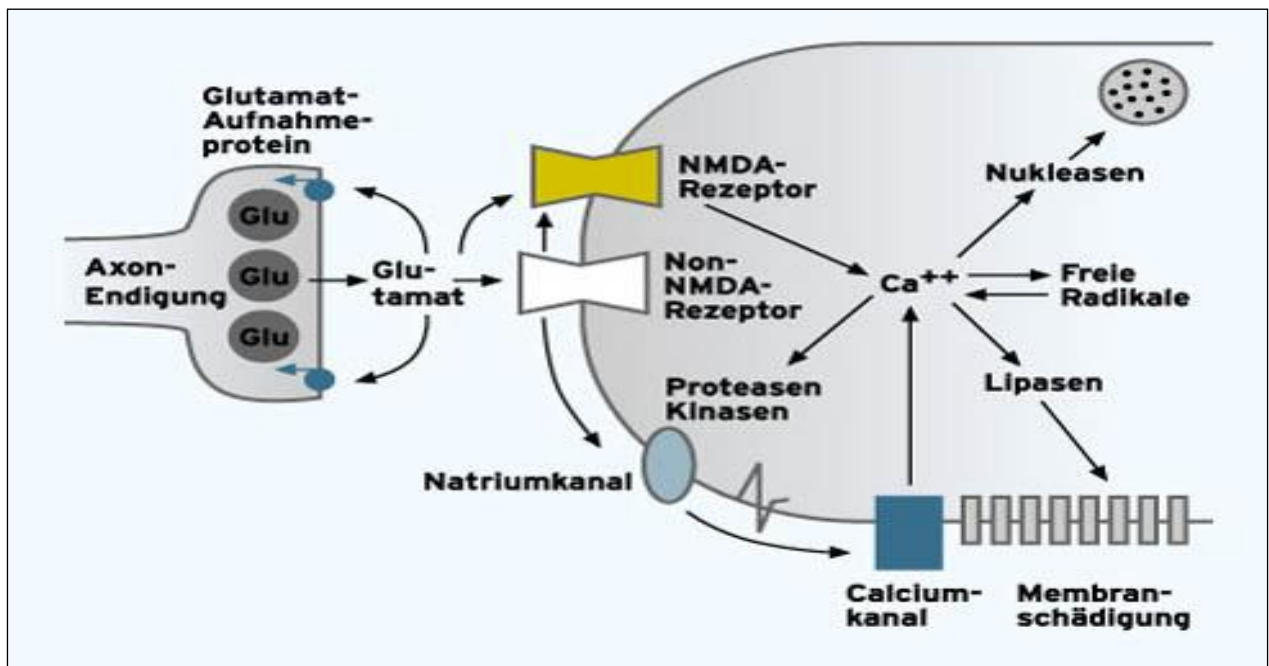


Abbildung 4: Aufbau einer glutamatergen Synapse (Meyer, 2012)

Auf Grund ihres Leitungsprinzips werden metabotrope und ionotrope Glutamat-Rezeptoren unterschieden (Gerlach et al., 2009).

Die metabotropen Rezeptoren aktivieren ein intrazelluläres G-Protein und damit eine Signalkaskade. G-protein-gekoppelte Rezeptoren (GPCR), leiten Signale über GTP- (Guanosintriphosphat-) bindende Proteine (G-Proteine) in das Zellinnere weiter. Es fließen keine Ionen durch die Membran (Gerlach et al., 2009).

Es sind acht unterschiedliche Formen bekannt (mGlu1-mGlu8), die in drei Gruppen untergliedert werden. Die zur Gruppe I gehörenden mGlu1 und mGlu5, aktivieren die Phospholipase C, was zur Anreicherung von IP3 und Diacylglycerol (DAG) im Inneren der Zelle führt. Durch IP3-Rezeptoren kommt es dann zur Freisetzung von Calciumionen aus dem endoplasmatischen Reticulum, wobei DAG vor allem die Proteinkinase C aktiviert (Kötter et al., 2004). Die in Gruppe II eingeordneten mGluR2 und mGluR3 beeinflussen die Adenylatcyclase negativ (Kötter et al., 2004) und die Glutamaterezeptoren mGluR4, mGluR6, mGluR7 und mGluR8 der Gruppe III hemmen ebenfalls die Adenylatcyclase (Reinmuth et al., 2010).

Es wird auch eine Gruppe IV diskutiert, welche an die Phospholipase D gekoppelt ist (Albani-Torregrossa et al., 1999).

Metabotrope Glutamaterezeptoren steuern das Kaskaden-System über das heterotrimere Guaninnukleotid-bindende Protein direkt über die RAS-Kaskade. Dabei aktiviert RAS als G-Protein die MAP-Kinase direkt oder indirekt über eine membrangebundene Phospholipase C (PLC), welche ein Plasmamembranlipid in die *second messenger* 1,2-Diacylglycerin (DAG) und Inosit-1,4,5-trisphosphat (IP3) spaltet. IP3 dringt durch das Cytosol und wird am Endoplasmatischen Reticulum von einem spezifischen Rezeptor gebunden, der Calcium-Ionen ins Cytosol freisetzt. Nun wirken die Calcium-Ionen als weitere *second messenger* zur Aktivierung von Proteinkinasen (Jordan et al., 2000).

Bei den ionotropen Rezeptoren hingegen kommt es nach Öffnung eines Ionenkanals und Veränderung der Membranleitfähigkeit zum direkten Ionenaustausch. Ionotrope Glutamat-Rezeptoren steuern den Einstrom der Calcium-Ionen und aktivieren damit Calcium/Calmodulin abhängige Kinasen, welche weitere Kaskaden beeinflussen oder in den Kern eindringen und Transkriptionsfaktoren aktivieren (Soderling, 2000).

Die ionotropen Rezeptoren (AMPA-Rezeptoren, NMDA-Rezeptoren und Kainat-Rezeptoren) sind alle hochaffin für Glutamat, und weisen eine unterschiedliche Präferenz für ihre jeweiligen Agonisten auf.

Die Glutamatrezeptoren sind nach ihren jeweiligen Agonisten benannt, NMDA (N-Methyl-Aspartat), AMPA (2-Amino-3-(3-hydroxy-5-methyl-isoxazol-4-yl)propansäure, KA (Kainat), QUIS (Quisqualinsäure) und AP4 (2-Amino-4-phosphonobutyrate) (OMIM, 2013). Sie enthalten die halbautonomen Domänen ATD (extrazelluläre aminoterminal Domäne), LBD (extrazelluläre Ligandenbindungsdomäne), TMD (Transmembran Domäne), CTD (intrazelluläre carboxyterminale Domäne). Die Aktivierung des Glutamatrezeptors wird durch die Bindung der Agonisten (Glycin, D-Serin, Aspartat und Glutamat Analoga) zur LBD eingeleitet (Traynelis et al. 2010; Hevers, 2012).

NMDA Rezeptoren werden durch die Bindung ihres spezifischen Agonisten aktiviert und bestehen aus jeweils 2 Untereinheiten GluN1 mit entweder zwei GluN2 oder einer Kombination von GluN2 und GluN3, wobei GluN1 und GluN3 die Glycin-Bindungsstelle und GluN2 die Glutamat-Bindungsstelle bilden (Traynelis, 2010).

Das Öffnen des NMDA-Rezeptorenkanales erfordert neben der Bindung von Glutamat auch die Beseitigung seiner Blockade durch ein Magnesiumion zur Depolarisation an der postsynaptischen Membran (Kreutz, 2010).

Kainat-Rezeptoren sind aus fünf Untereinheiten zusammengesetzte Ionenkanäle, welche in erster Linie eine Natrium- und Kaliumleitfähigkeit aufweisen, aber auch im geringeren Maß calciumleitfähig sind (Förstl, 2006).

AMPA Rezeptoren werden durch die Bindung ihres spezifischen Agonisten AMPA aktiviert. Sie entstehen als Dimere mit ATD-Wechselwirkung und nachfolgender Tetramerisierung durch LBD- und TMD- Wechselwirkung. Die Zusammensetzung erfolgt im Endoplasmatischen Retikulum. AMPA Rezeptoren bestehen aus 4 Untereinheiten GluR1, GluR2, GluR3 und GluR4. Jede Untereinheit besteht aus rund 900 Aminosäuren. Die Polypeptidkette zieht sich mehrfach durch die Membran zu einer Schleife und bildet so den Kationenkanal. AMPA Rezeptoren sind tetramere Ionenkanäle mit einer Leitfähigkeit für Natrium- und Kaliumionen, und in Abhängigkeit von der Zusammensetzung

ihrer Proteineinheiten können sie auch eine Leitfähigkeit für Calcium aufweisen (Kreutz, 2010).

### 1.2.3.5 Das GRIA1-Gen

GRIA1 gehört zur Familie der ionotropen alpha-Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionat (AMPA)-Rezeptoren und codiert für den AMPA1-Rezeptor.

Durch *in situ* Hybridisierung konnte gezeigt werden, dass GRIA1 mRNA vorwiegend im Körnerzellband und in den Pyramidenzellen des Hippocampus exprimiert wird. Expressionen lassen sich aber auch außerhalb des ZNS nachweisen, so z.B. im Dünndarm (Shannon et al., 1989), in der Nebennierenrinde (Ogita et al., 1987), in den Inselzellen der Bauchspeicheldrüse (Inagaki et al., 1995, Weaver et al., 1996, Weaver et al., 1998), in Knochenzellen (Chenu et al., 1998; Patton et al., 1998), in der Haut (Carlton et al., 1995), in peripheren Monozyten (Malone et al., 1986), in Megakaryozyten (Genever et al., 1999) und Gewebemastzellen (Purcell et al., 1996).

Durch *in-situ*-Hybridisierung wurde das GRIA1 Gen auf Chromosom 5q33 lokalisiert (GeneCards, 2012).

Unter Verwendung somatischer Zell- Hybride ergibt sich eine Sublokalisation von 5q31.3- 5q33.3. In dieser Region konnte eine Kopplung zur Schizophrenie nachgewiesen werden (O'Donovan et al., 2003).

Die Funktion des durch GRIA1 kodierten AMPA1 Rezeptors besteht vor allem in der Signalsteuerung und Signalverarbeitung (Gallo et al., 2000).

Durch alternatives Spleißen der Flip- Flop Exons, welche für je 38 Aminosäuren kodieren, entstehen funktional unterschiedliche Untereinheiten des AMPA-Rezeptors.

Etwa die Hälfte der aus Rattenhirn isolierten DNA wurde als Flip Sequenz, und die andere Hälfte als Flop Sequenz isoliert. Die Flip Versionen von GRIA1 und GRIA3 wurden in CA3 Neuronen, sowohl Flip als auch Flop in CA1 Neuronen des Hippocampus nachgewiesen (OMIM, 2013). Die Flip- und Flop Isoformen sind an der Regulation der Geschwindigkeit der Sensibilisierung und Desensibilisierung des Rezeptors beteiligt (Huang et al., 2007).

Desweiteren werden den Isoformen unterschiedliche pharmakologische und kinetische Eigenschaften und Einflüsse auf die Ströme von L-Glutamat und AMPA zugesprochen, weniger Einfluss aber auf Kainat. Es wird vermutet, dass die Exon-Umschaltung adaptiv wichtige Veränderungen im Zusammenhang mit der synaptischen Plastizität bewirken kann (Sommer et al., 1990).

Um die Änderungen in den AMPA-Rezeptor-Abschnitten lebender Neurone erfassen zu können, wurde die AMPA-Rezeptor-Untereinheit GluR1 mit grün fluoreszierendem Protein (GFP), als GluR1-GFP, markiert und im Zusammenhang mit den hippocampalen Neuronen der CA1-Region betrachtet (Shi et al., 2001). GluR1-GFP wurde vorübergehend in den hippocampalen CA1 Neuronen nachgewiesen. Durch tetanische Stimulation werden markierte Rezeptoren in dendritische Dorne weitergeleitet. Eine Langzeitpotenzierung bewirkt dabei eine Aufrechterhaltung der Aktivität und synaptische Reifung (Shi et al. 2001). Wechselwirkung von Hippocampus Langzeit-Potenzierung (LTP) und Langzeit Depression (LTD) ändert reversibel die Phosphorylierung des AMPA Rezeptors GluR1 und trägt zur Speicherung von Informationen im Gehirn und zur synaptischen Plastizität bei (Lee et al. 2003). Lee et al. fanden heraus, dass die AMPA- Rezeptor-Phosphorylierung einen entscheidenden Beitrag zur synaptischen Plastizität leistet. Die Plastizität der reifen hippocampalen CA1-Synapsen konnte mittels grün- fluoreszierendem-Protein (GFP) auch an Mäusen nachgewiesen werden (Mack et al., 2001).

Die Einbeziehung der *in-vivo* untersuchten AMPA Glutamat-Rezeptoren trägt zum Nachweis der Neuroplastizität bei (Schmitt et al., 2003). Umbauprozesse an den glutamatergen GRIA1 kodierten Rezeptoren und Synapsen konnten nachgewiesen werden (Park et al., 2003). Die postsynaptischen Neurone leiten die Informationen zur seitlichen Amygdala weiter und beeinflussen damit wichtige Lernprozesse (Rumpel et al., 2005).

Um zu testen, ob GRIA 1 für die Plastizität von Lernen und Gedächtnis notwendig ist, wurden Mäuse mit knockin Mutationen in den GluR1-Phosphorylierungsstellen generiert (Lee et al., 2003). Die Phospho-Mutanten-Mäuse wiesen Defizite in Langzeit-Depression (LTD) und Langzeit-Potenzierung (LTP) auf, des Weiteren Speicherdefekte bei räumlichen Lernaufgaben und Defizite bei der Erinnerungsbewahrung.

GRIA1 hat somit neurophysiologische Aufgaben im excitatorischen Neurotransmitter-System.

### **1.2.3.6 GRIA1-Gen in Zusammenhang mit Schizophrenie**

Das GRIA1 Gen wird als ein entscheidender Marker vermutet, welcher an der Schizophrenie – Erkrankung beteiligt sein könnte (Herzberg et al., 2006; Lang et al., 2007; Benes et al., 2008; Iatropoulos et al., 2009; Chen et al., 2010; Wedenoja, 2010; Kim et al., 2010).

Eine Assoziations-Studie in der italienischen Bevölkerung untersuchte mit 8 Polymorphismen eine weite Spanne des GRIA1 Gens und fand signifikante Unterschiede zwischen der Gruppe Schizophrener Patienten und der gesunden Kontrollgruppe bei den SNPs rs707176 und rs2963944, sowie dem Mikrosatelliten rs10631988. Eine Haplotyp-Analyse erbrachte ein signifikant gehäuftes Auftreten des Haplotypen C09CC,  $p=0,009$  bei den Schizophrenie Patienten (Magri et al., 2006; Bailer et al., 2002).

Generell gibt es nur relativ wenige Studien zum GRIA1 Gen im Zusammenhang mit Schizophrenie, häufiger mit anderen Krankheitsbildern, wie z.B. Migräne (Formicola et al., 2010), Angstzuständen (Schumacher et al., 2010) und Bipolaren Störungen (Kerner, 2009; Chiesa, 2012).

In einer Studie von Kang et al. wurden an 218 Schizophrenie Patienten und 380 gesunden Probanden koreanischer Herkunft 5 Einzel-Nucleotid-Polymorphismen des GRIA1 Gens, rs1428920, rs1552834, rs1422889, rs10035143 und rs2926835, untersucht und eine signifikante Assoziation von rs1428920 und rs2926835 sowohl für Genotyp als auch Allel festgestellt (Kang et al., 2012).

In einer weltweit bisher größten GWA Studie des Psychiatric Genomics Consortium, an welcher sich mehr als 80 Zentren aus 35 Staaten beteiligten, wurden 108 Verdachtsgene für Schizophrenie gefunden, 83 von ihnen waren bisher noch nicht beschrieben worden.

Es wurden u.a. auch Gene identifiziert, die an der glutamatergen Neurotransmission und synaptischen Neuroplastizität beteiligt sind wie GRM3, GRIN2A, SRR und GRIA1. Die Hypothese des Zusammenhangs der



Schizophrenie mit einer Funktionsstörung des glutamatergen NMDA- Rezeptors konnte somit bestätigt werden (Ripke S et al. 2014; Nature, 2014).

Zusammenfassend konnten bisherige Studien zum GRIA1Gen in Assoziation zu schizophrenen Erkrankungen bereits signifikante Zusammenhänge belegen.

### **1.3 Bildgebende und neurophysiologische Aspekte der Schizophrenie**

#### **1.3.1 Hirnstrukturelle Veränderungen bei Schizophrenie**

Eine verminderte Glutamataktivität im Gehirn scheint ursächlich an strukturelle Bedingungen und Entwicklungsstörungen geknüpft zu sein. So wurden an erst- und chronisch erkrankten Schizophreniepatienten Strukturveränderungen des Gehirns festgestellt (Lewis, 1996 und Myers, 2008).

Das trifft insbesondere für Veränderungen und Volumenminderungen des limbischen Systems, im Bereich des Lobus temporalis, des Thalamus, der präfrontalen Großhirnrinde u.a. Hirnareale zu (Trepel, 2008). Eine massive Verminderung glutamaterger Neurone im limbischen System des Temporallappens, besonders im Gyrus parahippocampalis und im Hippocampus wurden registriert (Trepel et al., 2008; Kircher et al., 2007).

Auch eine Erweiterung des Ventrikelsystems, insbesondere der Seitenventrikel und des dritten Ventrikels, auf etwa 126% der normalen Größe, sowie ein reduziertes Gesamthirnvolumen mit Atrophien, besonders im Bereich der beiden Frontallappen und der medialen Temporallappen unter Beteiligung von Bereichen des Hippocampus konnte im MRT beobachtet werden (Häfner et al., 2005; Möller et al., 2007). Ein internationales Forscherteam konnte mit MRT Untersuchungen, Muster im Gehirn bereits im Frühstadium der Erkrankung darstellen, die nur bei Schizophrenie Patienten auftreten (Graser, 2014).

Ein deutlicher Verlust grauer Hirnsubstanz wurde an Schizophrenie-Patienten unabhängig des in der gleichen Studie untersuchten Cannabis-Konsums anhand von MRT- Aufnahmen festgestellt (Rais, 2008).

### 1.3.2 Neurophysiologie

Die Veränderungen der Cortexstruktur sind ursächlich sowohl an der Pathologie der Schizophrenie als auch an der Steuerung von Augenbewegungen beteiligt. Neurophysiologische Theorien versuchen die funktionellen Störungen Schizophrener Patienten zu erklären, indem sie Defizite bei der Informationsverarbeitung postulieren. Zu diesen „kognitiven Basisstörungen“ gehören u.a. eine Schwäche der selektiven Aufmerksamkeit sowie Einschränkungen der Reaktions- und Assoziationsfähigkeit (Lencz et al., 2008).

Nach der Monitortheorie von Frith und Done (1988) werden äußere Bilder und Eindrücke mit einem inneren, auf bestehenden Erfahrungswerten beruhenden Monitor abgeglichen, bevor zielgerichtete beantwortende Handlungen folgen (Abb. 5).

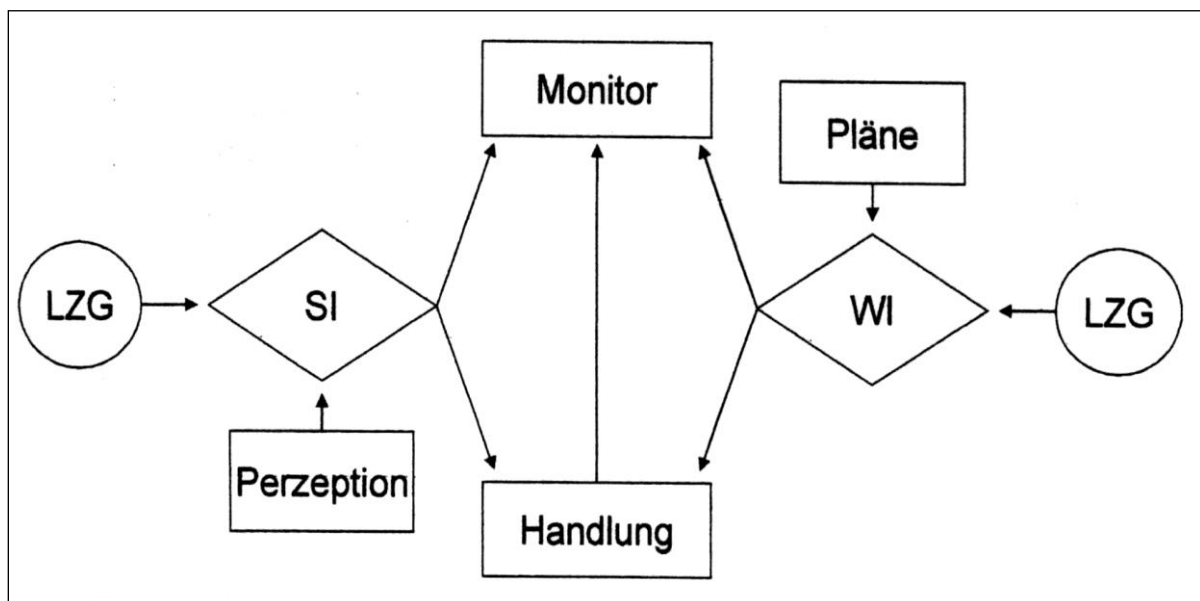


Abbildung 5: Monitortheorie nach Frith und Done (1989)

SI= *stimulus intention*, WI= *willed intention* und LZG= Langzeitgedächtnis.

Auf der einen Seite gibt es eine Kategorie von Handlungen, die durch äußere Stimuli in Abstimmung mit dem Langzeitgedächtnis (LZG) ausgeführt werden (*stimulus intention*, SI). Auf der anderen Seite können Handlungen durch innere repräsentierte Willensimpulse ausgelöst werden, die als Pläne ebenfalls mit dem Langzeitgedächtnis verglichen und ausgeführt werden (*willed intention*, WI). Parallel zu den ausgeführten Handlungen wird dabei jeweils durch den

hypothetischen Monitor die entsprechende Handlungsintention registriert, und mit den Informationen aus der tatsächlich ausgeführten Handlung verglichen.

In dieser Theorie findet sich auch das so genannte Re- Afferenz- Prinzip wieder, welches maßgeblich den Ablauf der Augenbewegungen widerspiegelt (Karnath und Thier, 2012).

Analog zu einer intendierten Handlung wird von einer Folgebewegung ausgegangen, von der eine interne Kopie erstellt wird, die Re-Afferenz. Diese wird mit der aktuellen Augenposition verglichen (Frith et al., 1989).

Dieses Monitorsystem ist bei Schizophreniepatienten gestört. Sie sind nicht mehr in der Lage, die äußeren Bilder (die von äußeren Stimuli gerichtete Intention= SI), von ihren eigenen inneren Impulsen und Bildern (WI) zu unterscheiden (Frith et al., 1988).

Frith und Done vermuten in der Region des Hippocampus diesen hypothetischen Monitor, der mit dem frontalen Cortex kommuniziert, so dass schizophrene Störungen an defekte Eingangsstrukturen vom frontalen Cortex zum Hippocampus gekoppelt sein könnten (Frith et al., 1989).

### 1.4 Augenbewegungen

#### 1.4.1 Physiologische Augenbewegungen

Der korrekten visuellen Wahrnehmung der Umwelt dient die biokuläre konjugierte Blickmotorik, wobei die Region des schärfsten Sehens, die Fovea centralis des menschlichen Auges, Sehobjekte mit hoher räumlicher Auflösung abbildet und fixiert. Physiologische Augenfolgebewegungen ermöglichen die Abbildung eines fixierten Bildes als Blickziel (Schmidt et al., 2007).

Das okulomotorische System steuert dabei die stabile Positionierung der visuellen Abbilder auf der Netzhaut, nach den Prinzipien *two goals* und *two modes*.

Das *two- goals*- Prinzip ermöglicht die Abbildung mit Zentrierung und Fixierung extrafovealer retinaler Bilder auf die Fovea bis zu einer Abweichung von  $0,8^\circ$  im zentralen Bereich des Gesichtsfeldes als „goal 1“ und Ausschluss von

Bildverschiebungen durch Eigen- und Umweltbewegungen von mehr als 2-4°/s als „*goal II*“ (Kömpf et al., 1998).

*Two-modes* umfassen die langsamen (*smooth pursuit*) und die schnellen Augenbewegungen (Sakkaden). Dabei wird mit den Sakkaden das Blickziel angesteuert, und mit den langsamen Augenbewegungen das Sehobjekt verfolgt (Kömpf et al., 1998).

### 1.4.2 Sakkaden

Schnelle, konjugierte, ruckartige Augenbewegungen deren Geschwindigkeit, Amplitude und Richtung während des Ablaufs nicht korrigiert werden können, werden als Sakkaden definiert (franz. *saccade*= Ruck, Stoß). Sie dienen dem Ansteuern eines Blickzieles, unter anderem dem Lesen einer Wortsprache durch Vorwärtssprünge des Auges zu den je folgenden Textabschnitten. Eine Informationsaufnahme erfolgt jedoch erst mit der danach folgenden Fixation des Blickzieles.

Sakkaden können vestibulär, z.B. beim Bewegen des Kopfes als Reaktion auf optische, akustische oder sonstige Reize in der Peripherie, reflexiv ausgelöst werden (Hochrein et al., 2004; Hertel et al., 2009). Sie können aber auch beim bewussten Umschauen, z.B. in einer neuen Umgebung, als willentliche, intentionale Sakkaden oder intern getriggerte Willkürsakkaden entstehen (Kramme et al., 2002; Baumbach et al., 2007). Diese schnellen Blickzielbewegungen erreichen Geschwindigkeiten bis zu 1000°/s bei einer Dauer von 15–100ms bzw. mit einer Kraft von 50g im Normalfall bis maximal 100g (Bayer et al., 2005).

Die Amplituden variieren entsprechend ihrer Ausrichtung:

1. Abduktion (nasal) und Adduktion (temporal) um ca. 50°
2. Elevation (nach oben) selten mehr als 45°
3. Depression (nach unten) bis 60°
4. normale Abläufe im täglichen Leben bis 20° (Kreisz et al., 2008)

Da Sakkaden über ihr eigentliches Ziel hinaus schießen, folgen ihnen Korrekturbewegungen:

1. Dynamische Überschuss-Sakkade, etwa 20ms Dauer (Korrektur-Sakkade)
2. Gleitende Überschuss- Sakkade (Glissade) mit etwa 200ms Dauer
3. Statische Überschuss-Sakkade mit zwischenzeitlichem Verharren in falscher Position von etwa 150-200 ms, dann folgt die Korrektur-Sakkade (Heckel et al., 2002)

Während einer Sakkade wird der Sehvorgang unterdrückt und das zu erwartende Bild vorausberechnet (sakkadische Suppression). Deshalb werden Sakkaden nicht bewusst wahrgenommen. Die sakkadische Suppression wird durch die medio- temporalen Areale (MT) und medio- superior- temporale Areale (MST) gesteuert. In diesen Bereichen kehren die auf bestimmte Bewegungsrichtungen spezialisierten Neurone die Orientierungen der Sakkaden um. Im Abgleich mit den Neuronen, welche die Sakkaden- Orientierung beibehalten, ergibt sich ein widersprüchliches Signal, das eigentliche bewegte Bild wird „ausgeblendet“ (Heckel et al., 2002). Der Zusammenhang zwischen den Gehirn-Arealen und den Sakkadenfunktionen wird in Tabelle 3 dargestellt (Finzen, 2008).

Zwei Prinzipien steuern die raschen Augenbewegungen. Einerseits die starke kurzzeitige Entladung der Motoneurone, welche die Kontraktion der agonistischen äußeren Augenmuskeln bewirkt (Puls) und andererseits die tonische Innervation, welche zum Ziel hat, dass diese Verkürzung der Muskeln und die damit erreichte Position fixiert bleibt (Step) (Lehrner, 2011).

Eine Geschwindigkeitskodierung findet in den prämotorischen Kernen statt. In der Gegend des Nucleus praepositus hypoglossi und des Nucleus vestibularis ist der neuronale Integrator lokalisiert. Das Kleinhirn beeinflusst via caudalen Nucleus fastigii (CFN) die exzitatorischen (EBN), die inhibitorischen (IBN) und die Pausenneurone (OPN) (Abbildung 6, Robinson et al., 2001).

**Tabelle 3: Zusammenhang Gehirn-Area und Sakkaden-Funktionen (Finzen, 2008)**

Area	Visuelle Reflexsakkaden	Willkürsakkaden	Kognitive Funktion
VC Visueller Cortex	retinotopie visuelle Information (kontralateraler Ausfall)	retinotopie visuelle Information (kontralaterale Suchsakkaden)	primäre "Sehrinde" (kontralaterale homonyme Hemianopsie)
PPC PosteriorparietalCortex	Initiierung/ Metrik (kontralateraler Latenzverzögerung/ Hypometrie)	räumliche Programmierung > Initiierung, Integration visuelle + extraretinale Informationen (Hypo-/Dysmetrie > Latenzverzögerung)	Visuelle Raumorientierung/ Raumkonstanz/fokale visuelle Aufmerksamkeit (kontralateraler Neglekt/Raumsinnstörung)
FAF Frontales Augenzentrum	willkürliche Suppression (via SNPR) (instabile Fixation durch erhöhte Distraktibilität)	Initiierung > Metrik (Latenzverzögerung/Fehlen > Hypometrie)	willkürliche visuelle Exploration (kontralateraler explorativ-motorischer Neglekt/defektes visuelles Suchen)
SMA-Supplementär motorisches Areal	Suppression?  (Distraktibilität?)	Sakkadensequenzen: Lernen/ Initiierung/zeitliche Programmierung Sakkadensequenzierung verzögert/ Reihenfolge falsch)	motorische Programme/Zeitgeberfunktion  Störung sequentieller Bewegungsmuster
PFC Präfrontaler Cortex	Suppression  (Distraktibilität?)	Speicherung des Lokalisation intern repräsentierter Blickziele/Prädiktion (Hypometrie erinnelter Sakkaden/ wenig antizipatorische Sakkaden)	räumliches Arbeitsgedächtnis  (räumliche Fehler bei "delayed response tasks")
Hippo-Kampus	Keine	Speicherung zeitlicher Information (falsche Reihenfolge erlernter Sakkadensequenzen)	Kurzzeitgedächtnis (amnestische Syndrome)

Die exzitatorischen Neurone (EBN) sind für die Erregung und deren Weiterleitung zuständig. Die Aufgabe der inhibitorischen Neurone (IBN) besteht darin, die vom Licht auf die Netzhaut eintreffenden und in elektrische Impulse umgewandelten Informationen in ein hemmendes Signal umzuwandeln und so an das nächste Neuron weiterzuleiten. Dadurch werden Signale gedämpft, wenn auf benachbarte Zellen stärkeres Licht eintrifft und somit der Kontrast verschärft. Burstneurone sind die Auslöser der Sakkaden, welche der Abbildung neuer in der Peripherie erscheinender Informationen dienen (*long-lead burst neurone* ändern ihre Aktivität 100 ms vor Beginn einer Sakkade und *short-lead*

*burst neurone* beginnen ihre Aktivität 8-12 ms vor Beginn der Sakkade. Die Aufgabe der Pausenneurone besteht darin, die *short-lead- Burstneurone*, über eine tonische Inhibition zu synchronisieren bis die Sakkade vollzogen wird (Baumbach et al., 2007). Während der Sakkaden und Lidschlägen sind die Pausenneurone inaktiv, im Zustand der Fixation zeigen sie sich tonisch aktiv (Berke et al., 2002).

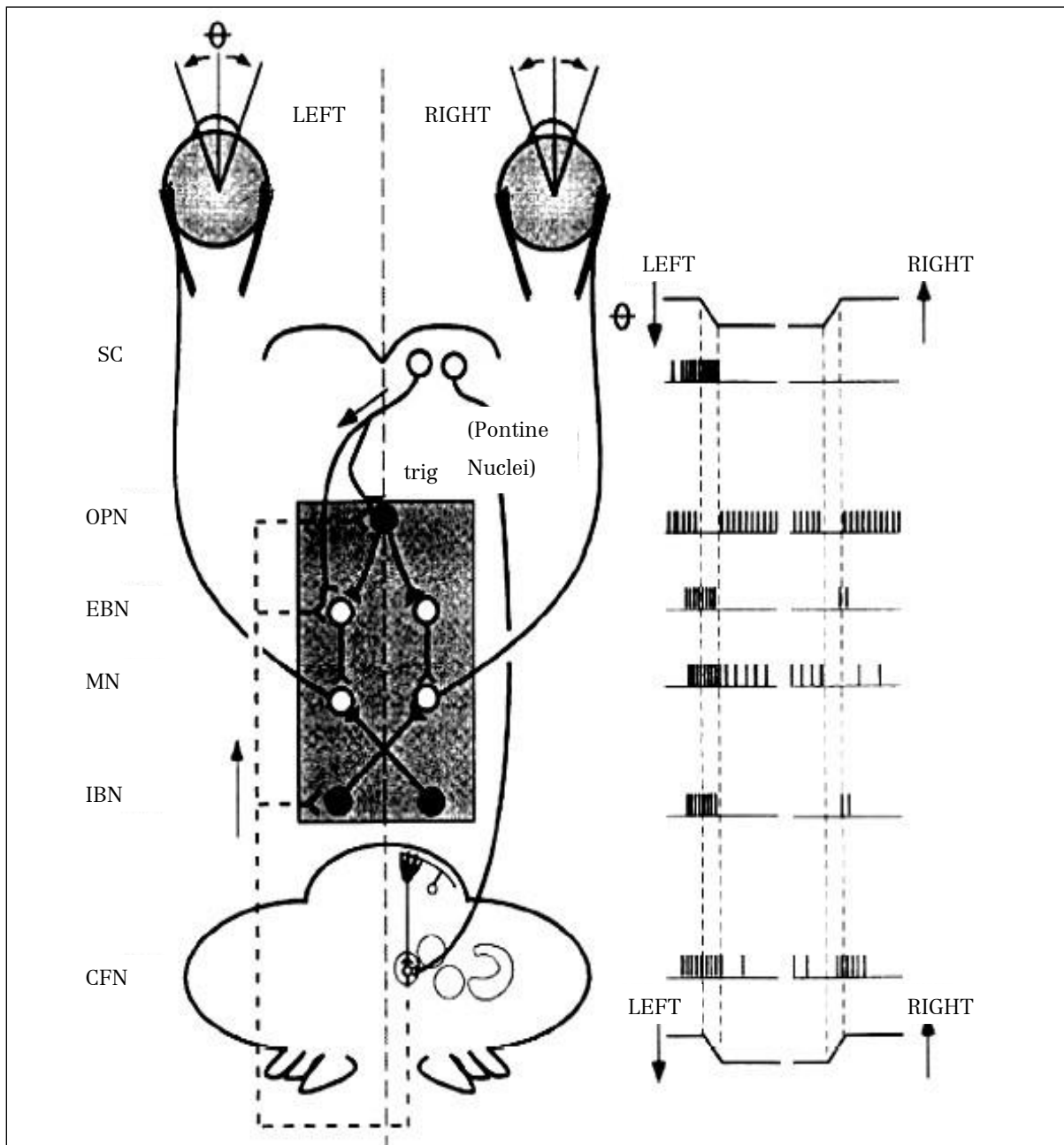


Abbildung 6: Sakkaden-Bahnen (Robinson et al. 2001)

Die Abbildung zeigt die schematische Darstellung des burst generators (schraffiert) für Sakkaden im Hirnstamm mit Eingängen von colliculus superior

(sc) und Kleinhirn (gestrichelte Linien). Das Kleinhirn beeinflusst über kaudalen nucl. fastigii (CF) die exzitatorischen (EBN), die inhibitorischen (IBN) und die Pausenneurone (OPN). Exzitatorische Synapsen sind offen, inhibitorische geschlossen dargestellt. MN ist das Motorneuron (Robinson et al., 2001).

### 1.4.3 Pathologische Störungen im Sakkaden-System

Störungen des äußerst sensiblen Regelmechanismus des Sakkaden- Systems auf corticaler oder subcorticaler Ebene, insbesondere durch ausgeprägte Müdigkeit, Aufmerksamkeitsstörungen, Medikamente oder im höheren Alter führen zur Kompensation der kontinuierlichen Augenbewegung durch ruckartige aufholende Sakkaden (*catch up*), (Wehrli et al., 2003). Diese wiederum können bei pathologischen cerebralen Störungen, wie Chorea Huntington und Strabismus, durch gegenrückende Augenbewegungen (*square wave jerks*) beeinflusst werden (Hain et al., 2010). *Square wave jerks* sind typische Symptome im klinischen Bild von Hirnstamm- Erkrankungen (Urban et al., 2008).

Bei Schizophrenie Patienten wurden weniger die gegenrückenden als vielmehr durch Störung im afferenten Teil des sensomotorischen Regelkreises ausgelöste *catch-up* Sakkaden registriert (Slagter et al., 2010).

Schizophreniepatienten weisen bei einfachen Sakkadenaufgaben weniger Auffälligkeiten auf als bei komplizierteren Anforderungen. So zeigen sich besondere Schwierigkeiten, eine Sakkade zum Reiz zu unterdrücken, wenn sie aufgefordert werden, in die entgegengesetzte Richtung zu blicken, d.h. Antisakkaden auszuführen. Zwei zentrale Funktionen sind darin integriert, die Initiierung von gezielten- und die Unterdrückung von unerwünschten Handlungen (Reuter et al., 2006). Die für Antisakkaden notwendige Hemmung gebahnter Reaktionen läuft bei Gesunden ungehindert ab, bei Schizophrenen ist sie jedoch nicht ausreichend gegeben (Mc Dowell et al., 2001; Curtis et al., 2001). So liegen die Antisakkaden- Fehlerraten in den Studien von Curtis et al. in der Kontrollgruppe der gesunden Probanden bei 4,4%, bei den Schizophrenie-Patienten dagegen bei 46,3% (Curtis et al., 2001). Diese erhöhten Fehlerraten finden sich auch bei anderen Autoren. Es schwanken die Abweichungen bei Schizophrenie-Patienten zwischen 25%-65% (McDowell et al., 2001).



Das Gleiche gilt auch für die Latenzen von Antisakkaden. Bei der Ausführung einer korrekten Antisakkade weisen Schizophreniepatienten eine signifikant erhöhte Latenz auf (Curtis et al., 2001). Sie benötigen häufigere Korrekturereignisse im Sinne von Aufholsakkaden und unspezifischen Sakkaden als Vergleichsprobanden (Kircher et al., 2007). Desweiteren fällt das Auftreten abnorm intermittierender Sakkaden bei der SPEM-Ausführung (*smooth pursuit eye movement*) auf (Schulze et al., 2008; Berger et al., 2009). Auch die Anzahl der ausgeführten Sakkaden ist bei den Schizophreniepatienten signifikant erhöht (Arolt et al., 2006).

Diese Störungen schizophrener Patienten lassen sich auch durch verminderte Reaktionen beim Startle- Reflex und Startle- Blinkreflex, nachweisen (Meincke et al., 2001).

Durch Untersuchungen schwerwiegender pathologischer Störungen, wie z.B. unilateraler Läsionen des Gehirns, lässt sich bestätigen, dass sich frontale und parietale Areale bei der corticalen Kontrolle von Sakkaden ergänzen (Heide und Kömpf, 1998; Machner et al., 2005). Verzögerte Latenz der Bewegung ist dabei charakteristisch für alle cortical- sakkadischen Störungen (Heide und Kömpf, 1998).

Unterschieden werden nach Heide und Kömpf (1998):

### **Visuell geführte Sakkaden:**

Als intern getriggerte Willkürsakkaden oder extern getriggerte Reflexsakkaden mit einem visuellen Blickziel, welches in der Peripherie ausgelöst wird. Im Gegensatz zu Gesunden weisen Patienten mit einem *neglect* (halbseitiger neurologischer Ausfallerscheinung bzw. Vernachlässigung der Funktion bei neurologischer Gehirnschädigung) erhöhte Latenzen auf (Runge, 2007).

### **Sakkaden zu erinnerten Blickzielen:**

Dabei handelt es sich um Sakkaden auf Ziele, welche nur noch in der Erinnerung bestehen. Die Probanden reagieren wenige Sekunden zeitversetzt auf ein in der Peripherie bereits erloschenes Blickziel. Bezüglich der räumlichen Genauigkeit erinnelter Sakkaden gibt es lediglich bei Patienten mit rechtsseitigen präfrontalen Cortex- Läsionen (PFC) Abweichungen mit Hypometrie durch

vorzeitig ausgebremsste Bewegungen und bei parietalen Störungen mit Dysmetrie durch zu schwach dimensionierte Bewegungen (Berlit, 2012).

## Double- Step- Sakkaden:

Kurz nach Erscheinen eines Blickziels wird die Position nochmals verändert „*double step*“. Veränderungen die länger als 50ms vor Sakkadenbeginn auftreten, beeinflussen die Endposition nicht. Es wird das zuerst erscheinende Ziel angesteuert und erst nach 200 bis 300ms auch das zweite Ziel. Patienten mit parietalen Läsionen zeigen Defizite der Sakkadenprogrammierung, indem die 2. Sakkade grob dysmetrisch ist oder gänzlich fehlt (Abb.7) (Heide und Kömpf, 1998).

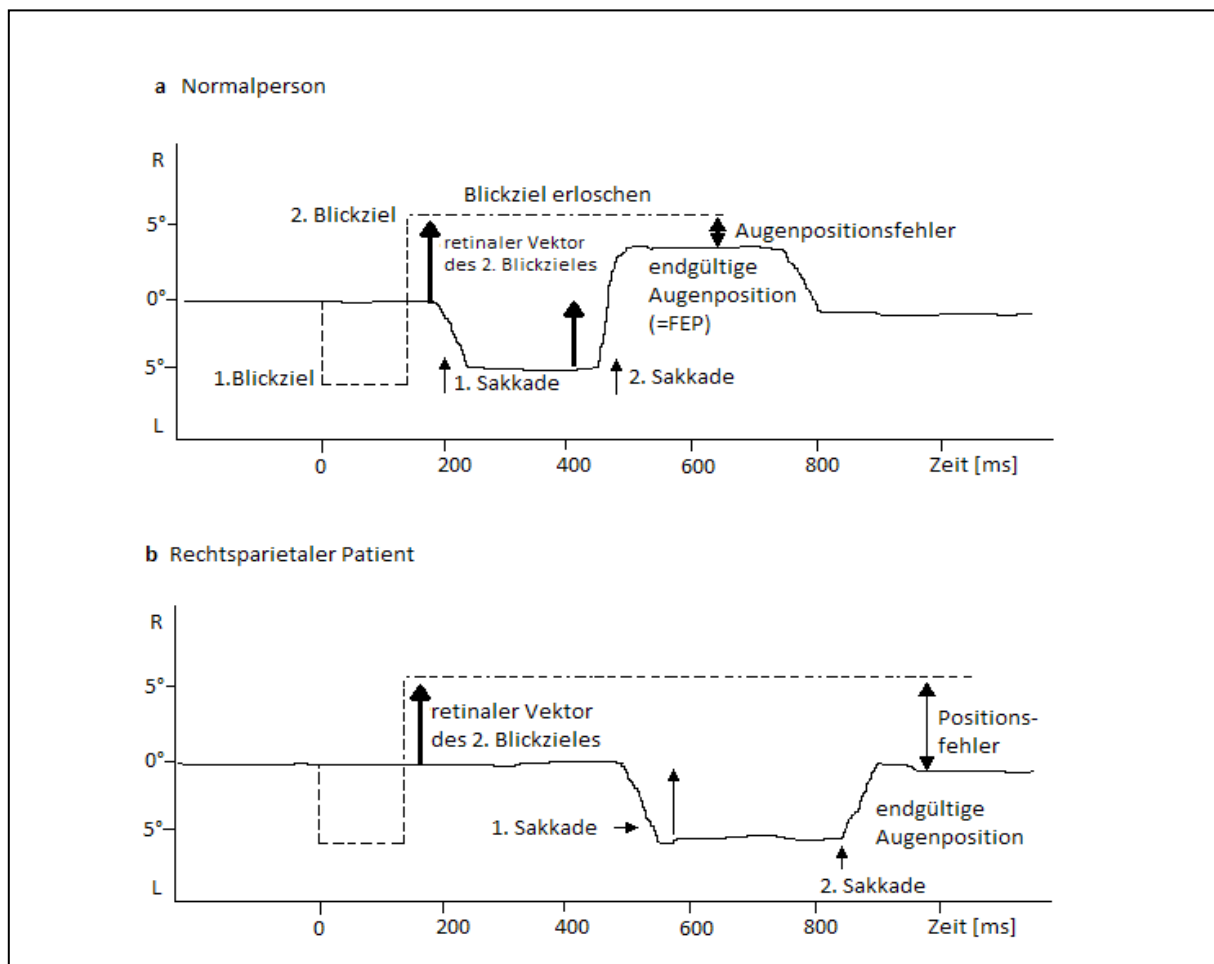


Abbildung 7: Beispiele von Double-Step-Sakkaden von Patienten mit rechts- parietalen Läsionen im Vergleich zu Normalpersonen (Heide und Kömpf, 1998)

### **Antisakkaden:**

Wenn sich Sakkaden direkt auf einen visuellen Sinnesreiz ausrichten, handelt es sich um Prosakkaden. Sie können aber auch indirekt als gedächtnisgeleitete, wenige Millisekunden später einsetzende Sakkaden zur spiegelbildlichen gegenüberliegenden Seite des Stimulus generiert werden, den Antisakkaden. Dabei müssen gebahnte Reflexe unterdrückt werden. Im Gegensatz zu gesunden Probanden ist diese willkürliche Suppression nicht erwünschter visueller Reflexsakkaden bei Schädigung aller kortikalen sakkadenrelevanten Areale (FAF= frontales Augenfeld, SMA= supplementär-motorische Areale, PPC= posterior parietaler Kortex) gestört (Hopf et al., 2006). Das könnte ein Hinweis auf eine unspezifisch reduzierte Aufmerksamkeit sein. Defizitäre Leistungen in der Antisakkadenaufgabe wurden bei frontalen Dysfunktionen u.a. bei Schizophrenie, Zwangsstörungen und Alzheimer nachgewiesen (Massen et al., 2001). Über den „Umweg“ einer Prosakkade, d.h. zunächst direktem Ansteuern des ursprünglichen Blickzieles, versuchen die Patienten die Antisakkaden-Aufgabe zu lösen (Schiller et al., 2004).

### **Explorative Sakkaden:**

Unter explorativen Sakkaden werden Sonderformen von Sakkaden verstanden, welche bei bestimmten Aufgaben eingesetzt werden, z.B. Lesesakkaden, oder Sakkaden beim Aufsuchen von bestimmten Abbildungen oder Buchstaben im Text.

Im Gegensatz zu gesunden Probanden sind dabei Patienten mit Läsionen des frontalen Augenfeldes generell in Fixationsdauer und Sakkadenamplitude beeinträchtigt, wobei Patienten mit parietalen Läsionen eher bei gegenständlichen visuellen Szenen Defizite, je nach Ausprägung des *neglects*, aufweisen (Vossel, 2011).

Störungen der Augenfolgebewegungen bei Schizophreniepatienten werden in der Literatur von verschiedenen Autoren beschrieben (Häfner, 2005; Kircher, 2007; Sweeney, 2010).

Bei Augenfolgebewegungen schizophrener Patienten treten vermehrt weniger geradlinige Sakkadierungen auf (Fabisch, 2006).

Dabei gibt es keine erhöhte Frequenz, aber höhere Amplituden (Galley et al., 1997).

Zusammenfassend belegen die in der Literatur dargestellten Studien erhöhte Fehlerraten der Sakkaden- und Antisakkaden-Aufgaben bei Schizophrenie-Patienten und gestörte Abläufe der Augenbewegungen.

## 2 Fragestellung

Eine Beeinträchtigung kognitiver Parameter bei Schizophrenie lässt sich u.a. durch die Durchführung von Sakkadenaufgaben bei schizophrenen Patienten nachweisen, die hier spezifische Defizite zeigen.

Die Ausführung von Aufgaben des Antigap Paradigmas erfordert die zeitlich und räumlich korrekte Ausführung von Antisakkaden. Dazu müssen sowohl die reflexgesteuerten Reaktionen inhibiert als auch gleichzeitig eine willentliche Handlung ermöglicht werden. Hier wurden bei Schizophrenie verlängerte Latenzen sowie erhöhte Fehlerraten beschrieben.

Es wird davon ausgegangen, dass das glutamaterge System in die Pathophysiologie der Schizophrenie ursächlich involviert ist. So weisen u.a. *post mortem* Studien auf eine Beteiligung der AMPA- Rezeptoren als Teil des glutamatergen Systems hin. Das GRIA1 Gen, welches den AMPA1- Rezeptor kodiert, ist zusätzlich in einer mit Schizophrenie gekoppelten Region lokalisiert. Desweiteren konnte bei schizophrenen Patienten eine veränderte GRIA1- mRNA Expression detektiert werden, so dass dieses Gen als interessantes Kandidatengen für die Schizophrenie gelten kann.

Ziel dieser Arbeit ist es, festzustellen, ob Variationen im GRIA1 Gen mit den bei Schizophrenie beeinträchtigten kognitiven Leistungen der Sakkadenaufgaben assoziiert sind. Dazu wurden bei 60 Patienten und 108 Kontrollprobanden die Augenbewegungen während der Durchführung des Antigap- und Memory- Tests mit Hilfe einer VOG- Brille aufgezeichnet und ausgewertet und eine Assoziation zur Genotyp- und Allelfrequenz der SNPs rs578772 und rs548294 im GRIA1- Gen überprüft.

## **3 Material und Methoden**

### **3.1 Studien-Design**

#### **3.1.1 Vorbedingungen der Studiendurchführung**

Die Studien erfolgten unter Zustimmung der Ethikkommission. Alle Probanden, Patienten und deren Angehörige wurden über die Zielsetzung der Untersuchungen informiert, ebenso über die Anonymität erhobener Daten und ermittelter Blut- und Laborwerte. Die Teilnahme erfolgte auf freiwilliger Basis mit schriftlichem Einverständnis.

#### **3.1.2 Rekrutierung der Studienteilnehmer**

##### **3.1.2.1 Kontrollgruppe gesunder Probanden**

Es wurde eine randomisierte Stichprobe freiwilliger Probanden deutscher Herkunft aus dem Großraum München gewählt. Die Bedingung deutscher Abstammung wurde über zwei Generationen festgelegt.

Die Stichprobe bestand aus insgesamt 108 Teilnehmern, davon 73 männlichen und 35 weiblichen Geschlechtes. Diese Gruppe wurde per Zufallsverfahren aus der allgemeinen Bevölkerung Münchens ausgewählt. Eine umfangreiche anamnestische Erfragung umfasste Angaben zur Lebensgeschichte, Abstammung, Kinderkrankheiten, Schwangerschaften, Vorerkrankungen, Gewohnheiten und Abhängigkeiten von Alkohol, Medikamenten oder Drogen sowie psychisch oder psychiatrischen Auffälligkeiten, und Angaben zu schulischem und beruflichem Werdegang sowie Familienstand und sozialen Verhältnissen.

Ausschlusskriterien waren depressive, psychotische oder manische Episoden, sowie Angst, Suizidgedanken, Drogen-, Medikamenten- und Alkoholabhängigkeit oder Persönlichkeitsstörungen. Waren diese Kriterien erfüllt, folgte ein ausführliches Interview. Es bestand aus dem strukturierten klinischen

Interview zur Exploration des DSM-IV der *American Psychiatric Association* in vierter Revision (SKID) 1994 (DSM-IV dt.: Wittchen et al., 1999).

Nach SKID I wurden Störungen der Achse I erfasst (Psychopathologie) und nach SKID II Störungen der Achse II (Persönlichkeitsstörungen). Psychiatrische Diagnosen bei Verwandten wurden nach dem *Family History Assessment Module* (Rice et al., 1995) ermittelt, ergänzend mit dem *Minnesota Multiphasic Personality Inventory* (MMPI-2: Hathaway and McKinley, 2000) durchgeführt. Personen mit Persönlichkeitsstörungen oder auffälligen Persönlichkeitsstrukturen wurden ausgeschlossen.

Eine nachfolgende klinische Untersuchung umfasste Testverfahren und Kontrollen der Manu-Motorik, Gehirnnerven, verschiedener Reflexe, Hörtest und Koordination, sowie neurologische- und Parkinsonzeichen und den Romberg-Stehversuch.

Der HAWIE-R (Hamburger-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene/ Revision 1991) mit einem Verbal- und einem Handlungstest wurde zur Überprüfung von Allgemeinwissen, rechnerischem und allgemeinem Denken und Verständnis angewendet.

Es wurden nur gesunde Probanden mit negativer psychiatrischer Eigen- und Familienanamnese ohne hirnorganische Erkrankungen in die Studie aufgenommen. Ausschlusskriterien waren auch Sehschwäche von mehr als (+/-) 4 Dioptrien, Farbenblindheit und Erkrankung der Augen und Augenmuskeln.

#### 3.1.2.2 Patienten

Die Patientengruppe umfasste 14 männliche und 46 weibliche (insgesamt 60) Personen, kaukasischer Herkunft mit der Diagnose Schizophrenie. Sie befanden sich zum Untersuchungszeitpunkt nicht in stationärer Behandlung sondern lebten eigenständig oder wurden in einem Wohnheim betreut.

**Tabelle 4: Beschreibung der Kontroll- und Patientengruppe nach Alter und Geschlecht**

Gruppe	Alter (in Jahren)	Geschlecht n (in %)		Gesamt n
		Männlich	Weiblich	
Kontrolle	46,38	73 (67,60)	35 (32,40)	108
Patienten	39,06	14 (23,34)	46 (76,66)	60
Gesamt n (%)		87 (51,79)	81 (48,21)	168

Die Diagnose Schizophrenie wurde durch die Durchführung von SKID I und II abgesichert. Um die Vergleichbarkeit der Ergebnisse der Kontrollgruppe gesunder Probanden und der Patientengruppe zu gewährleisten und aktuelle Begleiterkrankungen auszuschließen, erfolgte eine standardisierte Anamneseerhebung. Untersuchung und Durchführung der klinischen Testverfahren verlief wie zuvor bei der Kontrollgruppe beschrieben. In der Anamnese wurde neben der Lebensgeschichte sowie sozialer und familiärer Situation, schulischem und beruflichem Werdegang, auch nach somatischen und psychiatrischen Erkrankungen, Medikamenteneinnahmen, Alkohol- und Drogenkonsum, Substanzabhängigkeiten sowie nach ambulanten und stationären psychiatrischen Therapien und besondere Belastungssituationen gefragt. Die Begleiterkrankungen wurden anamnestisch und diagnostisch erfasst.

Die gesamten Untersuchungen fanden an 2 bis 3 Tagen statt. Es wurden Aufmerksamkeit, Gedächtnis und Konzentration in der Psychiatrischen Klinik in München mit o.g. Testverfahren untersucht. In der Uniklinik in Großhadern erfolgten dann die elektrophysiologischen, bildgebenden und Sakkaden-Untersuchungen. Um Ermüdungserscheinungen vorzubeugen, wurde besonderer Wert auf die Einhaltung regelmäßiger Pausen gelegt.

## **3.2 Sakkaden Messung**

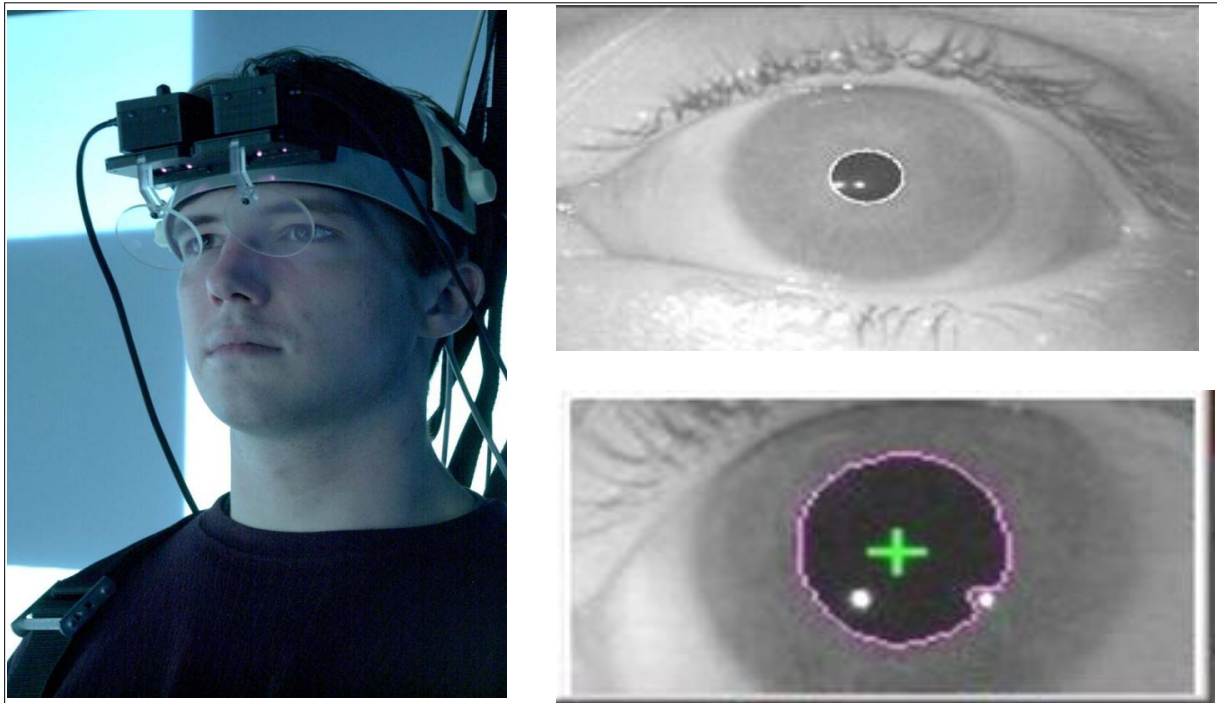
### **3.2.1 Sakkaden**

Die Sakkaden verfolgen und fixieren als schnelle konjugierte Augenbewegungen ein in der Peripherie entdecktes Ziel, um es foveal zentral auf der Retina abzubilden. Ist die Sakkade dann eingeleitet, kann sie nicht mehr korrigiert werden (Wehrli et al., 2003). Mit Geschwindigkeiten von 30 bis 120ms vollzieht sie Bewegungen zwischen 500° bis 700°. Die intersakkadische Latenz bis zum Auftreten der nächstfolgenden Sakkade beträgt 100ms bis 300ms. Sakkaden entspringen unterschiedlichsten Ursachen und können ganz bewußt als Willkürsakkaden auf ein bestimmtes Ziel gerichtet sein, aber auch völlig unbewusst als spontane Sakkaden im Schlaf ablaufen. Reflexsakkaden springen dagegen auf plötzlich auftauchende periphere Stimuli an. Reaktionszeit,



Geschwindigkeit und Genauigkeit charakterisieren die jeweilige Sakkade (Baumbach, 2007).

In Versuchsreihen können Sakkaden auf einfachem Wege ermittelt werden, indem die Augen direkt das Blickziel verfolgen. Wird die Versuchsperson aufgefordert, in die Gegenrichtung des Zielobjektes zu schauen, bedarf es einer internen Vorprogrammierung für die Ausführung dieser Antisakkade. Die geplanten Handlungen müssen im Arbeitsgedächtnis eingespeichert und reguläre Bahnen unterdrückt werden. Bei Schizophreniepatienten wird eine Störung in diesem Unterdrückungssystem vermutet. Das ist in zahlreichen Studien, u.a. von Curtis, nachgewiesen (Curtis et al., 2001).



**Abbildung 8: VOG-Brille**

Eine Möglichkeit, die Sakkadenbewegungen zu messen, stellt die Videookulographie (VOG) dar (Abb. 8). Mit einer speziellen Messbrille werden über Infrarot- Leuchtdioden die Augen belichtet, das reflektierte Bild mit einer Kamera aufgezeichnet und mit Hilfe eines PC ausgewertet.

#### 3.2.2 Räumliche Bedingungen

Die Untersuchung der Augenbewegungen wurde im Zentrum für Sensomotorik der Ludwig Maximilians Universität München, in einem abgedunkelten und ruhigen Raum durchgeführt.

Der Versuchsteilnehmer saß 1,38m entfernt vor einer weißen Leinwand (1,6m x 1,6m), auf die ein roter Laserpunkt projiziert wurde.

Über dem Patienten befand sich an der Zimmerdecke ein Helium- Neon- Laser, der Lichtpunkte von  $0,1^\circ$  (0,24086cm) Durchmesser auf der Leinwand erzeugte. Der Untersucher saß etwa 1m entfernt vom Probanden. Mittels der simultanen Aufzeichnung am Computer konnte er den Ablauf überwachen.

Der Versuchsteilnehmer wurde angewiesen, den roten Punkt mit den Augen zu fixieren und seiner Bewegung zu folgen. Der Kopf blieb dabei in einer Kinn- und Stirnstütze fixiert, um Bewegungen zu vermeiden (Abb. 9).

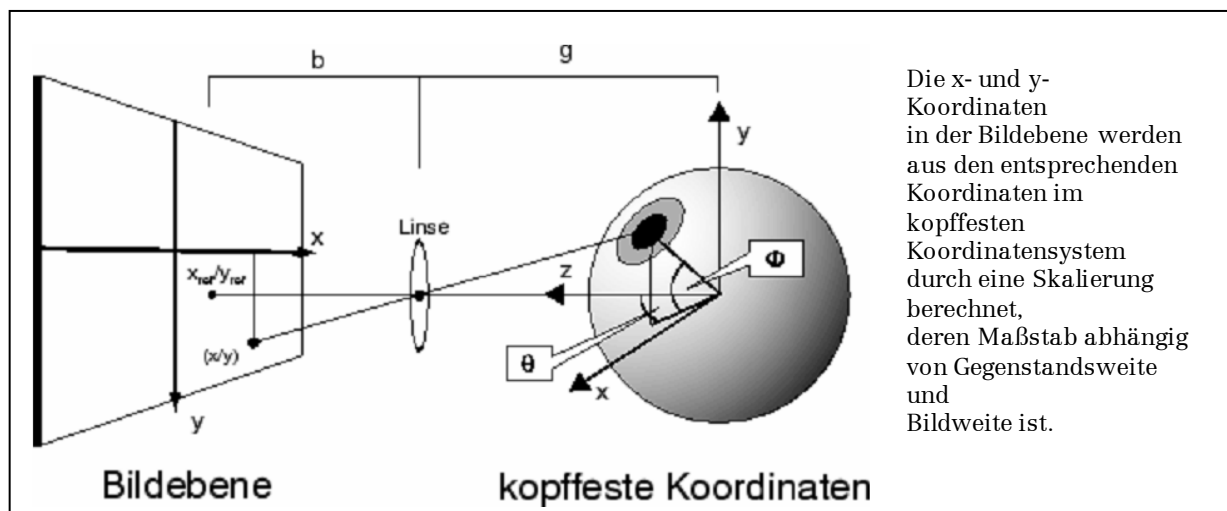


Abbildung 9: Abbildung auf die Kameraebene durch Zentralprojektion (aus Gründen der Übersichtlichkeit ohne die Drehachsenverschiebung, Schreiber 1999); b=Bildweite, g=Gegenstandsweite

Es wurden 2 Paradigmen untersucht und erfasst. Vor jedem Durchgang wurde der Versuchsteilnehmer instruiert, den Laserpunkt möglichst foveal zu fixieren. Zum besseren Verständnis für den Patienten wurde ein Probedurchlauf absolviert. Jeder Stimulus wurde einmalig durchgeführt und aufgezeichnet. Die Augen verfolgten dabei den Lichtpunkt auf der Leinwand je nach unterschiedlichem Paradigma.

#### 3.2.3 Stimuluspräsentation

Der rote punktförmige Stimulus wurde mit Laserdioden (*light emitting diodes*, LED) mit einer Wellenlänge von 635nm erzeugt. Die maximale Modulationsfrequenz lag bei 2 MHz und die maximale Leistung bei 5mW. Die Modulationsfrequenz ermöglichte ein sehr schnelles An- und Abschaltverfahren. Der Durchmesser des Stimulus betrug bei dem fest definierten Abstand zur Leinwand  $0,1^\circ$ . Die vertikale Position des Stimulus befand sich auf Augenhöhe der Versuchsperson. Die horizontale Position wurde durch ein Spiegel-Galvanometer kontrolliert (General Scanning G120D, Watertown, Mass, USA). Es sendete Kurzsignale innerhalb von weniger als 2ms aus. Ein Computer, der mit dem Betriebssystem QNX (Echtzeitlinux) versehen war, überwachte das Galvanometer. Die Software des verwendeten Systems (REX, Hays et al., 1982) analysierte bei einem Frequenzbereich von 1kHz das Augenbewegungssignal. Die maximale horizontale Exzentrizität der Stimulusposition betrug  $-20$  bis  $+20^\circ$ . Die Sequenz der Stimuluspräsentation erfolgte bei den Sakkadenparadigmen nach einem Pseudozufallsprinzip, die Amplituden zweier aufeinander folgender horizontaler Stimuluspositionen betrugen  $-15$ ,  $-5$ ,  $+5$  und  $+15^\circ$ . Auf einem Monitor wurden die vertikalen und horizontalen Augenbewegungen visualisiert.

#### 3.2.4 Signableitung

Mit einer selbstkonstruierten monokularen videobasierten Brille wurde die jeweilige Augenposition beim Verfolgen des visuellen Stimulus bestimmt (Schneider et al., 2006). Die Koordinaten des Pupillen- Zentrums wurden über einen *online*- Pupillen- Erkennungsalgorithmus mit einer Bildfolge von 100Hz berechnet (Schneider et al., 2006). Die räumliche Auflösung betrug  $0,1^\circ$ . Die Infrarotstrahlung traf mit einer sehr geringen Intensität von weniger als  $4,5\text{W/m}^2$  auf das Auge.

#### 3.2.5 Kalibrierung

Auf der Grundlage von 30 Fixierungspunkten von 5 bekannten Zielpositionen wurde vor den Versuchen eine lineare 2D-Kalibrierung als Abgleich von Augenposition und Lokalisation des Laserpunktes durchgeführt. Dadurch wurde eine Genauigkeit des Systems von weniger als  $0,5^\circ$  Abweichungen erzielt (Ladda

et al., 2008). Eine *offline*-Synchronisation von Laserpunktposition und Augenbewegung wurde durch Triggersignale realisiert, welche dann *online* gemeinsam mit den Augenbewegungen in einem Koordinatensystem festgehalten wurden. Während der Aufzeichnung der Augenbewegungen trat eine Verzögerung von konstant 13ms durch die Datenübertragung auf.

#### 3.2.6 Messgrößen

##### Gain

Ein wichtiger Parameter bei der Registrierung von Augenfolgebewegungen stellt der *gain* dar. Er drückt die Genauigkeit der Sakkade aus. Dies ist der Quotient aus der Amplitude der Sakkade und der Amplitude des vorgegebenen Blickzieles

$\text{Sakkadenamplitude} : \text{Blickzielamplitude} = 1$
--

Ist die Amplitude der Sakkade genauso groß wie die des Blickzieles, beträgt dieser Quotient gleich Eins und beschreibt dabei die stabile Positionierung der Abbilder der visuellen Blickziele auf der Netzhaut für den ungestörten und optimalen Sehvorgang und die räumliche Wahrnehmung (Heide und Kömpf, 1998). Je mehr der Gain sich dem Wert Eins nähert, umso exakter wird die Sakkade ausgeführt. Liegt der Wert über Eins, fällt die Sakkade zu groß (hypermetrisch) aus. Bei einem Gain unter Eins wird die Sakkade zu klein (hypometrisch).

##### Latenz

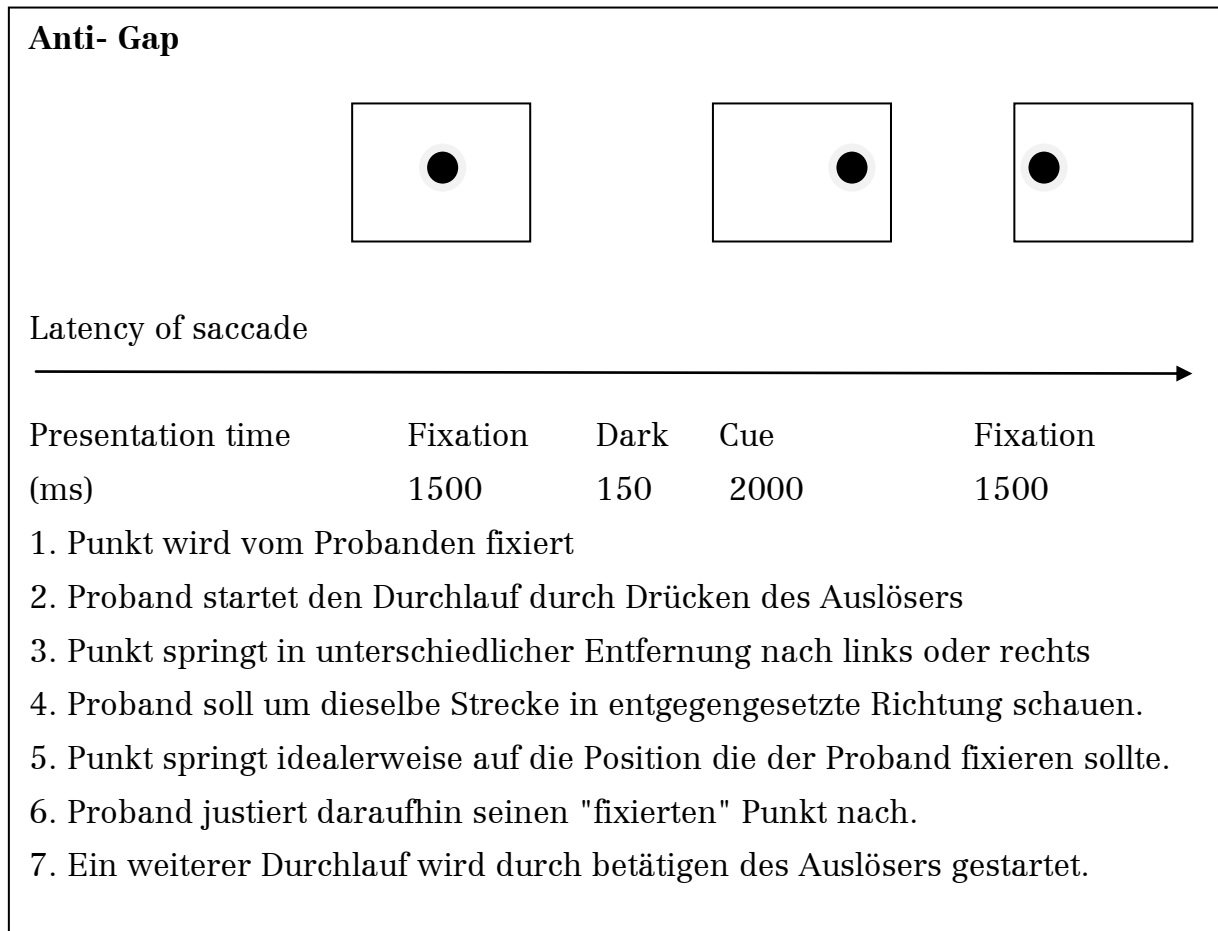
Ein Maß für die Reaktionszeit beschreibt die Latenz, welche den Zeitraum darstellt, den das Auge von der Wahrnehmung eines bewegten Blickzieles bis zur Reaktion im Sinne von Geschwindigkeitserkennung der Berechnung einer okulomotorischen Antwort und deren Ausführung benötigt. Als Ziel und Fixierungspunkt wurde in den Tests ein roter Laserpunkt verwendet, der mittels eines Spiegel-Galvanometers ausgelenkt werden konnte, und auf eine in 1,38m entfernten Leinwand in Augenhöhe projiziert wurde. Das Ziel wurde nach Aufgabenstellung in Auslenkungen von  $-30^\circ$ ,  $-20^\circ$ ,  $-10^\circ$ ,  $0^\circ$ ,  $+10^\circ$ ,  $+20^\circ$  und  $+30^\circ$  auf der Leinwand gezeigt. Dabei erschien es in einer zufälligen Reihenfolge, wobei ein Computer die Erscheinungszeit und die entsprechende Auslenkung regelte.

#### 3.2.7 Paradigmen

Paradigmen der Sakkadenmessungen ergeben sich aus den unterschiedlichen Abläufen und Aufgabenstellungen der Augenbewegungen beim Verfolgen des Blickzieles. Beim einfachen Verfolgen eines Lichtpunktes wird ein *pursit* vollzogen, während beim *step* das Blickziel mit schrittweisen Sprüngen verfolgt wird. Gegenläufig zur ursprünglichen Punktbewegung ausführende Sprünge (*antigap*), setzen eine erhöhte Aufmerksamkeit voraus, ebenso das Verfolgen der schrittweisen Sprünge des Lichtpunktes nach einer Pause (*gap*). Die schwierigste Aufgabenstellung ergibt sich im Memory- Test. Während der Fixierung auf einen Punkt soll an die Position eines kurzzeitig aufleuchtenden weiteren Punkts erinnert und die Position erst nach Erlöschen des Signals fixiert werden.

##### 3.2.7.1 Antigap- Paradigma

Mit dem Antigap-Paradigma wurde die Fähigkeit zur Unterdrückung reflexiver Sakkaden, sowie zur Durchführung von innerlich getriggerten und visuell gesteuerten Antisakkaden ermittelt. Zu Beginn jedes einzelnen Versuchsdurchlaufs fixierte der Proband einen Ausgangsstimulus. Durch Knopfdruck bestätigte er die Fixation dieses Ausgangspunktes. 1500ms später verschwand der Punkt von der Leinwand. Nach einem Zeitintervall von 150ms (*gap*) leuchtete das *antitarget* an pseudozufälligen Positionen  $-10^\circ$ ,  $-5^\circ$ ,  $+5^\circ$ ,  $+10^\circ$  rechts oder links neben dem erloschenen anfänglichen Fixationsstimulus bei einer maximalen Exzentrizität von  $-20^\circ$  und  $+20^\circ$  auf. Der Proband hatte die Aufgabe, eine reflexive Prosakkade in Richtung des Antitargets zu unterdrücken und stattdessen so schnell wie möglich eine Antisakkade zur genau spiegelbildlichen Position des Antitargets durchzuführen. Als Referenzpunkt galt dabei die Position des anfänglichen Fixationsstimulus. Das Antitarget verschwand 2000ms später von der Leinwand und es erschien an dessen spiegelbildlicher Position ein neuer zu fixierender Ausgangsstimulus der dem Probanden ermöglichte, die Amplitude der durchgeführten Antisakkade nachträglich zu korrigieren. Danach wurde erneut der Knopf betätigt, um zum nächsten Trial überzugehen (Abb. 10).



**Abbildung 10: Versuchsablauf des Antigap- Paradigmas.** Zunächst wird das Blickziel fixiert. Wenn der Proband dann einen Knopf an einem Joystick betätigt, springt der Punkt mit einer Verzögerung von 2000ms um 10°, 20° oder 30° nach rechts oder links. Der Proband soll bei diesem Test um genau diese Strecke in die entgegengesetzte Richtung schauen und diesen hypothetischen Punkt fixieren, bevor der Laserpunkt ihm mit einer Zeitverzögerung von weiteren 2000ms folgt.

Ziel war es, die Antisakkade schnell und präzise zu vollziehen und den Punkt mit nur einer einzigen möglichst genauen Antisakkade zu treffen. Es wurden 50 Durchläufe aufgezeichnet und abgespeichert. Die Testdauer hing davon ab, wie schnell die Studienteilnehmer die Fixation des Ausgangspunktes bei jedem Durchlauf per Knopfdruck bestätigten.

Gemessen wurde die Anzahl der Antisakkaden in Abhängigkeit von der ausgeführten Richtung (korrekt oder inkorrekt) sowie der zeitlichen Koordination (passend, verfrüht). Desweiteren wurde die Reaktionszeit gemessen sowie Summenwerte für alle gemessene Sakkaden gebildet und eine Fehlerrate errechnet.

- 1) Die Anzahl der nicht-antizipatorischen Primärsakkaden mit korrekter Richtung pro Trial [%] gibt die Leistung im Test an, das heißt, wie oft der Proband eine zeitlich und räumlich korrekte Antisakkade durchgeführt hat.
- 2) Die Anzahl der antizipatorischen Primärsakkaden mit korrekter Richtung pro Trial [%] gibt an, wie oft der Proband eine verfrühte Primärsakkade mit korrekter Richtung durchführt, das heißt, eine Antisakkade ohne dass der Punkt bereits nach links oder rechts gesprungen ist. Es handelt sich dabei um Fehler.
- 3) Die Anzahl der nicht- antizipatorischen Primärsakkaden mit inkorrektter Richtung pro Trial [%] gibt an, wie oft der Proband eine zeitlich korrekte Antisakkade in die falsche Richtung durchführt, das heißt, eine Sakkade anstelle einer Antisakkade. Es handelt sich dabei um einen typischen Fehler bei schizophrenen Patienten.
- 4) Die Anzahl der antizipatorischen Primärsakkaden mit inkorrektter Richtung pro Trial [%] gibt an, wie oft der Proband eine verfrühte Primärsakkade mit inkorrektter Richtung durchführt, das heißt, eine sowohl zeitlich als auch in der Orientierung inkorrekte Antisakkade.
- 5) Die Latenz der nicht antizipatorischen Primärsakkaden mit korrekter Richtung gibt die Reaktionszeit in Millisekunden zwischen dem Reiz und der Ausführung einer korrekten Antisakkade an.
- 6) Die Latenz der nicht- antizipatorischen Primärsakkaden mit inkorrektter Richtung gibt die Reaktionszeit bei der Ausführung einer zeitlich korrekten Antisakkade in die falsche Richtung an.
- 7) Die Summe der nicht-antizipatorischen Primärsakkaden wird aus der Anzahl der zeitlich korrekt ausgeführten Antisakkaden sowohl in die korrekte wie auch in die inkorrekte Richtung gebildet.
- 8) Die Summe aller Primärsakkaden ( $\text{anti-sumna} + \text{Anti\_p\_aco} + \text{anti\_p\_aic}$ ) (inklusive der antizipatorischen Primärsakkaden) beinhaltet die Anzahl aller gemessenen Sakkaden (verfrüht, passend und korrekt, inkorrekte Richtung).

- 9) Die Fehlerrate der Antisakkaden, entspricht dem Prozentsatz der zeitlich korrekten aber räumlich inkorrekten Antisakkaden in Bezug auf alle zeitlich korrekten Antisakkaden.

#### 3.2.7.2 Memory- Paradigma

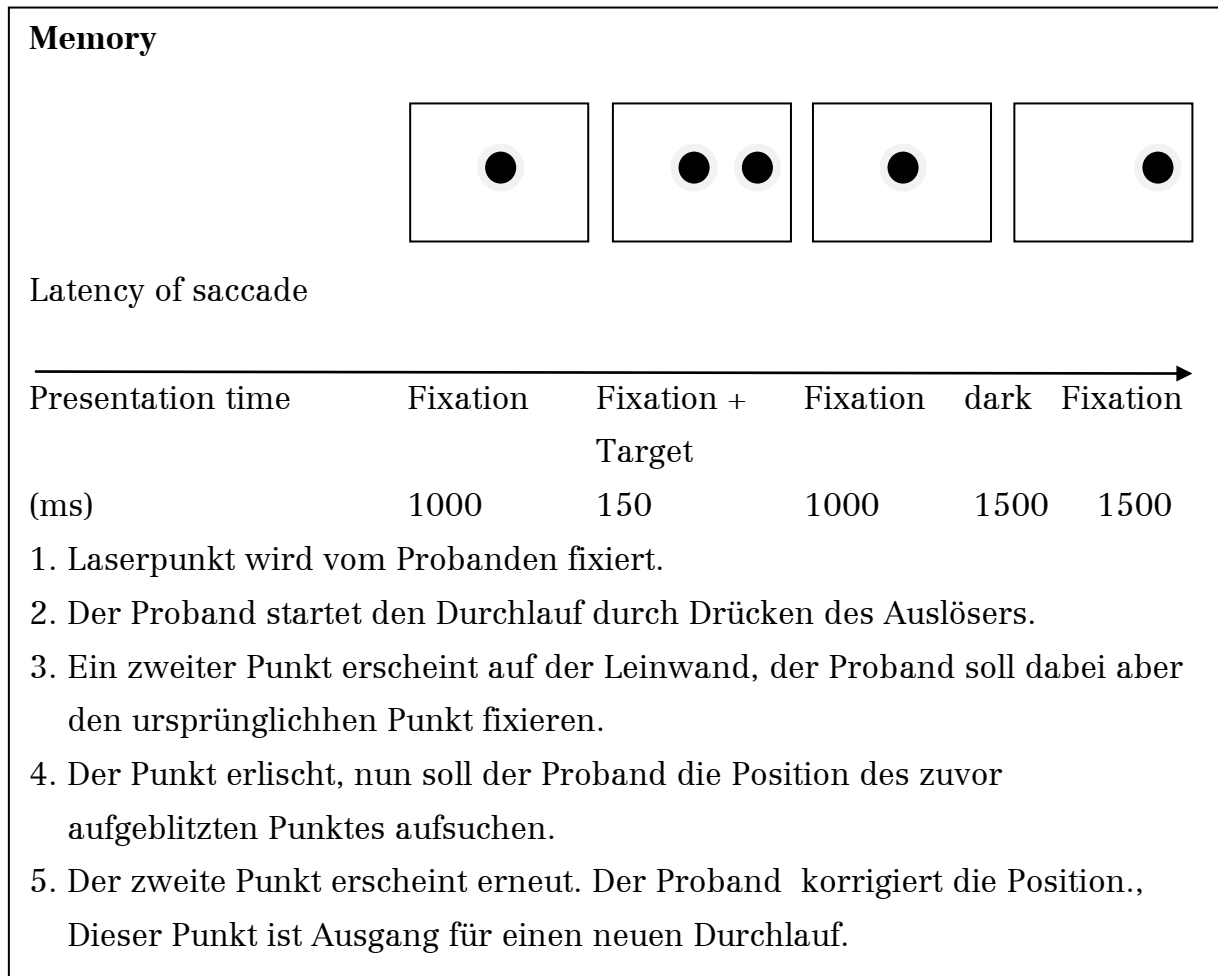
Mit dem *memory*- Paradigmum wurden die Fähigkeiten zur Unterdrückung von reflexiven Sakkaden unter *overlap*- Bedingungen ermittelt, sowie gedächtnisgetriggerte und -gesteuerte *memory*- Sakkaden aufgezeichnet.

Jeder Durchlauf des Memory- Paradigmas startet mit der Fixierung eines auf der Leinwand erscheinenden Ausgangspunktes. Wenn der Proband den Durchlauf durch das Drücken eines Knopfes auslöst, erscheint ein weiterer Lichtpunkt, mit einer Verzögerung von 1500ms in einem zufällig erscheinenden Abstand von 10°, 20° oder 30° für 1500ms rechts oder links vom ersten Punkt. Der Proband wird gebeten, weiterhin den ersten Punkt zu fixieren, bis dieser 1000ms nach Betätigen des Knopfes erlischt. Dies ist nun das Signal (*go*- Signal) für den Probanden, eine Sakkade genau dorthin zu vollziehen, wo nach seiner Erinnerung zuvor der zweite Punkt aufblitzte, und diesen Punkt in der Dunkelheit zu fixieren.

Nach einer Verzögerung von 3500ms nach Erlöschen des ersten Punktes erscheint der Fixierungspunkt für den nächsten Durchlauf idealerweise in Höhe des vom Probanden zuvor anvisierten Punktes.

Die Probanden wurden darauf hingewiesen, mit der Durchführung der *memory*- Sakkade bis zum Verschwinden des präsentierten Ausgangspunktes zu warten und die Zielposition mit einer einzigen Sakkade so präzise und schnell wie möglich zu treffen. Insgesamt wurden 50 Trials durchgeführt. Die Dauer des Tests war davon abhängig, wie schnell der Proband die Fixation des Ausgangsstimulus durch Knopfdruck bestätigte (Abb. 11).





**Abbildung 11: Memory-Paradigma**

Beim Memory Test wird einerseits die Fähigkeit untersucht, auf einen Punkt zu schauen und sich gleichzeitig die Position eines weiteren zu merken (Ultrakurzzeitgedächtnis). Die Fähigkeit der Perzeption und sensomotorischen Integration (Abgleichen visueller Information mit vorgespeicherten Bildern im Gehirn), die Repräsentation des Gedächtnisstimulus im Arbeitsgedächtnis sowie die Fähigkeit der Regression (rückführende Augenbewegung auf bereits bekannte visuelle Objekte), ermöglichen die Positionserinnerung und Ausführung des Memory Test. Die Fähigkeit der Inhibition ermöglicht wiederum die Unterdrückung der reflexiven Sakkaden (Finke, 2005).

Gemessen wurden im Memory- Paradigma die folgenden Variablen:

- 1) Die Anzahl der nicht-antizipatorischen Primärsakkaden mit korrekter Richtung pro Trial [%] gibt die Leistung im Test an, das heißt, wie oft der Proband eine zeitlich und räumlich korrekte Sakkade durchführt.

- 2) Die Anzahl der nicht-antizipatorischen Primärsakkaden mit inkorrektter Richtung pro Trial [%] gibt an, wie oft der Proband eine zeitlich korrekte Sakkade in die falsche Richtung durchführt. Es handelt sich dabei um Fehler.
- 3) Die Anzahl der antizipatorischen Primärsakkaden mit korrekter Richtung pro Trial [%] gibt an, wie oft der Proband eine Sakkade in die richtige Richtung ausführt, ohne dass der zu betrachtende Punkt bereits verschwunden wäre. Es handelt sich dabei um Fehler.
- 4) Die Anzahl der antizipatorischen Primärsakkaden mit inkorrektter Richtung pro Trial [%] gibt an, wie oft der Proband eine Sakkade in die falsche Richtung zu einem verfrühten Zeitpunkt ausführt. Dabei handelt es sich um einen Doppelfehler.
- 5) Die Latenz der nicht antizipatorischen Primärsakkaden mit korrekter Richtung erfasst die zeitliche Dauer zwischen dem Erlöschen des Reizes und der Erinnerungssakkade (in Millisekunden).
- 6) Die Summe aller zeitlich korrekten Primärsakkaden unabhängig von der räumlichen Komponente (sowohl korrekte, als auch inkorrekte Richtung).
- 7) Die Summe aller Primärsakkaden inklusive der antizipatorischen und räumlich falschen Primärsakkaden
- 8) Die Memoryfehlerrate errechnet sich aus dem Quotienten aus der Anzahl der verfrüht ausgeführten Sakkaden mit korrekter Richtung durch die Summe der zeitlich korrekten Sakkaden unabhängig von der räumlichen Orientierung.

#### **3.2.8 Datenaufbereitung**

Alle erhobenen Daten wurden mit dem Software-System REX (Hays et al., 1982) aufgezeichnet und abgespeichert. Das gleichzeitige Sichtbarmachen auf einem Bildschirm ermöglichte die kontinuierliche visuelle Mitkontrolle der Messabläufe durch den Versuchsleiter. Fehlerhafte Werte konnten auf diesem Wege ausgegrenzt werden. Eine Modellierung der exportierten Daten erfolgte mit dem Daten- und Visualisierungsprogramm Matlab 7,0 (The MathWorks, 1994-2011).

Die jeweiligen Augenpositionen und das Target wurden mit einer Frequenz von 1kHz aufgezeichnet, digitalisiert und abgespeichert. Die Sakkaden innerhalb der kalibrierten Augenbewegungen wurden mit Hilfe des beschriebenen Programms markiert und parametrisiert. Als Sakkade wurden Augenbewegungen mit einer Maximalgeschwindigkeit von mehr als 100°/s und einer Dauer <100ms bei einer Amplitude von mehr als 2° definiert, welche innerhalb eines Intervalls von 50-300ms nach dem Targetsprung vollzogen wurden. Eine 10%ige Über- bzw. Unterschreitung der Maximalgeschwindigkeit galt als Markierung des Start- und Endpunktes einer Sakkade. Eine umgekehrte Exponentialfunktion definiert die Beschleunigungsphase mittels der Methode der kleinsten Abstandsquadrate (LMS-fit) ausgehend von einem Mittelwert der Augengeschwindigkeit von 0-50ms vor Sakkadenanfang ( $M_0$ ) und dem Geschwindigkeitsverlauf bis 200ms postsakkadisch (Abb. 12).

$$\hat{PV} = \overline{M}_0 + A \cdot (1 - e^{-(t-t_0)/\tau})$$

$t_0 \triangleq$  Beginn der Sakkade

$A \triangleq$  Differenz der mittleren Geschwindigkeit 50ms vor und 200-300ms nach Sakkadenbeginn, Endwert für LMS-fit

$\tau \triangleq$  Zeitkonstante (aus LMS-fit)

**Abbildung 12: Gleichung der Beschleunigungsphase**

### 3.3 Laborverfahren

#### 3.3.1 DNA-Extraktion

Die DNA-Extraktion bildet die Voraussetzung für die Genotypisierung der SNPs. Das zu untersuchende Blut wurde venös entnommen. Die Verwendung von EDTA-Röhrchen verhinderte das Gerinnen des Blutes.

Mit einem Kit der Firma Qiagen wurde aus jeweils 5-10ml von dem bei Raumtemperatur aufgetauten EDTA-Blut der Probanden die genomische DNA gewonnen (Quiagen, 2001).

Zur Lyse der Leukozyten und Freisetzung der Nukleinsäure diente die Zugabe von 500µl Quiagen Protease je 10ml Vollblut und deren Vermischung im Vortexer. Dabei fragmentierte die Protease die für den späteren PCR Prozess störenden Proteine, wie Hämoglobin, Histone, Nukleasen und weitere Eiweiße. Kleinere Fragmente konnten leichter von der DNA losgelöst werden. Die Untermischung von 12ml AL-Puffer (Guanidin- HCl) schaffte ideale Reaktionsbedingungen für die Lyse-Eigenschaften der Protease. Die Entfernung der Hydrathülle ist Voraussetzung, um die Bindung der DNA an die Silikagel-Membran nicht zu behindern.

Für die komplette Zelllyse wurde die Lösung für 5min mit dem Vortex durchmischt und im anschließenden Inkubationsschritt für 30min in ein auf 70°C temperiertes Wasserbad gegeben.

Die Zugabe von 10ml Ethanol (96-100%) führte zum Entfernen der Hydrathülle der DNA, und im Anschluss daran konnten die gewünschten Nukleinsäuren aus der gewonnenen Lösung durch Bindung an eine Silikal-Membran extrahiert werden. Die DNA- Lösung wurde sukzessiv auf die Silikagel-Säule übertragen und für jeweils 3min bei 3000U/min (rpm) durch die Säule zentrifugiert. Die Silikamembran bindet die DNA. RNA und Proteine werden nicht gebunden. Das Filtrat wurde jeweils verworfen.

Zur Entfernung restlicher Proteinverunreinigungen und RNA wurde der jetzt DNA- haltigen Silikamembran 5ml eines Guanidin-HCl haltigen Waschpuffers (AW1) auf den Filter zugegeben und für 1min bei 5000rpm zentrifugiert.

Anschließend wurden auf den Filter 5ml des ethanolhaltigen Waschpuffers AW2 zur Beseitigung der Guanidiniumsalze gegeben und bei 5000rpm für 15 Minuten erneut zentrifugiert. Diese Zentrifugation ist ebenso für die vollständige Entfernung des Ethanols notwendig. Die Filter wurden nun in sterile Falcon-Tubes überführt.

Nach einer 5- minütigen Inkubation der DNA bei Raumtemperatur mit einem basischen AE-Puffer (1ml Tris- Puffer, pH>9,0) wurde die DNA, welche nur unter saurem pH-Wert an der Silikamembran bindet, durch eine letztmalige Zentrifugation eluiert.

### 3.3.2 DNA-Konzentrationsmessung

Mit Hilfe von PicoGreen, einem fluoreszierenden Farbstoff, welcher ausschließlich in doppelsträngiger DNA inkaliert, wurde die Konzentration der DNA ermittelt.

Durch diese hochempfindliche Methode können sehr kleine Mengen an DNA quantifiziert werden, wobei die Fluoreszenzintensität direkt von der Menge der in der Probe enthaltenen DNA abhängt. Die Konzentration wird mit Hilfe einer Eichkurve aus genomischer DNA bestimmt (100ng/µl; 50ng/µl; 25ng/µl; 12,5ng/µl; 6,25ng/µl; 3,125ng/µl; 1,5625ng/µl; 0ng/µl; Clontech). Für die qualitative SNP-Genotypisierung wurde eine Genauigkeit der DNA-Konzentration von ca. +/-10% als ausreichend angesehen. Die benötigten Materialien sind in der nachfolgenden Tabelle 5 aufgeführt.

**Tabelle 5: Benötigtes Material, Reagenzien und Geräte zur DNA-Konzentrationsbestimmung**

Material	Hersteller
Verbrauchsmaterial	
96 well Platte	Greiner
selbstklebende Aluminiumfolie	Eppendorf
50 ml konische PP-Röhrchen	Sarstedt
Reagenzien	
PicoGreen dsDNA quantitation reagent	Molecular Probes
1x TE (pH 7,4), Tris Base, EDTA	Roth
Clontech Human Genomic DNA 100ng/µl	Clontech
Geräte	
Tecan GENios Workstation 150	Applied Biosystems
Vortexer Reax	Heidolph

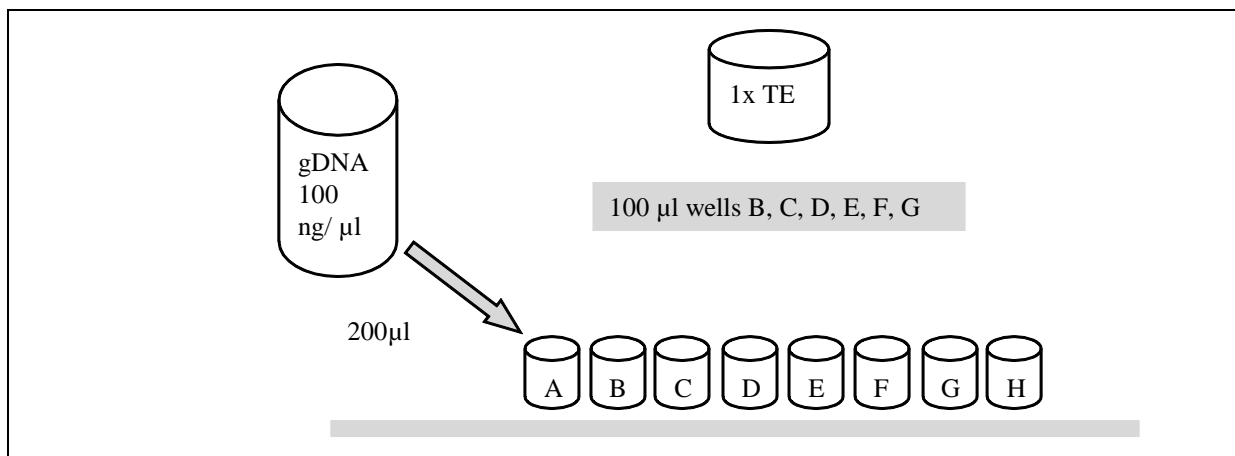
### Vorbereitung des gDNA Standards

Zuerst wurden 100µl von 1x Tris-EDTA-Puffer (1x TE) jeweils auf die ersten beiden Spalten einer 96 well Platte (Spalten B-H) pipettiert. Im nächsten Schritt wurden 200µl der humanen genomischen DNA (Clontech; 100ng/µl) in die ersten zwei Wells der Spalte A pipettiert. Beginnend mit Spalte A wurde daraufhin eine Verdünnungsreihe hergestellt. Dafür wurden der Well A1 100µl entnommen und in das Well B1 pipettiert (Abb. 13). Mit der Pipettenspitze wurde die Lösung durch Aufziehen mit der DNA gemischt und danach 100µl von Well B1 in Well C1 übertragen. Mit den Well D1-G1 wurde ebenso verfahren. Mit Well H1 wurde

der Referenzwert bestimmt (1x TE: 0ng/µl gDNA). Die Platte wurde mit einer Folie versiegelt und als Standard DNA beschriftet bei 4°C gekühlt gelagert.

**Tabelle 6: Konzentration des gDNA in den einzelnen Säulen**

Reihen/Säulen		Konzentration (ng/µl)	Volumen in µl
A1	A2	100	100
B1	B2	50	100
C1	C2	25	100
D1	D2	12,5	100
E1	E2	6,25	100
F1	F2	3,125	100
G1	G2	1,5262	200
H1	H2	0	100



**Abbildung 13: Durchführung der Verdünnungsreihe**

#### Vorbereitung der Messplatte

In eine Messplatte wurden je 2x5µl der gDNA Standard Verdünnungsreihe pipettiert, die restlichen 10 Spalten der Platte mit je 2 Duplikaten der zu bestimmenden DNA-Proben (5µl) belegt. Die gefrorenen PicoGreen Reagenzien wurden bei Raumtemperatur ca. 60 Minuten lang in einem lichtundurchlässigen Behälter aufgetaut. In einem mit Aluminiumfolie (Lichtschutz) umhüllten 50ml Röhrchen wurde eine Verdünnung von 1:200 Pico- Green mit 1x Tris-EDTA-Puffer hergestellt. Mit Hilfe des Vortexers wurden die Reagenzien gemischt und mit einer Dispenser-Pipette aufgezogen und je 195µl PicoGreen Verdünnung auf die DNA-Proben pipettiert. Die Platte wurde daraufhin mit selbstklebender Aluminiumfolie verschlossen.

#### Durchführung der Messung

Da es bereits nach 15 Minuten zu einem deutlichen Abfall der Fluoreszenz kommt, musste die Fluoreszenz nach einer Reaktionszeit von 5-10 Minuten mittels Photometer gemessen werden. Dazu wurde eine Anregungswellenlänge von 485nm verwendet und die Emission bei 540nm gemessen. Weitere Einstellungen des verwendeten Fluoreszenzmess-Gerätes waren die Messung von zehn Lichtblitzen bei einer optimalen Steigerung sowie einer Verzögerung mit einer Integrationszeit von 40µs. Mit einer 8-Punkt Kalibrierung wurden die Werte bzgl. der Standardkurve kalibriert. Die Überprüfung der Qualität der Standardkurve sollte mindestens einen Pearsonschen Korrelationskoeffizienten von  $r=0.99$  erbringen. Der optimale Messbereich dieser Methode liegt bei Konzentrationen zwischen 20 und 100ng/µl. Eine Über- oder Unterschreitung dieses Bereiches erfordert eine erneute Messung in anderer Verdünnung. Alle Proben wurden auf eine Konzentration von 50ng/µl eingestellt.

#### 3.3.3 Genotypisierung

Die Genotypisierung wurde an zwei SNPs des GRIA1-Genes vorgenommen, (Tab.7).

**Tabelle 7: SNPs des GRIA1-Genes**

Gen	Chromosom	SNP / VNTR ID	Position	Allel	Funktion
GRIA1	5	rs578772	152847541	A/G	5' Genregion
GRIA1	5	rs548294	152848630	A/G	5' Genregion

Zur Analyse wurde das MassArray MALDI-TOF MS (*matrix assisted laser desorption/ionisation time of flight mass spectrometry*) System der Firma Sequenom angewendet. Dieses Verfahren, welches auf die SNP-Analyse spezialisiert ist, erlaubt eine automatische Genotypisierung im Hochdurchsatz bei hoher Sensitivität und Genauigkeit. Vor der eigentlichen Massenmessung kam das iPLEX-Verfahren (*increased plexing efficiency and flexibility for MassArray*) zum Einsatz, um allelspezifische Produkte zu erhalten.

### 3.3.3.1 Das iPLEX-Verfahren

Das iPlex-Verfahren wird zunächst mit der konventionellen Multiplex-Polymerase-Kettenreaktion (PCR) eingeleitet, gefolgt von der spezifischen PCR, bei der für jedes Allel der SNPs ein allelspezifisches Produkt entsteht.

#### PCR Amplifikation

Mittels PCR wurden im ersten Schritt des iPLEX-Verfahrens die genomischen Bereiche, welche die SNPs flankieren, amplifiziert.

Zu der DNA-Lösung werden ein Puffersystem, komplementäre Oligonukleotide (Primer, Tab. 8), Desoxynukleotidtriphosphate (dNTPs) und die Polymerase zugegeben.

**Tabelle 8: Primerdesign**

SNP-ID	Primer 1	Primer 2	Fragment
rs578772	ACGTTGGATGTGTCAGGA TTTGGAAACCCAC	ACGTTGGATGTCTTTCTC ATGCACATGCCC	121 bp
rs548294	ACGTTGGATGCCTTTA GAAGGTTCTACCC	ACGTTGGATGCAGTAAATG CCACCATCAGG	101 bp

Um einen Hochdurchsatz zu ermöglichen, wurde die PCR-Reaktion mit Hilfe eines Pipettierroboters (Microlab 4000, Firma Hamilton) in die 384er-Format Mikrotiterplatten der Firma Abgene pipettiert. In jedes *well* wurde der entsprechende PCR Cocktail gegeben (Tab. 9).

**Tabelle 9: Cocktail Mischung der initialen PCR**

Reagent	Volumen/well	Hersteller
Autoklaviertes H <sub>2</sub> O	1,850µl	ELGA
PCR Puffer mit MgCl <sub>2</sub>	0,625µl	Qiagen
MgCl <sub>2</sub> (25mM)	0,325µl	Qiagen
dNTP Mix (25mM)	0,100µl	Abgene
Primer Mix (je 500nM)	1,000µl	Qiagen
Genomische DNA (5-10ng/µl)	2,5 µl	
Hotstar Taq® (5U/µl)	0,100µl	Qiagen

Anschließend konnte die PCR in einem Thermocycler (GeneAmp, PCR System 9700, Firma Applied Biosystems) ablaufen.

In dem Thermocycler durchläuft die so vorbereitete Lösung 3 Stadien:



#### **(I.) Denaturierung**

Bei einer Temperatur von 95°C werden die Doppelstränge der DNA, die das zu amplifizierende Fragment enthalten, zu Einzelsträngen denaturiert. Das schafft die Voraussetzung dafür, dass sich die Primer an ihre komplementären Stellen anlagern können.

#### **(II.) Hybridisierung, Annealing**

Die Primer lagern sich bei 56°C als Annealing Temperatur je nach Primersequenz an. Die Abkühlung auf die Annealing Temperatur muss zügig erfolgen, damit sich die DNA Einzelstränge nicht wieder zum Doppelstrang komplettieren können.

#### **(III.) Polymerisation, Elongation**

Von den Primer Startpunkten ausgehend synthetisiert die Taq Polymerase bei 72°C in 5'-3'- Richtung komplementäre DNA- Stränge mit den freien Desoxynukleotidtriphosphaten (dNTPs).

Die drei Schritte, Denaturierung, Annealing und Elongation, werden mehrfach wiederholt. Die ursprüngliche DNA- Menge wird auf diese Weise exponentiell vervielfältigt unter Voraussetzung des genügenden Vorhandenseins energiereicher Triphosphate (dATP, dGTP, dTTP, dCTP) und Primer für die DNA Synthese. Theoretisch ist eine  $2^n$  -fache Molekülvervielfältigung nach n-Zyklen möglich.

Das in dieser Studie verwendete PCR-Verfahren enthielt folgende Schritte:

- 1) Initiale Denaturierung: 95°C für 5min
- 2) 45 Zyklen bestehend aus:
  - Denaturierung 95°C für 20s
  - Annealing: 56°C für 30s
  - Elongation: 72°C für 60s
- 3) Finale Elongation: 72°C für 3min

#### **SAP Aufbereitung**

Damit die bei der PCR nicht verbrauchten Nukleotide bei der Primerextensionsreaktion nicht stören, wurden sie mit Hilfe des SAP (*shrimp*

*alkaline phosphatase*) Enzymes dephosphoryliert. Dazu wurde von einem angesetzten SAP Mix (Tab.10) 2µl zu jeder 5µl PCR-Reaktion dazu gegeben.

**Tabelle 10: Cocktail für die Phosphorylierung (Angaben pro Probe bzw. well)**

Reagent	Volumen/ <i>well</i>	Hersteller
autoklaviertes H <sub>2</sub> O	1.530µl	Sequenom
SAP Puffer 10x	0.170µl	Sequenom
SAP Enzym (1U/µl)	0.300µl	Sequenom

Die so präparierte SAP- Reaktion wurde bei 37°C für 20 Minuten in einem Standardthermocycler inkubiert. Das Enzym wurde anschließend bei 85°C für fünf Minuten inaktiviert und die Reaktionsprodukte auf 4°C abgekühlt und gelagert.

#### Primer Extension

Um die Primer Extensionsreaktion durchführen zu können, wurden Extensionsprimer entworfen, die unmittelbar vor den zu untersuchenden SNPs an das PCR-Produkt binden (Tab. 11).

**Tabelle 11: Sequenz der Extensionsprimer**

SNP-ID	Extensionsprimer- Sequenz
rs578772	ATGAGCCATGGGGGCATTTTT
rs548294	AGCTCTTAAGCTCTTAGGCTCTAATA

Die Reaktion wurde mit vier Didesoxynukleotiden durchgeführt. Diese können nach dem Einbau nicht mehr verlängert werden. Dadurch kann jeder Extensionsprimer nur um die der polymorphen Stelle komplementären Base verlängert werden und es entstehen Allel- spezifische DNA Fragmente mit unterschiedlicher Masse. In jedes *well* wurde dazu ein iPLEX-Cocktail pipettiert (Tab. 12) und auf dem Vortexer vorsichtig gemischt.

**Tabelle 12: iPLEX-Cocktail Mischung für die Primer Extensionsreaktion**

Reagenz	Volumen	Hersteller
autoklaviertes H <sub>2</sub> O	0.755µl	Sequenom
iPLEX Puffer (10x)	0.200µl	Sequenom
iPLEX Abbruch-Mischung	0.200µl	Sequenom
Primer Mix (7µm:14µm)	0.804µl	Sequenom
iPLEX Enzyme	2.000µl	Sequenom

Die iPLEX-Reaktion wurde im Thermocycler durchgeführt. Das zweistufige Programm nutzt zwei Durchlaufkreisläufe. Der äußere Kreislauf beinhaltet fünf innere Kreisläufe, die insgesamt 40 Durchgänge durchliefen. Zuerst wurde der

Cycler für 30 Sekunden auf 94°C erhitzt. Dadurch kam es zur initialen Denaturierung. Es folgten 40 Zyklen bestehend aus jeweils 5 Zyklen mit Denaturierung für 5 Sekunden bei 94°C und Abkühlung auf 52°C für 5 Sekunden und einmaliger Erhöhung auf 80°C für 5 Sekunden. Anschließend wurde die Probe für drei Minuten auf 72°C gehalten, damit die finale Extension stattfinden konnte und abschließend auf 4°C zur Lagerung abgekühlt.

Damit die Nukleinsäuren nicht mit Alkali- oder Erdalkaliionen reagieren konnten, was die MALDI-TOF Messung erheblich verfälschen könnte, wurden störende Kationen entfernt, indem die Proben mit einem Ionenaustauscherharz der Firma Sequenom (SpectroClean) aufbereitet wurden.

#### MALDI-TOF Massenspektrometer Analyse

Mit Hilfe des MassARRAY Nanodispenser der Firma Sequenom wurde die Probe auf Siliziumchips, transferiert. Die Chips weisen 384 aufgesonderte Matrixspots, aus organischer 3-Hydroxypicolinsäure (3-HPA), auf. Zur Kalibrierung des Analysesystems wurde den 384 Proben eine Mischung aus Oligonukleotiden bekannter Masse zugefügt.

Mit Hilfe des Massenspektrometers MALDI-TOF MS der Firma Sequenom erfolgte dann die Zuordnung zu einem spezifischen Genotyp (Abb. 14).

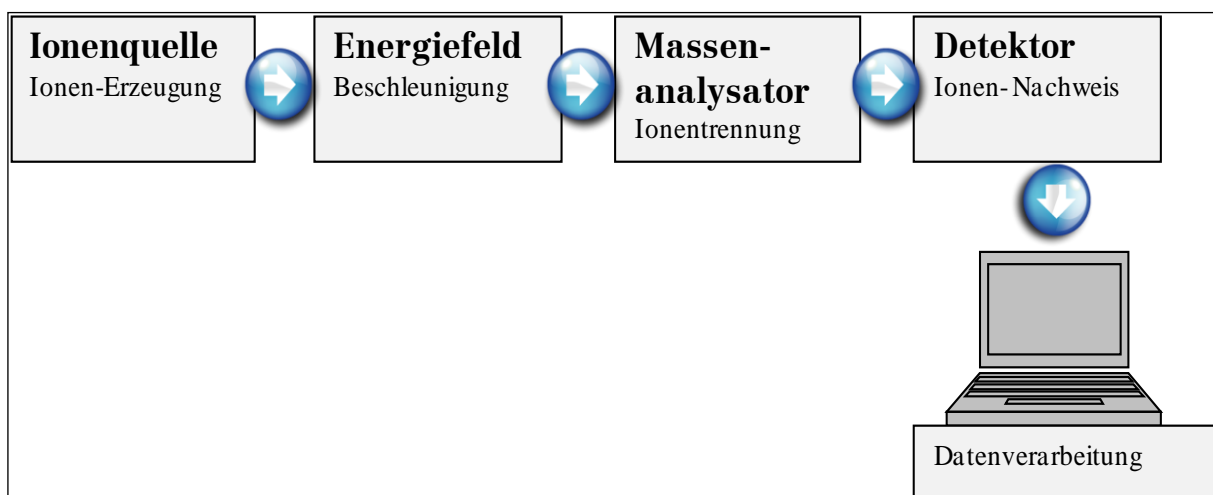
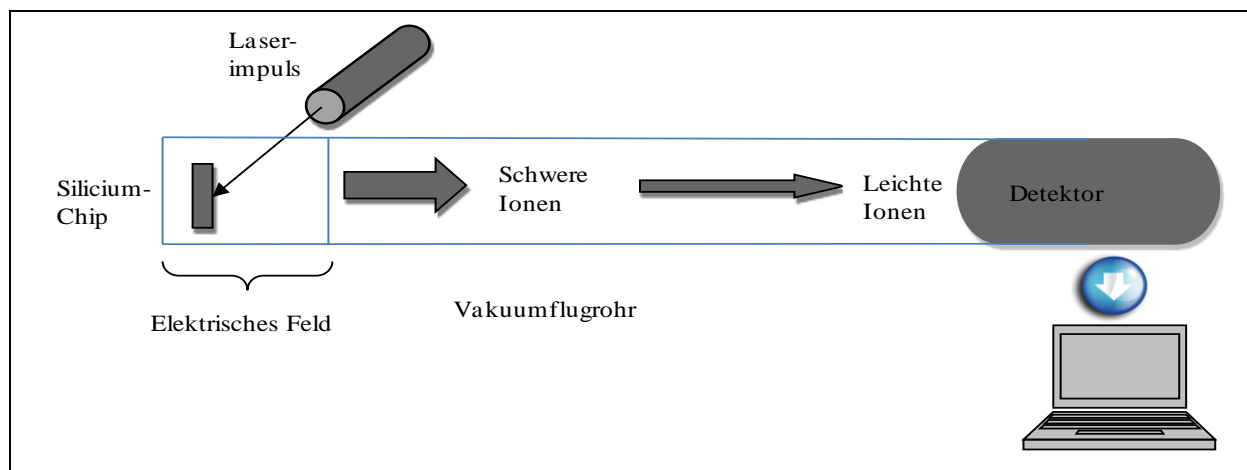


Abbildung 14: Grundsätzlicher Aufbau eines Massenspektrometers (Wiesner-Pommer, 2009)

Die Siliziumchips wurden durch eine Vakuumschleuse in das Flugzeitmassenspektrometer eingeführt. Mit einem Überschuss an 3-HPA Matrix, der zu einer Ko- Kristallisation führte, wurden die Chips im Hochvakuum für wenige Nanosekunden einem intensiven Laserimpuls ausgesetzt. Jeder

Matrixspot wurde einzeln mit dem Laser beschossen (348 Proben entsprechen 348 Matrixspots).

Durch Desorption/ Ionisation werden hauptsächlich einfach geladene Moleküle erzeugt, welche in die Gasphase übertreten. Um die Ionen abhängig von Masse- und Ladeverhältnis ( $m/z$ -Wert) auftrennen zu können, werden sie in einem elektrischen Feld beschleunigt, anschließend durch eine feldfreie Driftstrecke, das sogenannte Flugrohr, geschickt und ihre Flugzeit in einem Detektor erfasst (Abb. 15). Ionen mit niedrigen  $m/z$ -Werten wandern schneller durch das Flugrohr und treffen somit schneller auf den Detektor, als Ionen mit hohen  $m/z$ -Werten. Mit der TYPER Analyzer 3.3.0 Software der Firma Sequenom kann die Flugdauer der DNA-Fragmente einem spezifischen Genotyp zugeordnet werden, da diese durch die Extensionsreaktion unterschiedliche Massen haben.



**Abbildung 15:** Schematische Darstellung eines Flugzeitmassenspektrometersaufbaus: Die Ionen werden beschleunigt und passieren abhängig von ihren  $m/z$ -Werten das Flugrohr in unterschiedlicher Geschwindigkeit. Am Detektor wird die Zeit registriert und mit Hilfe von geeigneter Software einem Genotyp zugeordnet (Wiesner-Pommer, 2009)

#### 3.3.3.2 Statistische Auswertung

Für die statistische Auswertung wurde die SPSS 17.0 Software (Statistical Package for Social Sciences; Inc Chicago, 2010) verwendet. Ob eine Verteilung im Hardy-Weinberg-Gleichgewicht vorlag, wurde mit dem Chi-Quadrat-Test überprüft.

Für die Sakkadenmessungen an schizophrenen Patienten und der Kontrollgruppe wurden die Paradigmen Antigap und Memory bestimmt und die

Allel- und Genotypverteilung der beiden Polymorphismen rs578772 und rs548294 des GRIA1 Gens mittels einer Varianzanalyse (ANOVA, *analysis of variance*) zu diesen in Beziehung gesetzt. Das Signifikanzniveau wurde dabei auf  $p < 0,05$  festgelegt, ein Trend bei  $p < 0,1$  angenommen.

## 4 Ergebnisse

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Identifizierung von Assoziationen der zwei Polymorphismen des GRIA1 Gens, rs578772 und rs548294 (Abb. 20), mit den Sakkadenparametern Antigap und Memory.

Die Stichprobe bestand aus 168 Personen, darunter waren 48% weibliche und 52% männliche Probanden. Davon waren 64% gesunde Kontrollprobanden und 36% schizophrene Patienten.

### 4.1 Analyse des GRIA1 Polymorphismus rs578772

In dieser Studie an 60 Patienten und 108 Kontrollprobanden wurde der Einfluss der Genotypen (AA/AG/GG), der Allele (A/G), der homozygoten A- Allelträger (AA) im Vergleich zu G- Allelträgern (AG+GG) und der A- Allelträger (AA+AG) im Vergleich zu homozygoten G-Allelträgern (GG) auf die Leistungen in den Sakkadenparadigmen Antigap und Memory untersucht. Die Genotypen des Basenaustauschpolymorphismus rs578772 (Tab. 13) waren innerhalb des Hardy-Weinberg-Gleichgewichts verteilt ( $F=0,27$ ;  $df=1$ ;  $p=0,983$ ).

**Tabelle 13: Darstellung der Genotypenverteilung des GRIA1 Polymorphismus rs578772**

Genotyp AA n (%)	Genotyp AG n (%)	Genotyp GG n (%)	Gesamt N
12 (7)	66 (39)	90 (54)	168

#### 4.1.1 Genotypverteilung

Mittels Varianzanalyse wurde die Genotypverteilung auf einen Einfluss auf die Leistungen verschiedener Parameter der Sakkadenmessung überprüft.

Dafür wurden Leistungen im Antigap und Memorytest in Bezug zu den möglichen Genotypen gesetzt (Tab. 14).

## 4. Ergebnisse

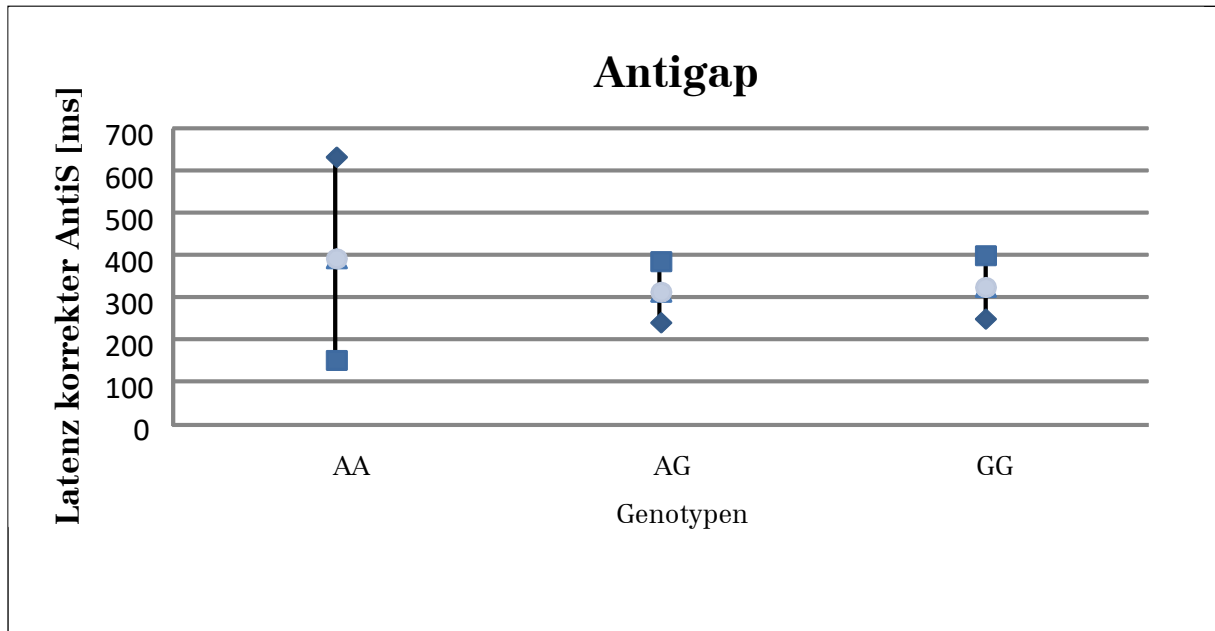
**Tabelle 14: Assoziation des Antigap- und Memory- Tests mit der Genotypverteilung von rs578772**

	Genotyp				
	AA (n=12)	AG (n=66)	GG (n=90)		
	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	F	P
<b>Antigua</b>					
Summe der zeitl. korrekten AntiS [n]	65,48 (23,58)	73,44 (18,77)	73,85 (18,75)	2,092	0,127
Summe aller Sakkaden [n]	78,73 (11,42)	84,31 (12,13)	83,51 (13,40)	1,150	0,319
Fehlerrate der AntiS [n]	25,58 (27,11)	22,20 (23,51)	20,61 (20,83)	0,486	0,616
zeitl + räuml. korrekte AntiS [n]	52,56 (27,18)	59,40 (26,41)	60,31 (24,49)	1,022	0,362
zeitl inkorrekte AntiS [n]	7,70 (10,20)	5,77 (7,01)	4,70 (6,28)	0,434	0,649
räuml inkorrekte AntiS [n]	12,91 (11,68)	14,04 (13,41)	13,54 (12,27)	1,737	0,179
zeitl. + räuml. inkorrekte AntiS [n]	5,55 (6,45)	5,10 (5,60)	4,97 (6,46)	2,169	0,118
Latenz bei korrekten AntiS [ms]	396,23 (241,25)	316,89 (72,63)	328,28 (75,19)	3,903	0,022
Latenz bei räuml. inkorrekten AntiS [ms]	1473,54 (3983,66)	1032,81 (3356,47)	442,99 (2575,97)	0,389	0,678
<b>Memory</b>					
Summe räuml. korrekter Sakkaden [n]	84,32 (16,62)	89,58 (12,12)	89,33 (13,27)	0,679	0,509
Summe aller Sakkaden [n]	87,98 (12,50)	90,99 (11,69)	90,99 (12,42)	0,134	0,875
Fehlerrate der Sakkaden [n]	26,77 (27,21)	20,46 (20,22)	21,28 (18,22)	0,909	0,405
zeitl.+ räuml. korrekte Sakkaden [n]	64,77 (27,45)	71,91 (22,05)	71,32 (21,39)	0,592	0,555
zeitl. inkorrekte Sakkaden [n]	19,55 (16,74)	17,67 (17,23)	18,00 (14,26)	2,224	0,112
zeitl. + räuml. inkorrekte AntiS [n]	3,66 (5,87)	1,29 (2,74)	1,59 (2,79)	5,526	0,005
Latenz bei korrekten Sakkaden [ms]	322,67 (103,80)	326,96 (104,53)	297,45 (71,89)	1,886	0,155

MW= Mittelwert; SD= Standardabweichung; df = 2/154, AntiS= Antisakkaden

Es zeigte sich ein signifikanter Einfluss auf die Latenz der antizipatorischen Primärsakkaden in korrekter Richtung beim Antigap Test ( $F=3,903$ ,  $df=2/154$ ,  $p=0,022$ ). Dabei benötigten Probanden mit Genotyp AA länger als solche mit AG

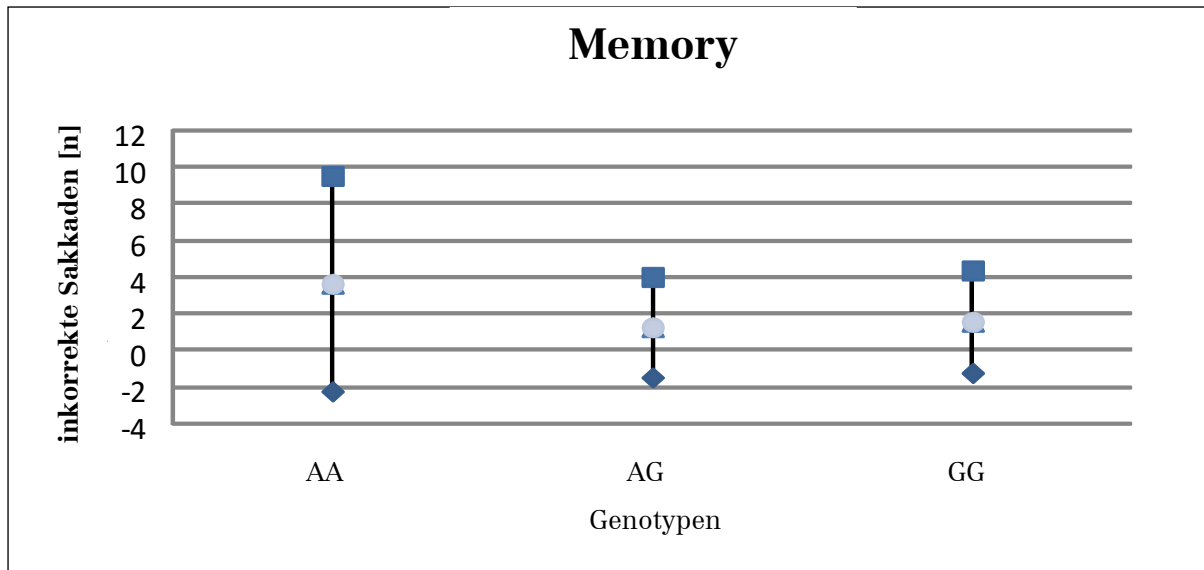
und GG, um antizipatorische Sakkaden in die korrekte Richtung zu vollziehen (Abb. 16).



**Abbildung 16: Latenz [ms] der nichtantizipatorischen Primärsakkaden in korrekter Richtung im Antigaptest**

Bei der Überprüfung der Assoziation der Genotypverteilung mit der Anzahl der sowohl verfrühten als auch in inkorrektter Richtung ausgeführten Sakkaden beim Memory Test zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang ( $F=5,526$ ,  $df=2/154$ ,  $p=0,005$ ). Dabei wiesen Probanden mit dem Genotyp AA mehr antizipatorische zeitlich und räumlich inkorrekte Sakkaden auf als solche mit Genotoypen AG und GG (Abb. 17).





**Abbildung 17:** Anzahl [n] der zeitlich und räumlich inkorrekten antizipatorischen Sakkaden im Memory Test assoziiert mit der Genotypverteilung des GRIA1 Polymorphismus rs578772

AG-Genotypträger erzielten bei diesen beiden Tests die besten Rohwerte. AA-Genotypträger schnitten hierbei am schlechtesten ab.

#### 4.1.2 G-Allelträger

Bei den G-Allelträgern wurden die Genotypen AG und GG zusammengefasst und den homozygoten Trägern des A- Allels (AA) gegenübergestellt (Tabelle 15).

**Tabelle 15:** Verteilung homozygoter A- Allelträger im Vergleich zu G-Allelträgern (AG+GG) des GRIA1 Polymorphismus rs578772

Genotyp AA n (%)	Genotypen AG + GG n (%)	Gesamt N
12 (7)	156 (92)	168

Die Gesamtstichprobe wurde bezüglich der zwei Genotypen AA und AG + GG des SNP rs578772, sowie der Sakkadenmessungen des Antigap- und Memory Tests in Assoziation gebracht (Tab. 16).

## 4. Ergebnisse

**Tabelle 16: Assoziation des Antigap Tests mit rs578772: G- O Allelträger und homozygoter Genotyp AA**

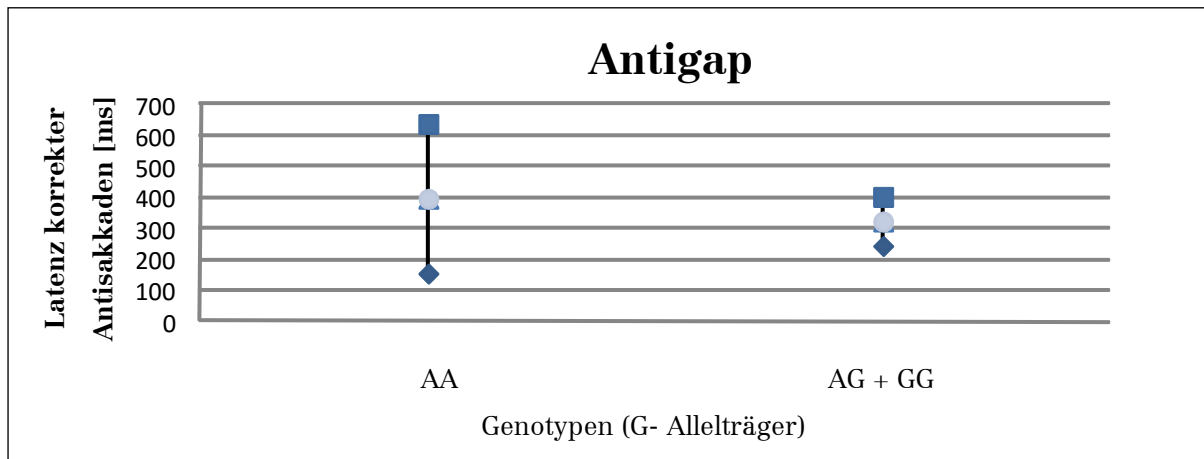
	Genotyp			
	AA (n=12)	AG+GG (n=156)		
	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	p
<b>Antigua</b>				
Summe der zeitl. korrekter AntiS [n]	65,48 (23,58)	73,67 (18,70)	0,076	0,783
Summe aller Sakkaden [n]	78,73 (11,42)	83,85 (12,84)	0,002	0,961
Fehlerrate der AntiS [n]	25,58 (23,24)	21,28 (21,95)	0,888	0,348
Zeitl. + räuml. korrekte AntiS [n]	52,56 (27,18)	59,93 (25,24)	0,508	0,477
zeitlich inkorrekte AntiS [n]	7,70 (10,20)	5,15 (6,60)	0,765	0,383
räumlich inkorrekte AntiS [n]	12,91 (11,68)	13,75 (12,72)	3,065	0,082
zeitl. + räuml. inkorrekte AntiS [n]	5,55 (6,45)	5,02 (6,09)	0,061	0,805
Latenz bei korrekten AntiS [ms]	396,63 (241,25)	323,46 (79,10)	5,860	0,017
Latenz bei räuml. inkorrekten AntiS [ms]	1473,54 (3983,66)	692,53 (2935,98)	0,952	0,331
<b>Memory</b>				
Summe räuml. korrekter Sakkaden [n]	84,32 (16,62)	89,44 (12,76)	0,492	0,484
Summe aller Sakkaden [n]	87,98 (12,50)	90,99 (12,08)	0,181	0,671
Fehlerrate der Sakkaden [n]	26,77 (27,21)	20,94 (19,03)	1,907	0,169
zeitl.+ räuml. korrekte Sakkaden [n]	64,77 (27,45)	71,57 (21,60)	1,137	0,288
zeitl. inkorrekte Sakkaden [n]	19,55 (16,74)	17,86 (15,54)	4,686	0,032
zeitl. + räuml. inkorrekte AntiS [n]	3,66 (5,87)	1,46 (2,76)	1,902	0,170
Latenz bei korrekten Sakkaden [ms]	322,67 (103,80)	309,94 (88,11)	0,247	0,620

MW= Mittelwert; SD= Standardabweichung; df = 2/154, AntiS= Antisakkaden

Es konnte ein Trend für die Anzahl der zeitlich korrekten Antisakkaden in die falsche Richtung festgestellt werden ( $F= 3,065$ ,  $df= 1/158$ ,  $p= 0,082$ ).

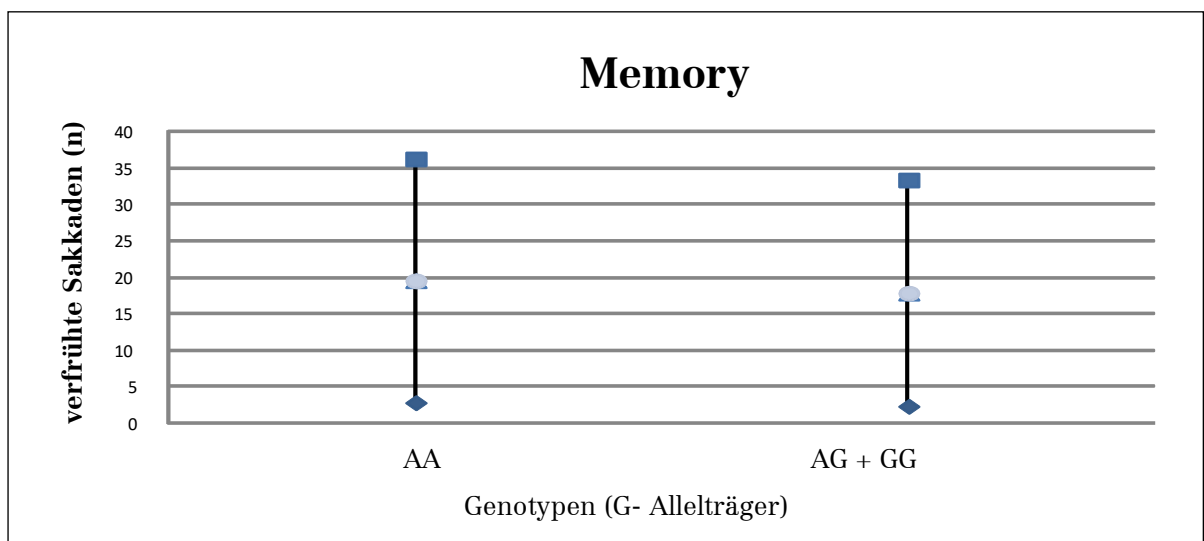
Hierbei lag die Anzahl der Fehler für die homozygoten A- Allelträger niedriger als für die G- Allelträger.

Zusätzlich zeigte sich eine Signifikanz bei der Latenz der korrekt ausgeführten Antisakkaden beim Antigap Test ( $F=5,860$ ,  $df=1/158$ ,  $p=0,017$ ). Homozygote A- Allelträger benötigen längere Zeit als G- Allelträger, um räumlich korrekte Antisakkaden zu vollziehen (Abb. 18).



**Abbildung 18: Latenz [ms] der Antisakkaden in korrekter Richtung des Antigaptest, assoziiert mit der Verteilung der G- 0 Allelträger versus AA- Homozygote des GRIA1 Polymorphismus rs578772**

Bei der Überprüfung der Assoziation der Genotypenverteilung mit der Anzahl der verfrühten Primärsakkaden mit korrekter Richtung im Memory Test zeigte sich eine Signifikanz ( $F=4,686$ ,  $df=1/158$ ,  $p=0,032$ ) (Abb. 19).



**Abbildung 19: Anzahl (n) der verfrühten antizipatorischen Primärsakkaden mit korrekter Richtung im Memory-Paradigma, assoziiert mit der Verteilung der G- Allelträger versus AA- Homozygote des GRIA1 Polymorphismus rs578772**

Dieser Fehler trat bei Trägern des homozygoten Genotyps AA gehäuft auf.

#### 4.1.3 A-Allelträger

Nachfolgend wurden die A-Allelträger (Genotypen AA und AG) zusammengefasst und mit den homozygoten Trägern des G- Allels (Genotyp GG) verglichen (Tabelle 17).

**Tabelle 17: Genotypverteilung A- Allelträger (AA+AG) im Vergleich zu homozygoten G-Allelträgern des GRIA1 Polymorphismus rs578772**

Genotyp AA + AG n (%)	Genotypen GG n (%)	Gesamt n
78 (47)	90 (54)	168

Bezüglich der Genotypen AA + AG und GG des SNP rs578772, sowie der Sakkadenmessungen des Antigap- und Memory Tests wurde die Gesamtstichprobe in Assoziation gebracht (Tab. 18).

## 4. Ergebnisse

**Tabelle 18: Assoziation des Antigap-Tests mit rs578772: A-Allelträgers und homozygoter Genotyp GG**

	Genotyp			
	AA + AG (n=78)	GG (n=90)		
	MW (SD)	MW (SD)	F	P
<b>Antigap</b>				
Summe der zeitl. korrekten AntiS [n]	72,22 (19,62)	73,85 (18,75)	3,125	0,079
Summe aller Sakkaden [n]	83,45 (12,12)	83,51 (13,40)	2,218	0,138
Fehlerrate der AntiS [n]	22,71 (23,94)	20,61 (20,83)	0,017	0,896
zeitl. + räuml. korrekte AntiS [n]	58,35 (26,46)	60,31 (24,49)	1,711	0,193
Zeitl. inkorrekte AntiS [n]	6,07 (7,54)	4,70 (6,28)	0,023	0,878
räuml inkorrekte AntiS [n]	13,87 (13,09)	13,54 (12,27)	0,052	0,820
zeitl. + räuml. inkorrekte AntiS [n]	5,17 (5,69)	4,97 (6,45)	3,681	0,057
Latenz bei korrekten AntiS [ms]	329,16 (116,64)	328,28 (75,19)	0,016	0,900
Latenz bei räuml. inkorrekten AntiS [ms]	1100,62 (3435,52)	442,99 (2575,97)	0,001	0,974
<b>Memory</b>				
Summe räuml. korrekter Sakkaden [n]	88,77 (12,92)	89,33 (13,27)	0,195	0,659
Summe aller Sakkaden [n]	90,53 (11,79)	90,99 (12,42)	0,000	0,985
Fehlerrate der Sakkaden [n]	21,43 (21,36)	21,29 (18,22)	0,342	0,559
zeitl.+ räuml. korrekte Sakkaden [n]	70,81 (22,91)	71,32 (21,39)	0,420	0,518
zeitl. inkorrekte Sakkaden [n]	17,96 (17,06)	18,00 (14,26)	0,197	0,658
zeitl. + räuml. inkorrekte AntiS [n]	1,66 (3,46)	1,59 (2,79)	3,412	0,067
Latenz bei korrekten Sakkaden [ms]	326,30 (103,75)	297,45 (71,89)	0,846	0,359

MW= Mittelwert; SD= Standardabweichung; df = 2/154, AntiS= Antisakkaden

Im Antigap Test zeigt sich ein Trend zur Signifikanz mit der Anzahl der zeitlich korrekt ausgeführten Antisakkaden ( $F = 3,125$ ,  $df = 1/158$ ,  $p = 0,079$ ) (Abb. 20).

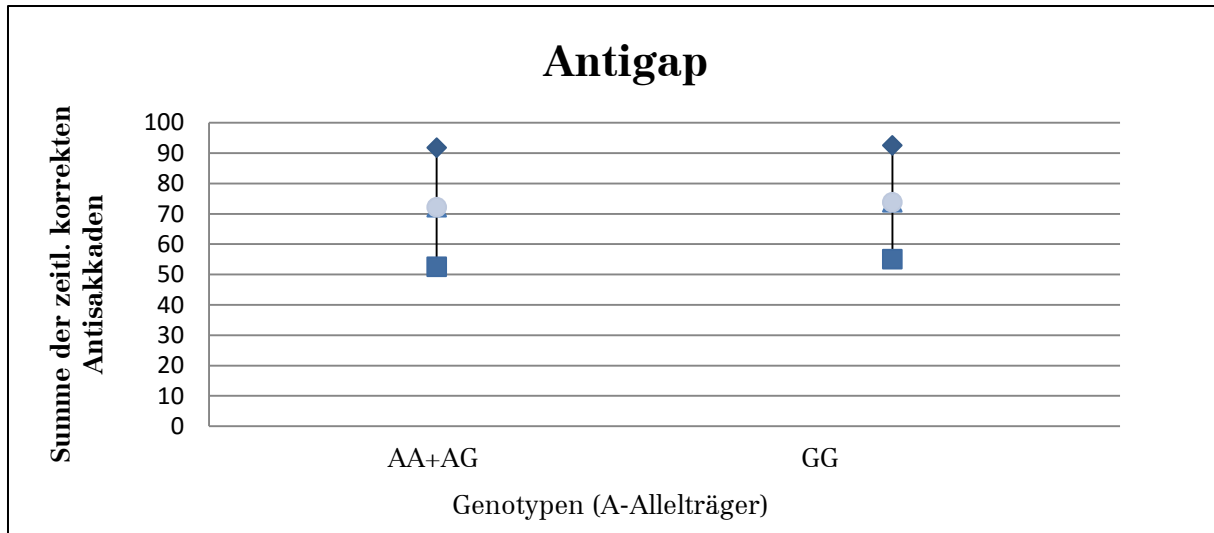


Abbildung 20: Summe der zeitlich korrekten Antisakkaden im Antigap Test, assoziiert mit der Verteilung der A- Allelträger versus GG- Homozygote des GRIA1 Polymorphismus rs578772

Dabei zeigten die Träger des A- Allels (AA+AG) eine erhöhte Fehlerrate.

Für die Summe der zeitlich und räumlich inkorrekt ausgeführten Antisakkaden ( $F=3,681$ ;  $df=1/158$ ;  $p=0,057$ ) im Antigap Test war ebenfalls ein Trend zu verzeichnen, bei dem die A-Allelträger (AA+AG) im Vergleich zu den homozygoten GG- Allelträgern eine höhere Fehlerrate aufwiesen (Abb.21).

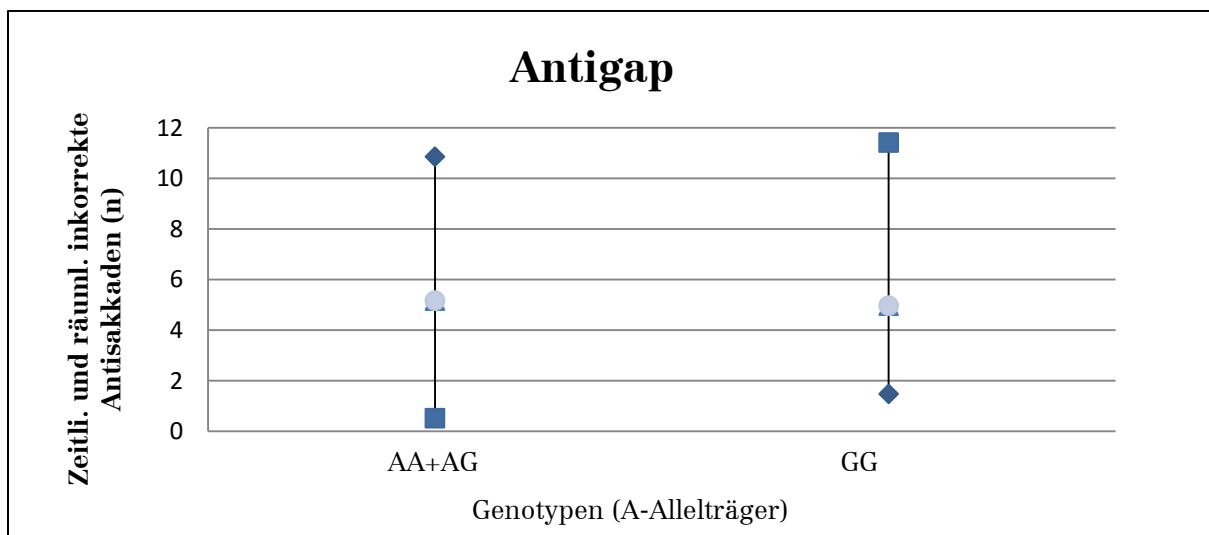
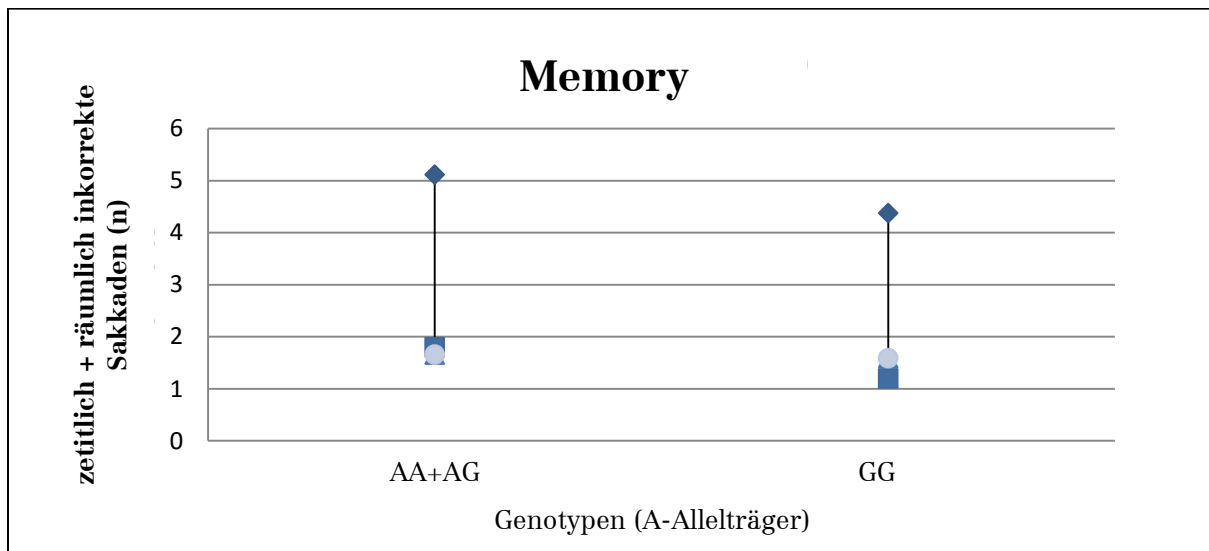


Abbildung 21: Anzahl (n) der zeitlich und räumlich inkorrekt ausgeführten Antisakkaden im Antigap Test, assoziiert mit der Verteilung der A- Allelträger versus GG- Homozygote des GRIA1 Polymorphismus rs578772

Im Memory Test zeigte sich ein Trend zur Signifikanz bei den zeitlich und räumlich falsch koordinierten Sakkaden bei den A- Allelträgern ( $F= 3,412$ ;  $df=1/158$ ;  $p=0,067$ ) (Abb. 22).



**Abbildung 22: Anzahl der zeitlich und räumlich inkorrekt ausgeführten Sakkaden im Memory Test, assoziiert mit der Genotypverteilung des GRIA1 Polymorphismus rs578772**

Die A- Allelträger (AA+AG) zeigten eine erhöhte Fehlerrate.

#### 4.1.4 Allelverteilung

Zur Verdeutlichung von Einflüssen eines Allels wurden in der Stichprobe die zwei Gruppen der A- Allele und G- Allele gegenübergestellt ( Tabelle 19).

**Tabelle 19: Darstellung der Allelverteilung des GRIA1 Polymorphismus rs578772**

Allel A n (%)	Allel G n (%)	Gesamt N
90 (27)	246 (73)	336

Die Assoziation zwischen den Allelen A und G mit Auffälligkeiten in der Sakkadenmessung im Antigap- und Memory Test wurde überprüft ( Tabelle 20).

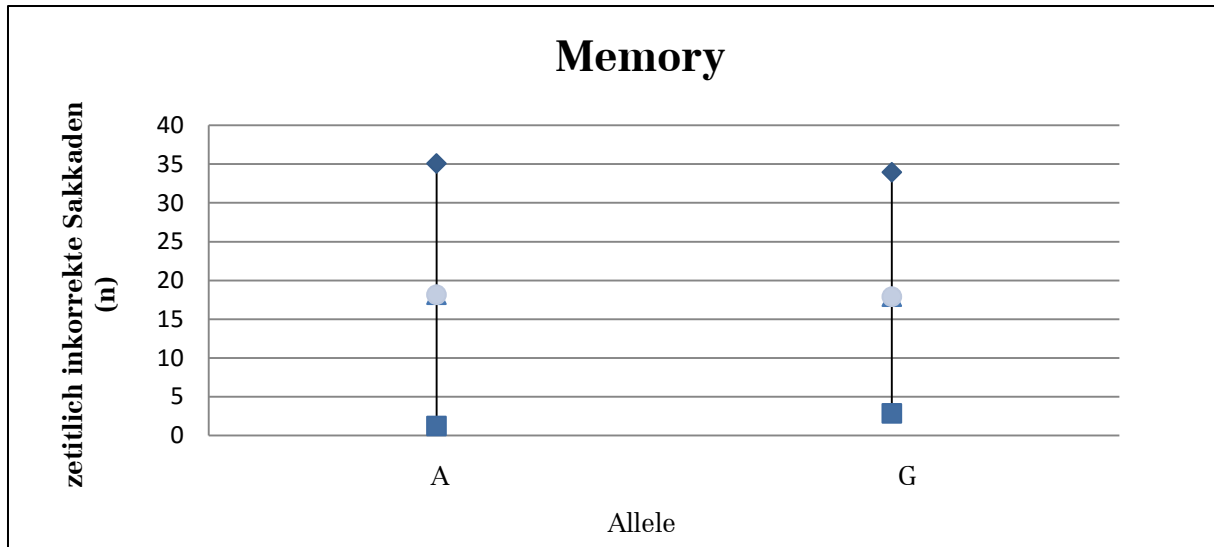
**Tabelle 20: Assoziation des Antigap Tests mit der Allelverteilung von rs578772**

	Allel			
	A (n=90)	G (n=246)		
	MW (SD)	MW (SD)	F	P
<b>Antigap</b>				
Summe der zeitl. korrekter AntiS [n]	71,32 (20,18)	73,74 (18,68)	0,616	0,433
Summe aller Sakkaden [n]	82,82 (12,08)	83,72 (13,02)	1,505	0,221
Fehlerrate der AntiS [n]	23,10 (24,24)	21,04 (21,50)	0,034	0,854
zeitl. + räuml. korrekte AntiS [n]	57,58 (26,49)	60,07 (24,92)	1,318	0,252
zeitl. inkorrekte AntiS [n]	6,29 (7,90)	4,99 (6,48)	1,134	0,288
räuml. inkorrekte AntiS [n]	13,74 (12,86)	13,67 (12,53)	0,873	0,351
zeitl. + räuml. inkorrekte AntiS [n]	5,22 (5,76)	5,00 (6,21)	0,961	0,328
Latenz bei korrekten AntiS [ms]	338,16 (139,63)	325,23 (74,38)	2,508	0,114
Latenz bei räuml. inkorrekten AntiS [ms]	-1150,34 (3491,29)	-601,233 (2806,86)	0,812	0,368
<b>Memory</b>				
Summe räuml. korrekter Sakkaden [n]	88,17 (13,45)	89,40 (12,92)	0,079	0,779
Summe aller Sakkaden [n]	90,19 (11,84)	90,99 (12,18)	0,069	0,793
Fehlerrate der Sakkaden [n]	22,14 (22,13)	21,07 (18,70)	1,296	0,256
zeitl.+ räuml. korrekte Sakkaden [n]	70,00 (23,48)	71,48 (21,48)	1,139	0,287
zeitl. inkorrekte Sakkaden [n]	18,17 (16,93)	17,92 (15,05)	3,043	0,082
zeitl. + räuml. inkorrekte AntiS [n]	1,93 (3,89)	1,51 (2,77)	0,021	0,884
Latenz bei korrekten Sakkaden [ms]	325,82 (103,18)	305,37 (82,61)	0,000	0,988

MW= Mittelwert; SD= Standardabweichung; df = 2/154, AntiS= Antisakkaden

Im Memory- Test zeigte sich ein Trend zur Assoziation mit zeitlich inkorrekten Sakkaden ( $F=3,043$ ;  $df=1/158$ ;  $P=0,082$ ). Die A- Allelträger wiesen eine höhere Fehlerrate auf (Abb.23).





**Abbildung 23:** Anzahl ( n ) zeitlich inkorrekt Sakkaden im Memory Test, assoziiert mit den Genotypverteilung des GRIA1 Polymorphismus rs578772

## 4.2 GRIA1 mit dem Polymorphismus rs548294

Die Auswertung ergab ein im Vergleich zu den Genotypen A/G und G/G selteneres Auftreten des Genotypen A/A. Es ergibt sich folgende Genotypenverteilung des GRIA1 Polymorphismus rs548294 (Tabelle 21).

**Tabelle 21:** Darstellung der Genotypenverteilung des GRIA1 Polymorphismus rs548294

Genotyp 1 AA n (%)	Genotyp 2 AG n (%)	Genotyp 3 GG n (%)	Gesamt N
35 (22,1)	69 (42)	62 (37)	166

### 4.2.1 Genotypenverteilung

Nachfolgend wurde untersucht, ob eine mögliche Assoziation eines Genotyps des SNP rs548294 zur Sakkadenleistung besteht. Dafür wurde der Antigap und Memorytest in Bezug zu den möglichen Genotypen gesetzt (Tabelle 22).

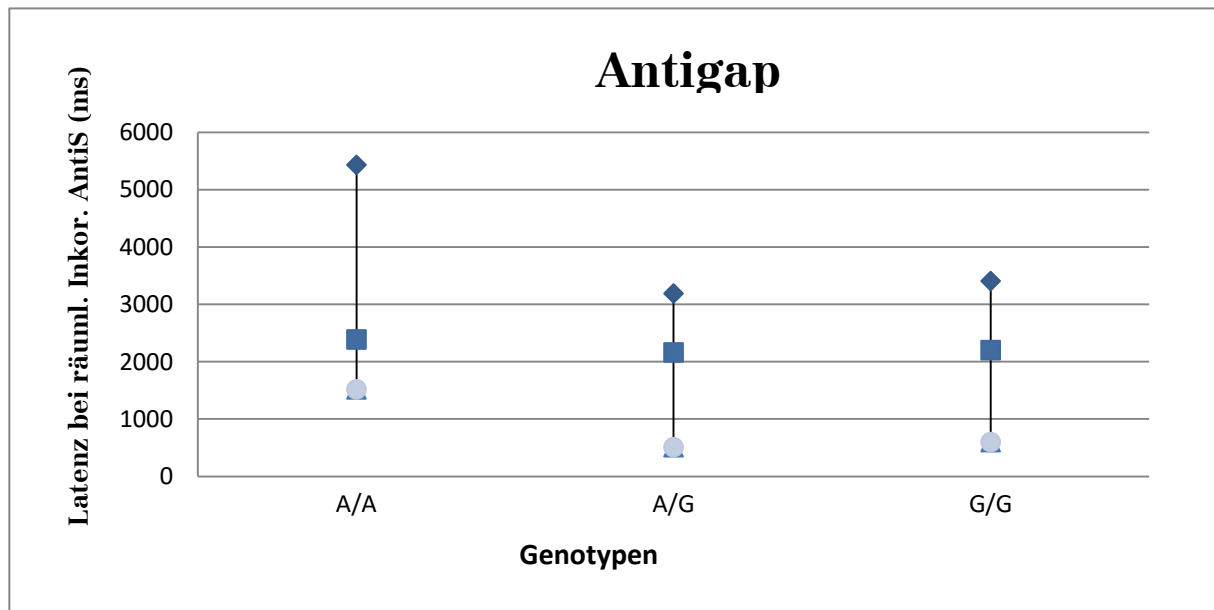
## 4. Ergebnisse

**Tabelle 22: Ergebnisse des Antigap Tests mit der Genotypverteilung des GRIA1 Polymorphismus rs548294**

	Genotyp				
	AA (n=35)	AG (n=69)	GG (n=62)		
	MW (SD)	MW (SD)	MW (SD)	F	P
<b>Antigap</b>					
Summe der zeitl. Korrekter AntiS [n]	70,52 (21,57)	73,05 (20,74)	72,97 (19,18)	0,218	0,804
Summe aller Sakkaden [n]	82,16 (13,07)	83,55 (14,01)	84,08 (11,43)	0,168	0,846
Fehlerrate der AntiS [n]	19,56 (23,24)	23,31 (23,87)	20,68 (20,24)	1,608	0,204
zeitl. + räuml. korrekte AntiS [n]	58,42 (26,11)	58,75 (27,34)	60,57 (23,10)	0,425	0,654
zeitl. inkorrekte AntiS [n]	6,24 (8,78)	5,60 (7,01)	4,63 (5,60)	1,217	0,299
räuml. inkorrekte AntiS [n]	12,10 (12,39)	14,31 (13,32)	13,61 (12,64)	1,982	0,141
zeitl. + räuml. inkorrekte AntiS [n]	5,39 (8,03)	4,90 (5,39)	5,18 (5,72)	0,914	0,403
Latenz bei korrekten AntiS [ms]	331,29 (141,74)	324,67 (85,42)	330,84 (78,10)	0,144	0,866
Latenz bei räuml. inkorrekten AntiS [ms]	1521,84 (3913,29)	513,85 (2679,29)	602,46 (2807,70)	2,776	0,065
<b>Memory</b>					
Summe räuml. korrekter Sakkaden [n]	87,27 (13,93)	89,70 (13,16)	89,33 (12,82)	0,235	0,791
Summe aller Sakkaden [n]	89,97 (11,44)	91,02 (12,88)	90,95 (11,92)	0,123	0,884
Fehlerrate der Sakkaden [n]	20,78 (22,23)	22,14 (19,29)	20,56 (18,01)	3,159	0,045
zeitl.+ räuml. korrekte Sakkaden [n]	70,58 (23,19)	70,73 (22,24)	71,92 (20,87)	1,631	0,199
zeitl. inkorrekte Sakkaden [n]	16,69 (16,28)	18,97 (16,32)	17,41 (13,60)	4,716	0,010
zeitl. + räuml. inkorrekte AntiS [n]	2,53 (4,64)	1,26 (2,56)	1,55 (2,54)	2,847	0,061
Latenz bei korrekten Sakkaden [ms]	299,93 (80,94)	325,28 (105,24)	302,69 (72,15)	2,923	0,057

MW= Mittelwert; SD= Standardabweichung; df = 2/154, AntiS= Antisakkaden

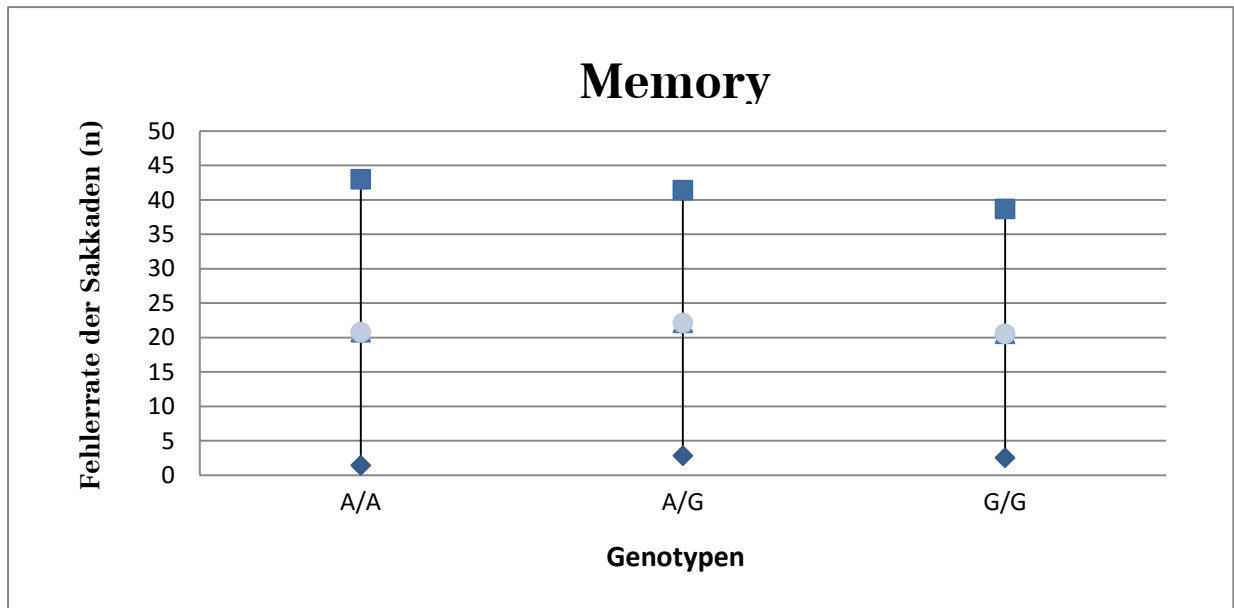
Im Antigap- Test ergab sich ein Trend zur Assoziation mit der Latenz bis zur Ausführung der räumlich inkorrekt Antisakkaden ( $F=2,776$ ;  $df=1/152$ ;  $p=0,065$ ). Die Träger des Genotypen AA zögern hier am längsten (Abb. 24).



**Abbildung 24: Latenz (ms) bei der Ausführung räumlich inkorrektter Antisakkaden im Antigap Test assoziiert mit der Genotypverteilung des GRIA1 Polymorphismus rs548294**

Im Memorytest zeigte die Genotypverteilung eine signifikante Assoziation mit der Memoryfehlerrate bei der Durchführung der Sakkaden ( $F=3,159$ ;  $df=1/152$ ;  $p=0,045$ ).

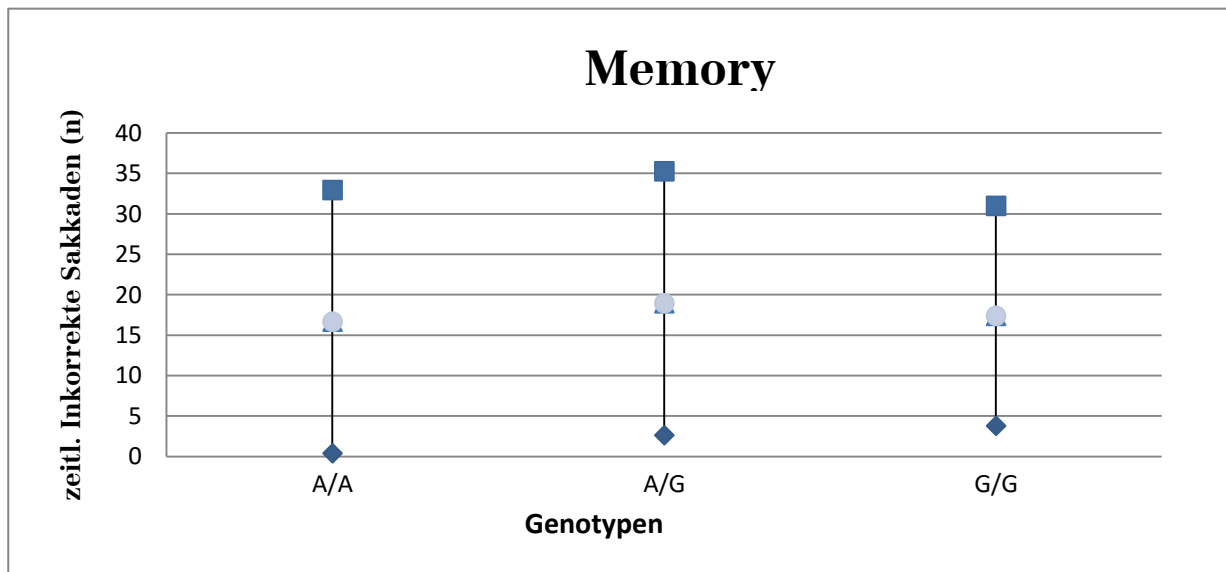
Träger des Genotypen AG zeigten hierbei die höchste-, Träger des Genotypen GG die niedrigste Fehlerrate (Abb. 25).



**Abbildung 25: Anzahl (n) der Fehler im Memory Test aufgrund zu früh ausgeführter Sakkaden mit korrekter Richtung im Verhältnis aller zeitlich korrekten Sakkaden unabhängig der Richtung assoziiert mit der Genotypverteilung des GRIA1 Polymorphismus rs548294.**

Dieses Ergebnis wird durch eine signifikante Assoziation mit der Anzahl der zeitlich inkorrekten antizipatorischen Primärsakkaden mit korrekter Richtung bestätigt ( $F=4,716$ ;  $df=1/152$ ;  $p=0,010$ ) (Abb. 26).

Auch hier zeigen die Träger des Genotypen AG die größte, die Träger des Genotypen AA allerdings die niedrigste Anzahl an Fehlern.



**Abbildung 26: Anzahl (n) der zeitlich inkorrekten antizipatorischen Primärsakkaden mit korrekter Richtung im Memory Test assoziiert mit der Genotypverteilung des GRIA1 Polymorphismus rs548294**

Die Anzahl antizipatorischer Primärsakkaden in die falsche Richtung zu einem verfrühten Zeitpunkt zeigt einen Trend zur Assoziation ( $F=2,847$ ;  $df=1/152$ ;  $p=0,061$ ), wobei Träger des Genotypen AA die meisten, Träger von AG die wenigsten Fehler aufwiesen.

Bei der Ermittlung der Latenz der antizipatorischen Primärsakkaden ergab sich die längste Reaktionszeit bis zur korrekten Ausführung der Memorysakkaden bei den Trägern des Genotypen AG, gefolgt von GG ( $F= 2,923$ ;  $df=1/152$ ;  $p= 0,057$ ) (Abb. 27).

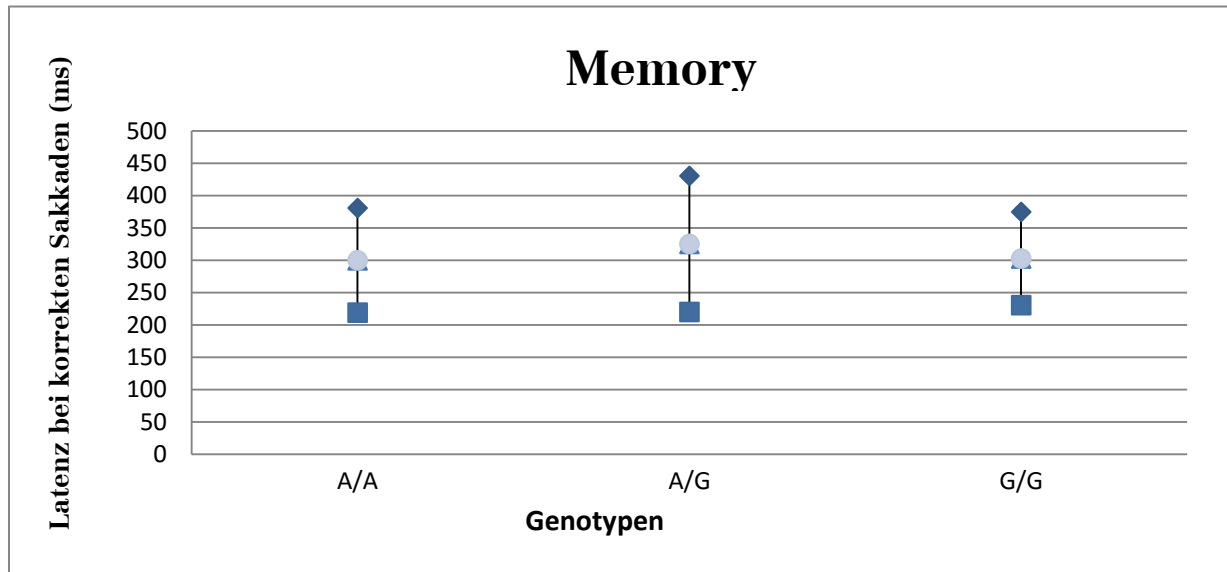


Abbildung 27: Latenz der antizipatorischen Primärsakkaden mit korrekter Richtung im Memory Test assoziiert mit der Genotypverteilung des GRIA1 Polymorphismus rs548294

#### 4.2.2 A-Allelträger

Nachfolgend wurden die A-Allelträger (Genotypen AA und AG) zusammengefasst und mit den homozygoten Trägern des G- Allels verglichen (Genotyp GG; Tab.23)

Tabelle 23: Genotypverteilung A- Allelträger (AA+AG) im Vergleich zu homozygoten G- Allelträgern des GRIA1 Polymorphismus rs548294

Genotyp AA + AG n (%)	Genotypen GG n (%)	Gesamt N
104 (63)	62 (37)	166

Die Gesamtstichprobe wurde bezüglich der Genotypen AA + AG und Genotyp GG des SNP rs548294 mit den Sakkadenmessungen des Antigap- und Memory Tests in Assoziation gebracht (Tab. 24).

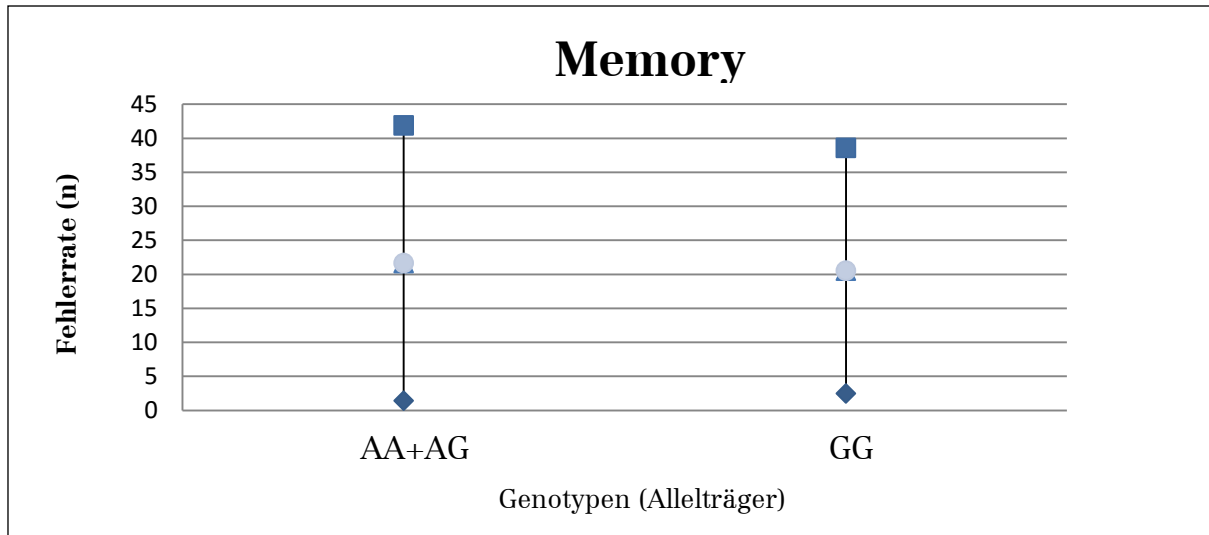
**Tabelle 24: Assoziation des Antigap-Tests mit rs548294: A-Allelträgers und homozygoter Genotyp GG**

	Genotypen			
	AA + AG (n=104)	GG (n=62)		
	MW (SD)	MW (SD)	F	P
<b>Antigap</b>				
Summe der zeitl. korrekter AntiS [n]	72,20 (20,95)	74,27 (15,83)	0,482	0,488
Summe aller Sakkaden [n]	83,08 (13,65)	84,08 (11,43)	0,218	0,641
Fehlerrate der AntiS [n]	22,05 (23,62)	20,68 (20,24)	0,021	0,885
zeitl. + räuml. korrekte AntiS [n]	58,64 (26,81)	60,57 (23,09)	0,070	0,792
zeitl. inkorrekte AntiS [n]	5,81 (7,62)	4,63 (5,60)	2,458	0,119
räuml. inkorrekte AntiS [n]	13,56 (12,99)	13,70 (12,14)	0,314	0,576
zeitl. + räuml. inkorrekte AntiS [n]	5,06 (6,37)	5,18 (5,72)	1,519	0,220
Latenz bei korrekten AntiS [ms]	326,89 (107,05)	330,84 (78,09)	0,025	0,874
Latenz bei räuml. inkorrekten AntiS [ms]	853,08 (3165,97)	602,46 (2807,70)	0,307	0,581
<b>Memory</b>				
Summe räuml. korrekter Sakkaden [n]	88,88 (13,41)	89,33 (12,82)	0,013	0,909
Summe aller Sakkaden [n]	90,67 (12,37)	90,95 (11,92)	0,133	0,716
Fehlerrate der Sakkaden [n]	21,68 (20,23)	20,56 (18,05)	4,882	0,029
zeitl.+ räuml. korrekte Sakkaden [n]	70,68 (22,45)	71,92 (20,87)	2,326	0,129
zeitl. inkorrekte Sakkaden [n]	18,21 (16,26)	17,41 (13,60)	4,960	0,027
zeitl. + räuml. inkorrekte AntiS [n]	1,69 (3,44)	1,55 (2,54)	0,903	0,343
Latenz bei korrekten Sakkaden [ms]	316,75 (98,08)	302,69 (72,15)	0,534	0,466

MW= Mittelwert; SD= Standardabweichung; df = 2/154, AntiS= Antisakkaden

Die Genotypverteilung war signifikant mit der Memoryfehlerrate assoziiert (F=4,882; df=1/156; p=0,029) (Abb. 28).

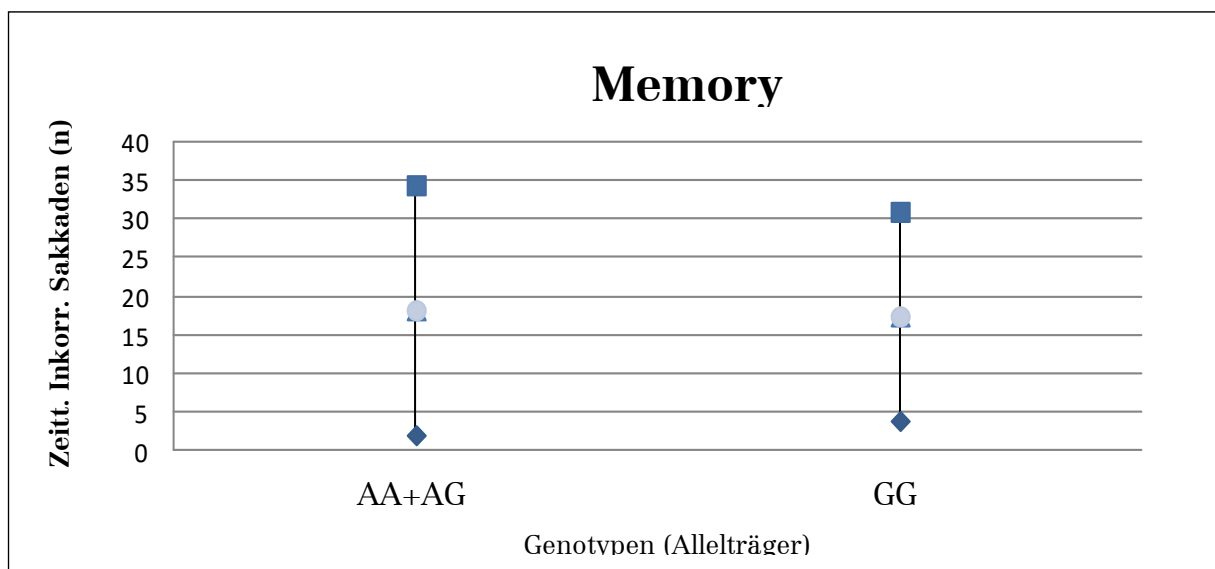
Dabei zeigten Träger des homozygoten Genotypen GG die besten Ergebnisse.



**Abbildung 28: Anzahl (n) der Fehler im Memory Test aufgrund zu früh ausgeführter Primärsakkaden mit korrekter Richtung assoziiert mit A-Allelträgern versus GG-Homozygote des GRIA1 Polymorphismus rs588294.**

Dieses Ergebnis wird durch eine signifikante Assoziation der Allelträger mit der Anzahl der verfrühten Primärsakkaden mit korrekter Richtung bestätigt ( $F=4,960$ ;  $df=1/156$ ;  $p=0,027$ ).

Auch hier zeigten die Träger des homozygoten Genotypen GG die besten Ergebnisse (Abb. 29).



**Abbildung 29: Anzahl (n) der verfrühten Primärsakkaden mit korrekter Richtung, assoziiert mit A- Allelträgern versus GG- Homozygote des GRIA1 Polymorphismus rs548294**



### 4.2.3 G-Allelträger

Nach dem gleichen Prinzip wurden bei den G- Allelträgern die Genotypen AG und GG zusammengefasst und den homozygoten Trägern des A- Allels (AA) gegenübergestellt (Tab. 25).

**Tabelle 25: Genotypverteilung homozygoter A-Allelträger im Vergleich zu G- Allelträgern (AG+GG) des GRIA1 Polymorphismus rs548294**

Genotyp A/A n (%)	Genotypen A/G + G/G n (%)	Gesamt N
35 (21)	131 (79)	166

Die Gesamtstichprobe wurde bezüglich der Genotypen AA und AG + GG des SNP rs548294, sowie der Sakkadenmessungen des Antigap- und Memory Tests in Assoziation gebracht (Tab. 26).

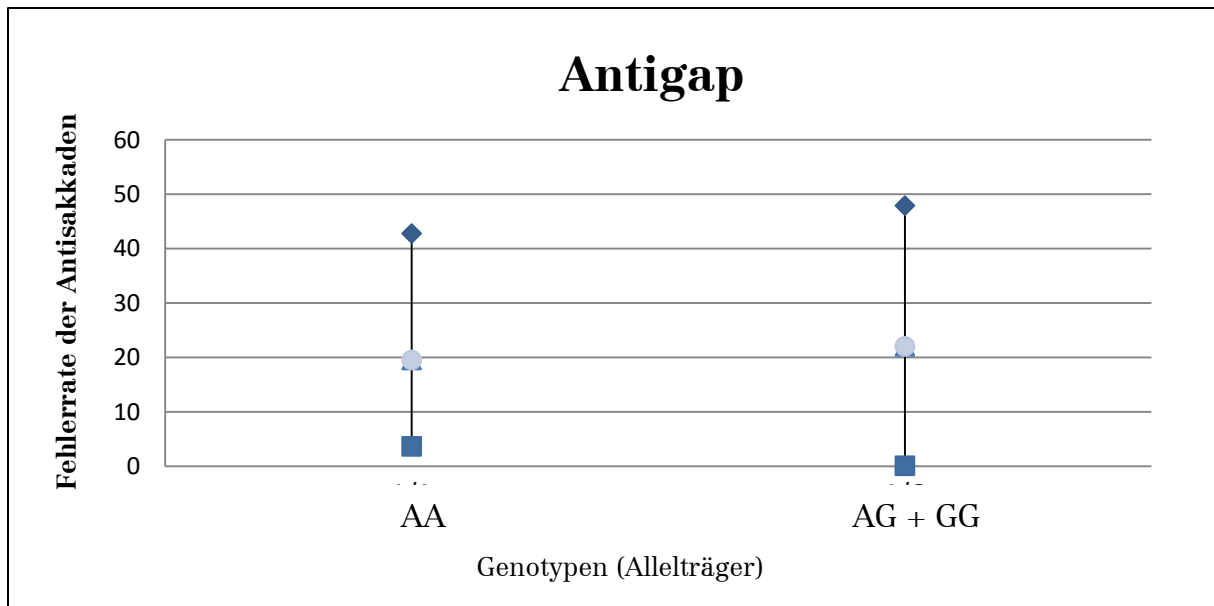
#### 4. Ergebnisse

**Tabelle 26: Assoziation des Antigap Tests mit rs548294: G- Allelträger und homozygoter Genotyp AA**

	Genotypen			
	AA (n=35)	AG+GG (n=131)		
	MW (SD)	MW (SD)	F	P
<b>Antigap</b>				
Summe der zeitl. korrekter AntiS [n]	70,52 (21,57)	73,63 (18,52)	0,082	0,775
Summe aller Sakkaden [n]	82,16 (13,07)	83,80 (12,80)	0,260	0,611
Fehlerrate der AntiS [n]	19,56 (23,24)	22,06 (22,18)	3,297	0,071
zeitl. + räuml. korrekte AntiS [n]	58,42 (26,11)	59,61 (25,34)	0,829	0,364
zeitl. inkorrekte AntiS [n]	6,24 (8,78)	5,14 (6,38)	0,836	0,362
räuml. inkorrekte AntiS [n]	12,10 (12,39)	14,02 (12,73)	4,447	0,037
zeitl. + räuml. inkorrekte AntiS [n]	5,39 (8,03)	5,03 (5,53)	0,730	0,394
Latenz bei korrekten AntiS [ms]	331,29 (141,74)	327,59 (81,78)	0,052	0,820
Latenz bei räuml. inkorrekten AntiS [ms]	1521,84 (3913,29)	555,79 (2730,56)	5,804	0,017
<b>Memory</b>				
Summe räuml. korrekter Sakkaden [n]	87,27 (13,93)	89,52 (12,95)	0,125	0,724
Summe aller Sakkaden [n]	89,97 (11,44)	90,99 (12,39)	0,028	0,868
Fehlerrate der Sakkaden [n]	20,78 (22,23)	21,40 (18,66)	0,872	0,352
zeitl.+ räuml. korrekte Sakkaden [n]	70,58 (23,19)	71,29 (21,53)	0,960	0,329
zeitl. inkorrekte Sakkaden [n]	16,69 (16,28)	18,23 (15,06)	2,789	0,097
zeitl. + räuml. inkorrekte AntiS [n]	2,53 (4,64)	1,40 (2,55)	4,300	0,040
Latenz bei korrekten Sakkaden [ms]	299,93 (80,94)	314,59 (91,45)	0,021	0,884

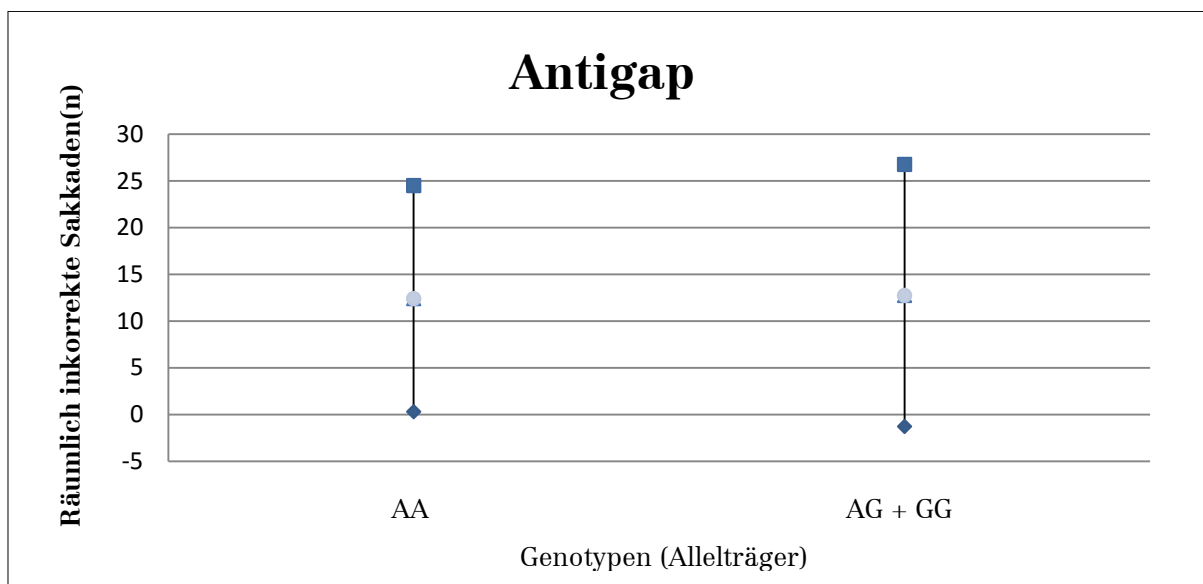
MW= Mittelwert; SD= Standardabweichung; df = 2/154, AntiS= Antisakkaden

Die Fehlerrate im Antigap Test zeigte einen Trend zur Assoziation ( $F=3,297$ ;  $df=1/152$ ;  $p=0,071$ ). Dabei weisen G- Allelträger mehr Fehler auf als Träger des homozygoten Genotypen AA (Abb. 30).



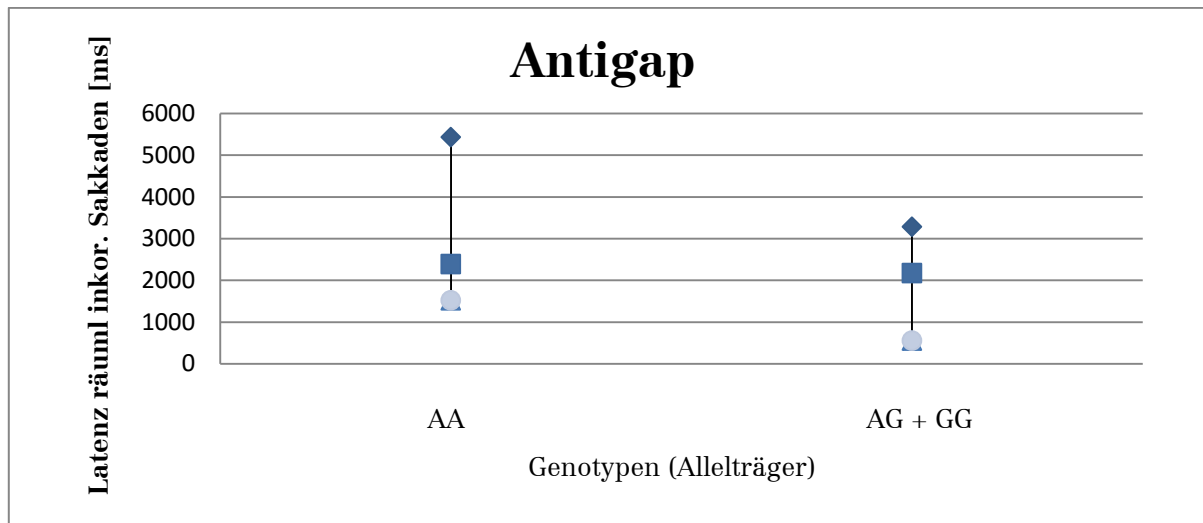
**Abbildung 30: Die Fehlerrate der Antisakkaden im Antigap Test assoziiert mit den Allelträgern des GRIA1 Polymorphismus rs548294**

Desweiteren zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang mit der Anzahl der nichtantizipatorischen Primärsakkaden mit inkorrektter Richtung. G- Allelträger wiesen eine erhöhte Fehleranzahl auf ( $F=4,447$ ;  $df=1/152$ ;  $p=0,037$ ) (Abb. 31).



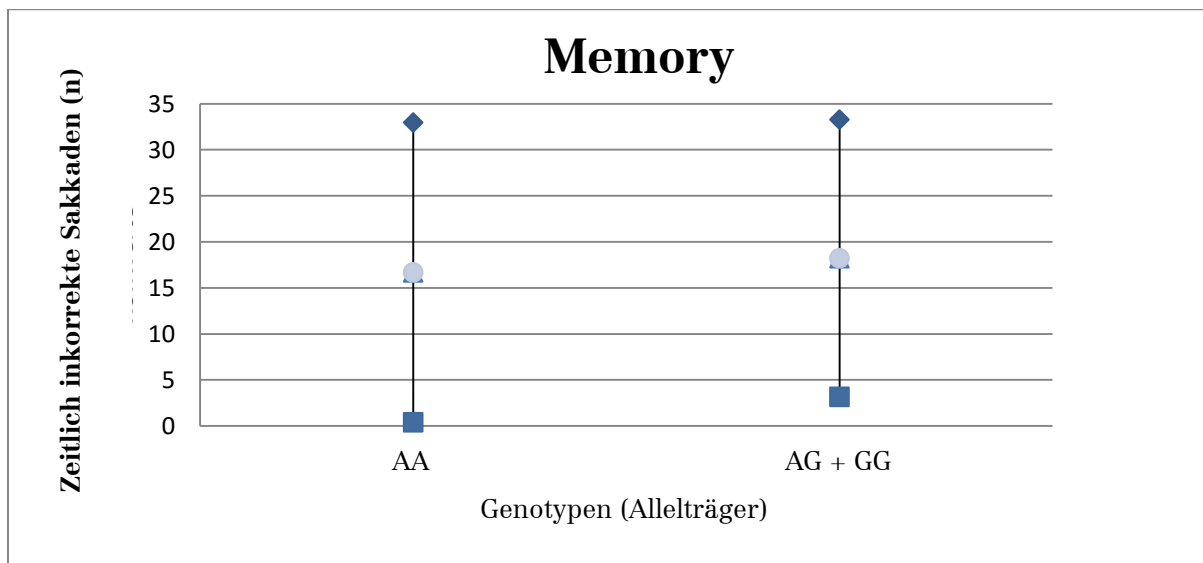
**Abbildung 31: Anzahl (n) der nicht-antizipatorischen Primärsakkaden mit inkorrektter Richtung im Antigap Test assoziiert mit den G- Allelträgern des GRIA1 Polymorphismus rs548294.**

In Bezug auf die antizipatorischen Primärsakkaden mit inkorrektter Richtung zeigten die G- Allelträger signifikant kürzere Reaktionszeiten ( $F=5,804$ ;  $df=1/152$ ;  $p=0,017$ ) (Abb. 32).



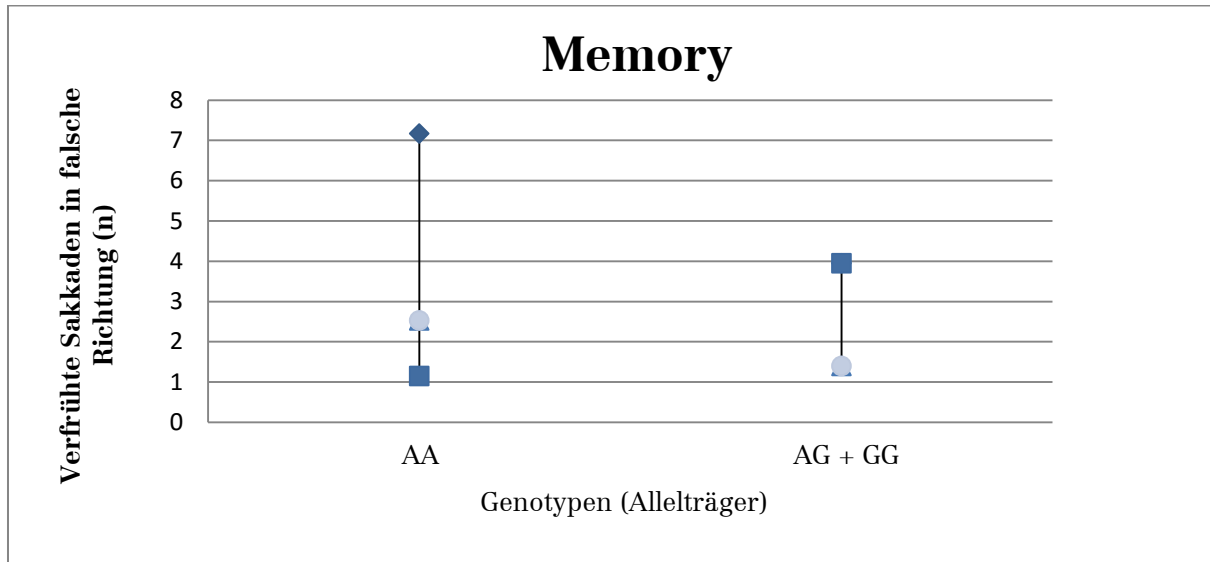
**Abbildung 32: Latenz (ms) der antizipatorischen Primärsakkaden mit inkorrektter Richtung im Antigap Test assoziiert mit den G- Allelträgern des GRIA1 Polymorphismus rs588294**

Im Memory- Test konnte für die Assoziation der G- Allelträger mit der Anzahl der antizipatorischen Primärsakkaden mit korrekter Richtung ein Trend ( $F=2,789$ ;  $df=1/152$ ;  $p=0,097$ ) (Abb.34) und bei inkorrektter Richtung ein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden ( $F=4,3$ ;  $df=1/152$ ;  $p=0,040$ ) (Abb. 33).



**Abbildung 33: Anzahl (n) der zeitlich inkorrekten antizipatorischen Primärsakkaden im Memory Test assoziiert mit der Genotypverteilung des GRIA1 Polymorphismus rs548294**

In die korrekte Richtung wurden im Vergleich zu Trägern des homozygoten AA Genotyps von G- Allelträgern mehr verfrühte Sakkaden ausgeführt, in die inkorrekte Richtung weniger (Abb. 34).



**Abbildung 34:** Anzahl (n) der verfrühten antizipatorischen Primärsakkaden mit inkorrektter Richtung im Memory Test assoziiert mit den G- Allelträgern des GRIA1 Polymorphismus rs548294

### 4.2.4 Allelverteilung

Zur Verdeutlichung von Einflüssen eines Allels wurden in der Stichprobe die zwei Gruppen der A- Allele und die G- Allele einander gegenübergestellt (Tabelle 27).

**Tabelle 27:** Darstellung der Allelverteilung des GRIA1 Polymorphismus rs548294

Allel 1 A n (%)	Allel 2 G n (%)	Gesamt N
139 (42)	193 (58)	332

Die Assoziation zwischen den Allelen A und G, und Auffälligkeiten in der Sakkadenmessung im Antigap- und Memory-Test wurde überprüft (Tab. 28).

## 4. Ergebnisse

**Tabelle 28: Ergebnisse des Antigap Tests mit der Allelverteilung des GRIA1 Polymorphismus rs548294**

	Allel			
	A (n=139)	G (n=193)		
	MW (SD)	MW (SD)	F	P
<b>Antigua</b>				
Summe der zeitl. korrekter AntiS [n]	71,18 (21,05)	73,83 (17,66)	0,299	0,585
Summe aller Sakkaden [n]	82,85 (13,47)	83,89 (12,35)	0,387	0,535
Fehlerrate der AntiS [n]	21,42 (23,46)	21,62 (21,53)	1,365	0,243
zeitl. + räuml. korrekte AntiS [n]	58,58 (26,54)	59,92 (24,58)	0,237	0,627
zeitl. inkorrekte AntiS [n]	5,92 (7,89)	4,98 (6,13)	2,451	0,118
räuml. inkorrekte AntiS [n]	13,19 (12,82)	13,91 (12,51)	2,966	0,086
zeitl. + räuml. inkorrekte AntiS [n]	5,15 (6,79)	5,08 (5,57)	1,239	0,267
Latenz bei korrekten AntiS [ms]	328,00 (116,22)	328,63 (80,42)	0,005	0,943
Latenz bei räuml. inkorrekten AntiS [n]	1021,47 (3367,35)	570,78 (2748,33)	3,584	0,059
<b>Memory</b>				
Summe räuml. korrekter Sakkaden [n]	88,48 (13,51)	89,46 (12,88)	0,018	0,893
Summe aller Sakkaden [n]	90,49 (12,11)	90,97 (12,21)	0,071	0,791
Fehlerrate der Sakkaden [n]	21,46 (20,67)	21,13 (18,42)	0,020	0,888
zeitl.+ räuml. korrekte Sakkaden [n]	70,65 (22,55)	71,49 (21,27)	0,040	0,841
zeitl. inkorrekte Sakkaden [n]	17,83 (16,22)	17,97 (14,57)	0,167	0,683
zeitl. + räuml. inkorrekte AntiS [n]	1,90 (3,78)	1,45 (2,54)	2,467	0,117
Latenz bei korrekten Sakkaden [ms]	312,51 (94,10)	310,76 (85,72)	1,981	0,160

MW= Mittelwert; SD= Standardabweichung; df = 2/154, AntiS= Antisakkaden

Im Antigap Test war die Anzahl der zeitlich korrekten Antisakkaden in die inkorrekte Richtung für das G- Allel erhöht (Trend:  $F=2,966$ ;  $df=1/322$ ;  $p=0,086$ ).

Desweiteren ergab sich ein Trend zur Assoziation zwischen kürzeren Reaktionszeiten bei der Ausführung von Antisakkaden in die inkorrekte Richtung und dem G-Allel ( $F=3,584$ ;  $df=1/322$ ;  $p=0,059$ ).

Die G-Allelträger wiesen die besten Ergebnisse auf (Abb. 35).

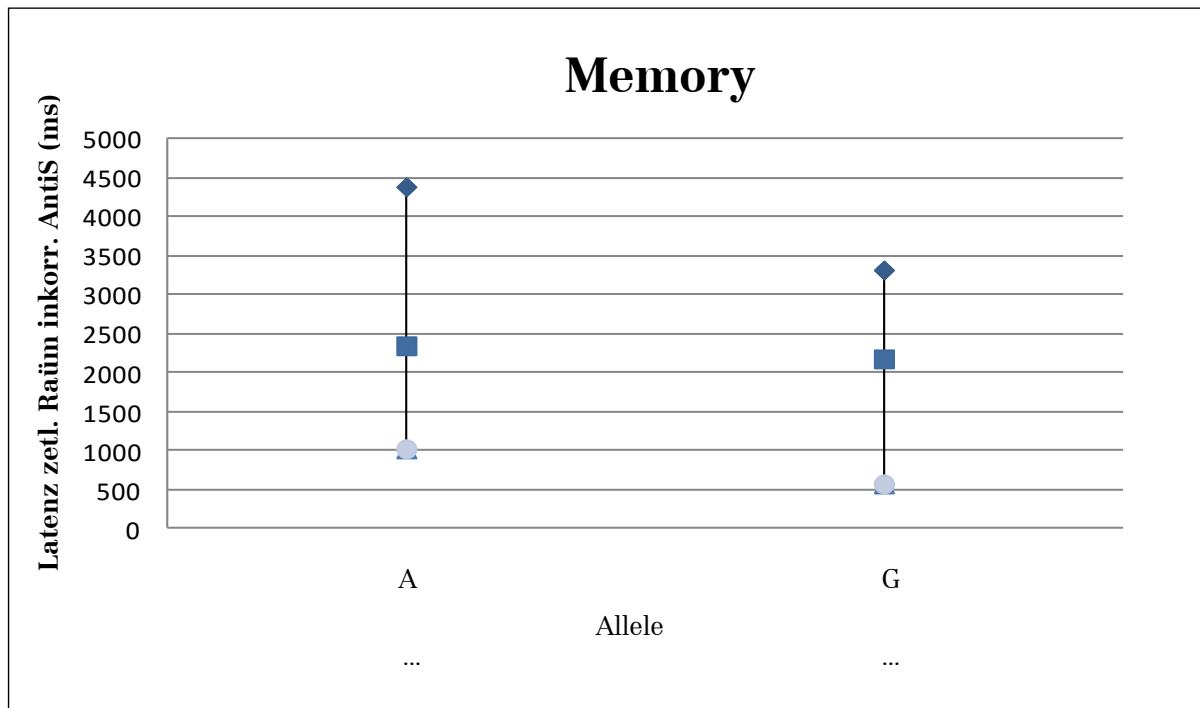


Abbildung 35: Anzahl (n) der verfrühten antizipatorischen Primärsakkaden mit inkorrektter Richtung, assoziiert mit den Allelen A und G des GRIA1 Polymorphismus rs548294.

### Zusammenfassung der Ergebnisse

Die vorliegende Studie konnte signifikante Zusammenhänge zwischen Leistungen im Antigap- und Memory- Test und den Polymorphismen rs578772 und rs548924 im GRIA Gen nachweisen.

### Antigap Paradigma

Für den SNP **rs578772** ergaben sich signifikante Zusammenhänge bzw. Trends zu der Latenz korrekt ausgeführter Antisakkaden. Sowohl bei der Genotypverteilung (AA/AG/ GG) als auch bei der Untersuchung der G- Allelträger (AG+GG vs. AA) zeigten die homozygoten AA- Träger die langsamste Reaktion.

Fehler, die sowohl die räumliche Orientierung als auch die zeitliche Koordination der Antisakkaden betrafen, waren im Trend häufiger bei den A-Allelträgern (GG vs. AA+AG) zu finden, während Fehler, die nur die räumliche Orientierung betrafen, im Trend bei G- Allelträgern (AA vs. AG+GG) gehäuft auftraten.

Unabhängig von der Orientierungskomponente war im Trend ein Zusammenhang mit der Gesamtzahl aller zeitlich korrekt ausgeführten Antisakkaden mit den Trägern des homozygoten GG- Genotyps zu verzeichnen (AA+AG vs. GG).

Für den SNP **rs548294** zeigten sich Zusammenhänge zur zwar zeitlich korrekten aber räumlich inkorrekten Ausführung von Antisakkaden. Die Fehlerrate (Prozentsatz räumlich inkorrekt ausgeführter Antisakkaden in Bezug auf alle Antisakkaden) war signifikant mit schlechteren Leistungen bei den G- Allelträgern (AG+GG vs. AA) assoziiert. Ebenfalls assoziiert mit schlechteren Leistungen der G- Allelträger (Signifikanz) bzw. des G- Allels (A/G, Trend) war die Anzahl der räumlich inkorrekten Antisakkaden.

Eine signifikante Assoziation bzw. ein Trend einer längeren Verzögerung bis zur Ausführung einer zeitlich korrekten aber räumlich falsch orientierten Antisakkade mit dem Genotyp AA bzw. Allel A konnte sowohl bei der Genotypverteilung (AA/AG/GG) als auch bei der Verteilung der G- Allelträger (AA vs. AG+GG) und der Allelverteilung (A/G) identifiziert werden.

### **Memory- Paradigma**

Im Memory- Test war ein signifikanter Zusammenhang bzw. Trend zwischen der Anzahl zeitlich und räumlich inkorrekt ausgeführter Sakkaden sowohl der Genotypverteilung von **rs578772** als auch der A- Allelträger im Vergleich zu homozygoten G- Trägern (AA+AG vs. GG) zu verzeichnen. Die Anzahl dieser Art von Fehlern war bei Trägern des A- Allels (AA bzw. AA+AG) deutlich höher.

Die Ausführung einer verfrühten Sakkade war sowohl bei Trägern des homozygoten AA- Genotypen im Vergleich zu G- Allelträgern (AG+GG) signifikant häufiger zu finden als auch mit dem A- Allel assoziiert (A vs. G).

Für den SNP **rs548294** zeigten sich signifikante Zusammenhänge zwischen der Fehlerrate im Memory- Test und sowohl der Genotypverteilung (AA/AG/GG) als auch der Verteilung der A- Allelträger (AA+AG vs. GG). Hier zeigten jeweils die Träger des homozygoten Genotyps GG die geringste Fehlerrate.

Eine zu früh ausgeführte Sakkade korrekter räumlicher Orientierung war am häufigsten bei Trägern des Genotypen AG zu beobachten (AA/AG GG) am



seltensten bei Trägern des Genotypen AA (signifikante Assoziation). Des Weiteren waren sowohl die G- Allelträger (AG+GG) als auch die A- Allelträger (AA+AG) im Vergleich zu den jeweils anderen homozygoten Genotypen mit einer höheren Anzahl dieses Fehlers assoziiert (G- Träger: Trend; A- Träger: Signifikanz).

Die Fehleranzahl der, sowohl räumlich als auch zeitlich, inkorrekt ausgeführten Memorysakkaden war bei Trägern des Genotypen AA am höchsten. Die Assoziation zur Genotypenverteilung zeigte hierbei einen Trend-, zur Verteilung der A- Allelträger eine Signifikanz.

Die Latenz korrekt ausgeführter Memorysakkaden zeigte für die Genotypverteilung einen Trend zur Assoziation, wobei die Träger des Genotypen AA am schnellsten, die des Genotypen AG am langsamsten reagierten.

## 5 Diskussion

Die Zielstellung der vorliegenden Studie bestand darin, zu überprüfen, ob das GRIA1 Gen bzw. die untersuchten SNPs rs578772 und rs548294 des GRIA1 Gens einen Einfluss auf die Leistungen in den Sakkadenparadigmen haben. Es galt zu objektivieren, ob Leistungen in den Sakkadenparadigmen Antigap und Memory mit dem glutamatergen System, insbesondere dem GRIA1 Gen, assoziiert sind.

Dazu wurden die Augenbewegungen von 108 gesunden Probanden und 60 schizophrenen Patienten über die Video-Okulographie aufgezeichnet, ausgewertet und die Genotypverteilung der Polymorphismen rs578772 sowie rs588294 im GRIA1 Gen bestimmt.

Es konnten signifikante Zusammenhänge zwischen dem Antigap- und Memory-Test und den untersuchten Polymorphismen nachgewiesen werden.

### **GRIA1 Polymorphismus rs578772**

#### **Antigap Paradigma:**

Die Ergebnisse zeigen für den GRIA1 Polymorphismus rs578772 signifikante Zusammenhänge bzw. Trends zu der Latenz korrekt ausgeführter Antisakaden beim Antigap-Test. Sowohl bei der Genotypverteilung (AA/AG/GG) als auch bei der Untersuchung der G- Allelträger (AG+GG vs. AA) wiesen die homozygoten AA- Träger die höchste Latenz auf.

Die Fehlerraten in räumlicher Orientierung und zeitlicher Ausführung der Antisakkaden waren im Trend häufiger bei den A- Allelträgern (GG vs. AA+AG) festzustellen.

Die Fehler in räumlicher Orientierung traten im Trend bei G- Allelträger (AA vs. AG+GG) häufiger auf.

Die Gesamtzahl der zeitlich korrekt ausgeführten Antisakkaden war im Trend bei den Trägern des homozygoten GG- Genotyps am höchsten (AA+AG vs. GG).

Eine Assoziation des A- Allels bzw. AA Genotyps mit einer reduzierten zeitlichen Flexibilität, wie sie sowohl durch eine verzögerte Entscheidung (Latenz bis zur Reaktion) als auch durch eine erhöhte Fehlerrate in Form verfrüht ausgeführter Antisakkaden zu beobachten ist, lässt sich auch im Memoryparadigma feststellen.

Das G- Allel scheint eher mit einer räumlichen Orientierung assoziiert.

### **Memory:**

Im Memory- Test bestand ein signifikanter Zusammenhang bzw. Trend zwischen der Anzahl zeitlich und räumlich inkorrekten Sakkaden der A- Allelträger gegenüber den homozygoten G- Allelträgern (AA+AG vs. GG). Die Anzahl dieses Fehlers war bei A- Allel-Trägern deutlich höher (AA bzw. AA+AG).

Verfrühte Sakkaden wurden sowohl bei Trägern des homozygoten AA- Genotyps im Vergleich zu G- Allelträgern (AG+GG) signifikant erhöht registriert als auch mit dem A- Allel assoziiert (A vs. G).

### **GRIA1 Polymorphismus rs 548294**

#### **Antigap Paradigma:**

Im Antigap- Test zeigten sich für rs548294 Zusammenhänge zur zeitlich korrekten aber räumlich inkorrekten Ausführung von Antisakkaden. Die Fehlerrate und die Anzahl der räumlich inkorrekten Antisakkaden war bei den G- Allelträgern (AG+GG vs. AA) signifikant und bei Trägern des G- Allels (A/G) im Trend höher.

Eine signifikante Assoziation bzw. ein Trend der Latenz bis zur Ausführung einer zeitlich korrekten aber räumlich inkorrekten Antisakkade konnte sowohl bei der Genotypverteilung (AA/AG/GG) als auch bei der Verteilung der G- Allelträger (AA vs. AG+GG) und der Allelverteilung (A/G) identifiziert werden.

Beim Polymorphismus rs548294 zeigen A-Allelträger und Träger des Genotyps AA im Antigap Test die größten Fehler sowohl in räumlicher Orientierung als auch zeitlich korrekter Durchführung der Antisakkaden Aufgaben auf.

### **Memory Paradigma:**

Im Memory- Test zeigte sowohl die Genotypverteilung (AA/AG/GG) als auch die Verteilung der A- Allelträger (AA+AG vs.GG) eine signifikante Assoziation mit der Fehlerrate bei der Ausführung der Sakkaden.

Träger des Genotypen AG zeigten hierbei die höchste-, Träger des Genotypen GG die geringste Fehlerrate.

Eine zu früh ausgeführte Sakkade mit korrekter Richtung zeigt sich bei Trägern des Genotypen AG (AA/AG GG) am häufigsten und bei den Trägern des Genotypen AA am seltensten in signifikanter Assoziation.

Weiterhin waren sowohl die G- Allelträger (AG+GG) als auch die A- Allelträger (AA+AG) im Vergleich zu den jeweils anderen homozygoten Genotypen mit einer höheren Anzahl dieses Fehlers assoziiert (G-Träger: Trend; A-Träger: Signifikanz).

Die Fehleranzahl der, sowohl räumlich als auch zeitlich, inkorrekt ausgeführten Memorysakkaden war bei Trägern des Genotypen AA am höchsten. Die Assoziation zur Genotypverteilung zeigte hierbei einen Trend-, zur Verteilung der A- Allelträger eine Signifikanz.

Bei der Latenz korrekt ausgeführter Memorysakkaden wurde für die Genotypverteilung ein Trend zur Assoziation verzeichnet, wobei die Träger des Genotypen AA am schnellsten und Träger des Genotypen AG am langsamsten reagierten.

Beim Polymorphismus rs548294 zeigt sich im Memorytest bei der Genotypverteilung für den Genotyp AG die größte Fehlerrate sowohl bei zeitlicher Reaktion als auch räumlicher Orientierung, ebenso haben A- Allelträger größere Schwierigkeiten sowohl bei räumlicher Orientierung als auch zeitlich korrekter Durchführung der Aufgaben.

Die beschriebenen Signifikanzen sind in der Tabelle 29 übersichtlich dargestellt:

**Tabelle 29: Zusammenfassung der Signifikanzen beider Polymorphismen**

	AA	AG	GG	AA	AG + GG	AA + AG	GG	A	G
<b>rs578772</b>									
Summe der zeitl.korr.AntiS	ns	ns	ns	ns	ns	+	+++	ns	ns Antigap
räuml.ink.AS	ns	ns	ns	+	TD	ns	ns	ns	ns Antigap
zeitl.räuml.ink.	ns	ns	ns	ns	ns	TD	+	ns	ns Antigap
Lat.bei kor.AS	SG	+	++	SG	+	ns	ns	ns	ns Antigap
zeitl.inkorr.S	ns	ns	ns	SG	+	ns	ns	TD	+
zeitl.räuml.ink.	SG	+	++	ns	ns	TD	+	ns	ns Memory
<b>rs548294</b>									
Fehlerrate AS	ns	ns	ns	+	TD	ns	ns	ns	ns Antigap
räuml.ink.AS	ns	ns	ns	+	SG	ns	ns	+	TD Antigap
Lat.räuml.inkor	TD	+	++	SG	+	ns	ns	TD	+
Fehlerrate Sak	++	+++	+	ns	ns	SG	+	ns	ns Memory
zeitl.ink.Sak	+	+++	++	+	TD	SG	+	ns	ns Memory
zeitl.u.räuml. inkor.AS	++	+	ns	SG	+	ns	ns	ns	ns Memory
Lat.kor.Sak	+	++	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns Memory

(+++)  
höchster, (++) mittlerer, (+) niedrigster Wert,

ns = nichtsignifikant , SG = signifikant, TD = Trend

## 5.1 Diskussion der Methodik

### 5.1.1 Studiendesign

Die Molekulargenetik ermöglicht es, Einblick in die genetischen Zusammenhänge schizophrener Erkrankungen zu geben. Es wird mittels Kopplungs- und Assoziationsstudien nach spezifischen Genen und ihrem Zusammenhang zu dem Auftreten des Phänotyps Schizophrenie bzw. der Schizophrenie zugeordneter Endophänotypen geforscht.

Die Zielstellung der vorliegenden Studie bestand darin, zu überprüfen, ob das GRIA1 Gen bzw. die untersuchten SNPs rs578772 und rs548294 des GRIA1 Gens einen Einfluss auf die Leistungen in den Sakkadenparadigmen haben. Es galt zu objektivieren, ob Leistungen in den Sakkadenparadigmen Antigap und Memory mit dem glutamatergen System, insbesondere dem GRIA1 Gen, assoziiert sind.

Die Basis hierfür bildete die Genotypisierung der beiden Polymorphismen des GRIA1 Gens: rs578772 und rs548294, sowie die Messung von Sakkaden mittels Video-Okulographie.

In Zusammenhang mit der Schizophrenie ist das GRIA1 Gen noch relativ wenig erforscht.

Im Gegensatz dazu gibt es gesicherte Kopplungen und Assoziationen anderer Gene mit der Erkrankung Schizophrenie.

Erste Studien gingen von einer gesicherten Kopplung mit Chromosom 5q bei britischen und isländischen Familien aus (Sherrington et al., 1988). Spätere Untersuchungen zum Chromosom 5 schienen weniger erfolgreich (Aschauer et al., 1990), wurden dann aber wieder aufgegriffen und bestätigt (Straub et al., 1997; Schwab et al., 1997). Nach Bailer können Untersuchungen einzelner Chromosomenabschnitte auf Kopplung weniger dazu beitragen, schizophrenie-assoziierte Genorte zu finden als genomweite Studien („*genome scans*“), welche mit größerer statistischer Sicherheit und klareren statistischen Signifikanzgrenzen Genorte aufspüren (Bailer et al., 2002).

Die wichtigsten chromosomalen Regionen mit Kopplungssignalen für die Schizophrenie sind nach einer Metaanalyse von O'Donovan auf den Chromosomen 1, 3, 5, 6, 8, 10, 12, 13 und 22 zu finden (O'Donovan et al. 2003).

Eine Metaanalyse von Lewis umfasste 20 genomweite Kopplungsstudien mit über 1200 Stammbäumen. Die Studie erbrachte die genowweit signifikantesten Daten auf 2p12-q22.1. Desweiteren wurden starke Assoziationen auf den Loci 1p13.3-q23.3, 2q22.1-q23.3, 3p25.3-p22.1, 5q23.2-q34, 6pter-21.1, 8p22-p21.1, 11q22.3-q24.1, 14pter-q13.1, 20p12.3-p11 und 22pter-q12.3 entdeckt (Lewis et al. 2003).

In 32 genomweiten Kopplungsstudien identifizierten NG et al. eine signifikante Kopplung für die Chromosomen Loci 1, 2q (118,7-152 Mb), 3q, 4q, 5q, 8p und 10q. Eine Eingrenzung der Gesamtstichprobe auf Personen ausschließlich europäischer Herkunft erbrachte keine signifikante Kopplung der Gesamtstichprobe, aber für das Chromosom 8p (15.7-32.7 Mb) eine signifikante Kopplung in der europäischen Stichprobe (Ng et al. 2009).

Neben Untersuchungen von Familien in Kopplungsstudien stellen Assoziationsstudien eine sensible Methodik zum Auffinden von Suszeptibilitäts-Genen dar, welche einen geringen Einfluss auf eine Erkrankung wie zum Beispiel die Schizophrenie haben. In Assoziationsanalysen konnten neue

Erkenntnisse und Entdeckungen von zuvor in Kopplungsstudien gefundenen Signalen chromosomaler Regionen ermittelt und Vulnerabilitätsgene für Schizophrenie identifiziert werden. Sobald ein Allel signifikant mit einer Variation eines quantitativen Phänotyps assoziiert ist, steht dieses Allel oder ein mit diesem Allel im Kopplungsgleichgewicht stehende Variation in Verbindung zum Erscheinungsbild mit vermutlicher Ursache für die Phänotyp-Variation (Goldberg et al., 2004).

Zahlreiche Studien konnten Assoziationen mit Schizophrenie nachweisen, wie z.B. eine Assoziation mit Dysbindin (DTNBP1) (van Den Bogaert et al., 2003; Steffanson et al. 2002, Burdick et al., 2007), G72 und DAAO (Schumacher et al. 2004) und DAAO (Madeira, 2008), NRG1 (Neuregulin) (Thomson et al., 2007), und das Gen für RSG4 (Schlaepfer und Nemeroff 2012).

Straub und Weinberger fanden in einer Metaanalyse 17 mit Schizophrenie assoziierende Gene: DISC1, DAAO, DAOA, COMPT, DTNBP1, RGS4, ERBB4, GAD1, MUTED, PPP3CC, GRIK4, FEZ1, GRM3, AKT1, CHRNA7, PRODH und NRG1 (Straub und Weinberger, 2006).

In einer weiteren Metaanalyse fanden Allen et al. eine signifikante Assoziation von 24 Polymorphismen auf den Genen DAO, DRD1, DRD2, DRD4, DTNBP1, GRIN2B, GABRB2, HP, IL1B, MTHFR, PLXNA2, SLC6A4, TP53, TPH1, APOE und COMPT (Allen et al., 2008).

Im Unterschied zu den einfachen Assoziationsstudien ermöglichen genomweite Assoziationsstudien (GWA's), risikosteigernde Polymorphismen aufzudecken, die zuvor noch nicht mit Schizophrenie in Zusammenhang gebracht wurden.

Es entfällt die Notwendigkeit vorheriger Kenntnis bestimmter Kandidatenregionen, da die genomweiten Studien eine gleichzeitige Untersuchung hunderttausender SNPs einer Person ermöglichen (Rujescu, 2008).

In einer GWA Studie von Mah et al. mit 320 Probanden und 325 Kontrollpersonen zeigte sich eine Assoziation des Gens PLXNA2 auf 1q32 mit Schizophrenie (Mah et al., 2006).

Lencz fand eine Assoziation in der pseudoautosomalen Region des X-bzw. Y-Chromosoms des Gens CSF2RA, *colony stimulating factor, receptor 2 alpha* (rs4129148) (Lencz et al., 2007).

In einer weiteren großen genomweiten Assoziationsstudie zur Schizophrenie fanden O'Donovan et al. 3 chromosomale Regionen, welche mit Schizophrenie assoziiert sind: 2q32.1 (ZNF804A, Zink-Finger-Gen 804A), 11p14.1 und 16p13.12, wobei ZNF804A auch mit Bipolaren Störungen (BP) und Depression im Zusammenhang steht (O'Donovan et al., 2008; Walters et al. 2010).

In einer GWA Studie mit 1067 Schizophrenie Patienten und 1111 Kontrollen aus Indonesien konnten Schwab et al. 2013 eine Assoziation des T-Allels rs1344706 des ZNF804A Gens (2q32.1) nachweisen (Schwab et al., 2013).

Das Internationale Schizophrenie Consortium (ISC) bestätigte die bis dahin bekannten Ergebnisse zum ZNF804A. Es wurden weiterhin ein SNP auf Chromosom 22 und über 450 SNPs der MHC Region, *Major- Histocompatibility Complex*, hinzugefügt (Purcell et al., 2009).

Der MHC repräsentiert 1% des menschlichen Genoms mit 4 Millionen Basenpaaren, 4 Mb, und befindet sich auf dem kurzen Arm des Chromosoms 6 (6p21). Er codiert klassische Gene sowie Immun-und Nichtimmunproteine und steht in Verbindung zu Schizophrenieanfälligkeit (Corvin und Morris, 2009).

In einer genomweiten Metaanalyse an kaukasischen Teilnehmern fanden Shi et al. 2009 sieben SNPs auf dem Gen 6p22.1, die mit Schizophrenie assoziiert sind (Shi et al. 2009).

Need et al. konnten 2009 in einer GWA NRXN1 (Neurexin 1), auch von Rujescu 2009 beschrieben, und APBA2 (Amyloid beta A4 precursor protein- binding A2) bestätigen (Need et al., 2009; Rujescu, 2009).

Eine Studie von Giegling et al. konzentrierte sich auf genetische Untersuchungen zu potentiellen Veränderungen der intrazellulären Ca- Homöostase in Verbindung mit Schizophrenie und inkludierte DAO, DAOA, DTNBP1, NRG1, erbB4, NOS1 und NRGN (Giegling et al., 2010)



Donohoe et al. fanden 2011 in einer genoweiten Studie eine Assoziation des Polymorphismus rs12807809 des NRG1 Gens (Neurogranin) (Donohoe et al., 2011).

Schizophrenie (SZ) und Bipolare Störungen (BPD) haben eine hohe Heritabilität sowie klinische und genetische Komplexität. Lee et al. überprüften genomweite Assoziationsstudien (GWA) und Studien der Kopienzahl Varianten (CNV) in SZ und BPD auf genetische Risiken. Die mit Schizophrenie assoziierten Gene ZNF804A, NRG1, TCF4 Transkriptionsfaktor 4, und der MHC Haupthistokompatibilitäts Komplex auf Chromosom 6 sowie Gene, welche mit Bipolaren Störungen assoziiert sind (ANKK1, CACNA1A, DGKH, 16p12, PBRM1 und NCAN) waren inkludiert. Lee et al. empfahlen vereinheitlichende Modelle zu schaffen, um zukünftig unterschiedliche Studien vergleichbarer darstellen zu können. (Lee et al., 2012).

Zum GRIA1 Gen gibt es u.a. Studien, welche den Zusammenhang zu Krankheitsbildern wie z.B. Migräne (Formicola et al., 2010), Angstzuständen (Schumacher et al., 2010) und Bipolaren Störungen (Kerner, 2009; Chiesa, 2012) belegen.

Das GRIA1 Gen wird auch als ein entscheidender Marker vermutet, welcher an der Schizophrenie – Erkrankung beteiligt sein könnte (Herzberg et al., 2006; Lang et al., 2007; Benes et al., 2008; Iatropoulos et al., 2009; Chen et al., 2010; Wedenoja, 2010; Kim et al., 2010).

Eine Assoziations-Studie in der italienischen Bevölkerung fand signifikante Unterschiede zwischen der Gruppe Schizophrener Patienten und der gesunden Kontrollgruppe bei den SNPs rs707176 und rs2963944, sowie dem Mikrosatelliten rs10631988. Eine Haplotyp-Analyse erbrachte ein signifikant gehäuftes Auftreten des Haplotypen C09CC,  $p=0,009$  bei den Schizophrenie Patienten (Magri et al., 2006; Bailer et al., 2002).

Eine Studie von Kang et al. fand eine signifikante Assoziation der Polymorphismen rs1428920 und rs2926835 des GRIA1 Gens (Kang et al., 2012).

In einer weltweit bisher größten GWA Studie des Psychiatric Genomics Consortium, wurden 108 Verdachtsgene für Schizophrenie gefunden, u.a. auch Gene, die an der glutamatergen Neurotransmission und synaptischen

Neuroplastizität beteiligt sind wie GRM3, GRIN2A, SRR und GRIA1. Die Hypothese des Zusammenhangs der Schizophrenie mit einer Funktionsstörung des glutamatergen NMDA- Rezeptors konnte somit bestätigt werden (Ripke et al. 2014; Nature, 2014).

Vorliegende Studie basiert auf einer Assoziationsanalyse. Durch Vergleich einer Patientenstichprobe mit einer gesunden Kontrollgruppe ist es möglich, ein mit der Erkrankung verknüpft genetisches Merkmal zu identifizieren.

### 5.1.2 Stichprobe

Genetische Grundlagen haben Einfluss auf die Entstehung der Schizophrenie. Ihre Bedeutung fügt sich in das Gesamtgeschehen multifaktorieller Ätiopathogenese mit genetischer Prädisposition und Umweltfaktoren, welche die Ausbruchswahrscheinlichkeit, an Schizophrenie zu erkranken, begünstigen können. Schizophrenie gibt es bei allen Ethnizitäten weltweit. Unabhängig vom sozioökonomischen Status erkranken weltweit jährlich 11 bis 20 Personen von je 100 000 Einwohnern neu an Schizophrenie (Gaebel und Wölwer, 2010).

Positive Assoziationen könnten durch eine populationsbedingte genetische Differenz vorgetäuscht werden, obwohl sie mit dem eigentlichen untersuchten Merkmal nicht zusammenhängen (Colhoun et al. 2003). Deshalb wurde eine randomisierte Stichprobe freiwilliger Probanden kaukasischer Herkunft gewählt. Die Bedingung kaukasischer Abstammung wurde über zwei Generationen festgelegt. Somit ergab sich eine repräsentative Stichprobe für eine geographisch begrenzte Region.

Ein Populationsvergleich wird nur unter Voraussetzung von Stratifikationsmarkern möglich.

Einen Überblick über alle bereits bekannten Gene gibt die Kartographierung der Haplotypen des menschlichen Genoms innerhalb des International HapMap Projektes.

Das GRIA1 Gen liegt auf dem Chromosom 5q31.1 und umfasst 320 kb. Die Häufigkeit homozygoter A/A Allelträger des im GRIA1 Gen lokalisierten Polymorphismus rs578772 beträgt in dem europäischen Raum 3,4% und ist damit annähernd identisch mit den südlich der Sahara gelegenen Regionen

Afrikas (*sub-saharan-african*) Zahlen von 5,1%, im Gegensatz zu den asiatischen Erhebungen mit nahezu 25%, sowohl für die zentralasiatische Region (HapMap-HCB) als auch für Japan (HapMap-JPT).

In der vorliegenden Studie liegt die Häufigkeit homozygoter A/A Allelträger des im GRIA1 Gen lokalisierten Polymorphismus rs578772 bei 7% und für den Polymorphismus rs548294 bei 22%.

Neben der Qualität ist aber auch die Quantität der Stichprobe entscheidend. Eine ausreichend große Stichprobe wird notwendig, um geringe Effektstärken nachweisen und die Aussagekraft belegen zu können (Lind, 2010). Eine zu geringe Fallzahl könnte eine schlechte Reproduzierbarkeit der Assoziationsstudien bewirken. Die in vorliegender Studie gewählte Stichprobengröße von 108 gesunden und 60 Schizophrenie-Patienten und die Vervielfachung ermöglichen erste Hinweise auf eine Assoziation zwischen Polymorphismen im GRIA1 Gen und Leistungen in verschiedenen Sakkadenparadigmen. Zum GRIA1 Gen gibt es diesbezüglich keine weiteren Referenzstudien. Fallzahlen in Studien beispielsweise zum GRIN1 Gen im Zusammenhang schizophrener Erkrankung belegen, dass eine noch geringere Anzahl zu nicht reproduzierbaren Ergebnissen führen kann, da zu kleine Probandengruppen keine vergleichbaren und verallgemeinernden Schlussfolgerungen ermöglichen (Paus et al., 2004). Auch andere Studien versuchten, das zu reproduzieren (Martucci et al., 2003; Hung et al., 2002; Begni et al., 2003).

Einen weiteren Einfluss stellt die Altersverteilung dar. So wurden Probanden zwischen 18 bis 70 Jahren rekrutiert. Das jeweilige Durchschnittsalter betrug in der Kontrollgruppe für Frauen 47,08 Jahre und Männer 46,9 Jahre. In der Patientengruppe lag das Durchschnittsalter bei den Frauen bei 41,9 Jahre und bei den Männern bei 37,77 Jahre. Somit zeigt sich eine relativ ausgeglichene Altersverteilung. In dieser Altersgruppe sind Aufmerksamkeit und Reaktionsleistungen gut angepasst (Ladda, 2008).

Für die Sakkadenmessungen wurde als Ausschlußkriterium eine Sehschwäche über (+/-) 4,0 Dioptrien festgelegt, damit die Ergebnisse reproduzierbar bleiben und nicht durch Einschränkungen visueller Fähigkeiten verfälscht werden.

### Sakkadenmessung

Familiäre Häufungen und genetische Determinationen der Schizophrenie im Sinne von Vulnerabilitätsgenen gelten als gesichert (Bailer et al., 2002). Eine Beteiligung mehrerer Gene im Zusammenwirken mit nicht genetischen Umweltfaktoren in Form von Gen-Umwelt-Interaktionen wird vermutet (Winkler et al., 2010). Es gilt, endgültige Nachweise für Vulnerabilitätsgene durch Nachweis pathogener Mutationen zu belegen.

Sakkaden gelten als Endophänotypen für Schizophrenie (Hong, 2006) und verlässlicher Indikator gestörter Kontrollmechanismen der Initiierung der Willkürhandlungen bei Schizophrenie-Patienten (Kathmann, 2008).

Dabei wurden sowohl die Veränderungen im Sakkaden- System als auch das GRIA1 Gen unabhängig voneinander bereits als Marker für die Schizophrenie vermutet (Kircher et al., 2007; Magri, 2006).

### 5.2 Diskussion der Ergebnisse

Das GRIA1 Gen wurde mit seinen Polymorphismen rs578772 und rs548294 in Assoziation zu Sakkadenleistungen untersucht.

Für beide Polymorphismen lässt sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen Abweichungen bei den Sakkaden- und Antisakkaden-Messungen und der Genotyp- bzw. Allelverteilung feststellen, wobei sich Auffälligkeiten durch fehlerhafte Reaktionen der Versuchspersonen nachweisen lassen.

Diese abweichenden Reaktionen sind typische Fehler von schizophrenen Patienten, welche auch als *eye movement dysfunction* (EMD) beschrieben wurden (Kircher et al., 2007). Grundlage bilden die Studien von Sakkaden und Antisakkaden in Form von Testparadigmen. Anhand der Antisakkaden-Paradigmen werden vor allem die richtigen von den fehlerhaften Reaktionen (falsche Prosakkaden) sowie Latenzen, Amplituden und Spitzengeschwindigkeiten korrekter Antisakkaden und inkorrektor Reflexsakkaden unterschieden und quantifiziert (Kircher et al., 2007).

Die Beeinträchtigungen der *smooth pursuit eye movements* (SPEM), auch als *eye tracking dysfunction* (ETD) definiert, gehört zu den am besten replizierten

Befunden der experimentalpsychologischen Schizophrenieforschung (Jahn, 2008).

Somit vermag die vorliegende Studie insbesondere mit den für die Schizophrenie typischen, signifikant erhöhten Werten der nicht- antizipatorischen Primärsakkaden die Bedeutung von Variationen im GRIA1-Gen zu bestätigen.

Ebenfalls zeigen sich Signifikanzen bei der Überprüfung der Assoziation der Genotypverteilung mit erhöhter Latenz der antizipatorischen Primärsakkaden mit inkorrektur Richtung im Antigap Paradigma.

Die antizipatorischen Primärsakkaden mit inkorrektur Richtung zeigen auch im Memory-Test signifikant erhöhte Werte. In den Untersuchungen ergeben sich die höchsten Signifikanzen für die homozygoten A/A Allel Träger im Vergleich zu den A/G und G/G Allel Trägern für den SNP rs548294.

Auch die Anzahl der Fehler im Memory Test ist bei den antizipatorischen Primärsakkaden mit korrekter Richtung assoziiert mit den GRIA1 Polymorphismen rs588294 und rs578772, ebenso die Fehlerrate (Anzahl der ausgeführten verfrühten antizipatorischen Primärsakkaden mit korrekter Richtung ohne dass der zu betrachtende Punkt bereits verschwunden war).

Eine Gegenüberstellung der Allele des SNPs rs548294 ermöglichte die Ermittlung ihres Einflusses. Auffallend zeigte sich eine erhöhte Anzahl verfrüht auftretender Primärsakkaden mit korrekter Richtung, ohne dass der zu betrachtende Punkt bereits verschwunden war. Dieser Fehler bei der Ausführung des Memory-Testes durch die Versuchsperson wurde mit der Genotypverteilung des GRIA1 Polymorphismus rs548294 assoziiert.

In Anlehnung an die Glutamat- Hypothese wird der glutamatergen Dysfunktion eine entscheidende Bedeutung an der Ätiopathogenese der Schizophrenie zugesprochen. Dabei wird das GRIA1 Gen als wichtiger Kandidat betrachtet, liegt es doch auf dem in unabhängigen genomweiten Studien nachgewiesenen Suszeptibilitätslocus 5q31.1 (NCBI, 2011; Sun, 2000). Zum anderen wurde an schizophrenen Patienten eine glutamaterge Unterfunktion der Gehirnstrukturen insbesondere des limbischen Systems und präfrontaler Großhirnrinde entdeckt (Trepel, 2008). GRIA1 kodiert für eine (GluR1) der vier (GluR1-4) ionotropen AMPA-Rezeptor-Untereinheiten. Eine Assoziations-Studie in der italienischen

Bevölkerung untersuchte 8 Polymorphismen des GRIA1 Gens und fand signifikante Unterschiede zwischen der Gruppe schizophrener Patienten und der gesunden Kontrollgruppe in zwei SNPs (rs707176 und rs2963944) sowie des Mikrosatelliten rs10631988. Eine Haplotyp-Analyse erbrachte eine signifikante Erhöhung des Haplotypen für diese Marker (C09CC, 0,39 vs 0,28,  $p=0,009$ ) (Magri et al. 2006; Bailer, 2002). Es konnte nachgewiesen werden, dass GRIA1 mit der Suszeptibilität für Schizophrenie assoziiert ist und den Ausbruch der Erkrankung begünstigt (Magri et al. 2006; Kerner et al. 2009; Kang et al., 2012).

Das GRIA1 Gen wird als ein entscheidender Marker vermutet, welcher an der Schizophrenie- Erkrankung beteiligt sein könnte (Herzberg et al. 2006; Lang et al. 2007; Benes et al. 2008; Iatropoulos et al. 2009; Chen et al., 2010; Wedenoja, 2010; Kim et al. 2010).

Eine Dysfunktion glutamaterger Neurotransmission ist schizophrenie-assoziiert (Goff et al., 2001; Olney et al., 1995; Tsai et al., 2002; Kohler 2009). Eine Unterfunktion des glutamatergen Systems in der Region des dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) führt zu Veränderungen bei Schizophrenie (Dracheva et al., 2001; Vawter et al., 2000; Porton et al., 2007). Diese Region stellt eine Hauptlokalisation patho-physiologischer Abläufe schizophrener Erkrankungen dar (Goff et al., 2001; Weinberger et al., 1987). In diesem Zusammenhang gerieten die AMPA-Rezeptoren in die nähere Betrachtung. Frühere Studien fanden keine signifikanten Unterschiede der AMPA-Rezeptor-Untereinheit mRNA-Expression im DLPFC zwischen Schizophrenie- und Kontroll-Gruppe (Healy et al., 1998). Im Gegensatz dazu wurde in späteren Studien der Nachweis für Störungen des glutamatergen Systems bei Schizophrenie, insbesondere für GRIA2 (Vawter et al., 2000) sowie GRIA1 und GRIA4 (Dracheva et al., 2001) erbracht. Die abweichenden Ergebnisse finden in den unterschiedlichen Techniken, Methoden und Kohorten ihre Erklärung.

An Rhesusaffen wurde der medikamentöse Einfluss des Neuroleptikums Clozapin auf die DLPFC Region untersucht und festgestellt, dass Clozapin sowohl die GRIA1- als auch die GRIA3- mRNA Expression in der Region beeinflusst (O'Connor et al., 2007).

Nähere Erforschungen des GRIA1 Gens und des ionotropen Glutamaterezeptors AMPA1 gelangen durch Phosphorylierungen der Rezeptoren und gleichzeitige Beobachtung der Veränderungen in der DLPFC-Region. Es konnte der Einfluss des GRIA1 Gens auf die Neuroplastizität nachgewiesen werden. Es wurde auch der Nachweis erbracht, dass eine Dysregulation der Glutamat-Rezeptor-Untereinheit GluR1 Einfluss auf Erkrankungen wie Alzheimer, Schizophrenie und Angstzustände ausübt (Wakabayashi et al., 2000).

Die Antisakkaden-Fehlerraten liegen in den Studien von Curtis in der Kontrollgruppe der gesunden Probanden bei 4,4 %, bei den Schizophrenie-Patienten dagegen bei 46,3 % (Curtis et al., 2001). Diese erhöhten Fehlerraten finden sich auch bei anderen Autoren. So schwanken die Abweichungen bei Schizophrenie-Kranken zwischen 25% - 65% (McDowell et al., 2001). In dieser Studie konnte eine Erhöhung der Antisakkaden- Fehlerrate mit den untersuchten Polymorphismen des GRIA1 Gens signifikant assoziiert werden. Für den Polymorphismus rs578772 des GRIA1 Gens weisen die A-Allelträger die größten Fehlerraten bei den Sakkadenparametern Antigap und Memory auf. Beim Polymorphismus rs548294 zeigen die A-Allelträger die größte Fehlerrate im Memory Paradigma und die G-Allelträger die größte Fehlerrate im Antigap Paradigma auf. Bei der Genotypverteilung weist der Genotyp AG die signifikant höchste Fehlerrate bei der räumlichen Orientierung der Sakkaden und zeitlichen Ausführung im Memoryparadigma auf.

Das Gleiche wird auch bei den Latenzen von Antisakkaden beobachtet. Um eine korrekte Antisakkade auszuführen, erhöht sich die Latenz signifikant bei den Schizophrenie- Patienten (Curtis et al., 2001). In Assoziation der zwei Polymorphismen des GRIA1 Gens, rs578772 und rs548294 mit den Sakkadenparametern Antigap und Memory zeigen die A-Allelträger die höchsten Latenzen bei der Ausführung der Sakkaden, d.h. die A-Allelträger benötigen mehr Zeit, eine Sakkade räumlich korrekt auszuführen.

Die in dieser Studie untersuchten Polymorphismen rs578772 und rs548294 liegen in der 5-Genregion und damit potentiell in Promotornähe. Bei beiden Polymorphismen zeigen die A-Allelträger eine Assoziation zu größeren Fehlerraten bei den Sakkaden- und Antisakkadenleistungen auf. Die Messergebnisse zeigen für den Polymorphismus rs548294 höhere Fehlerraten

sowohl im Antigap Test als auch bei den Memory-Leistungen. Beim Polymorphismus rs548294 zeigen A-Allelträger und Träger des Genotyps AA im Antigap Test die größten Fehler sowohl in räumlicher Orientierung als auch zeitlich korrekter Durchführung der Antisakkaden Aufgaben auf.

Weiterhin zeigt sich beim Polymorphismus rs548294 im Memorytest bei der Genotypverteilung für den Genotyp AG die größte Fehlerrate sowohl bei zeitlicher Reaktion als auch räumlicher Orientierung, ebenso haben A-Allelträger größere Schwierigkeiten sowohl bei räumlicher Orientierung als auch zeitlich korrekter Durchführung der Aufgaben.

Das entspricht den auch in der Literatur beschriebenen Störungen der Hemmung gebahnter Funktionen der Sakkaden-und Antisakkadenleistungen (Mc Dowell et al., 2001; Curtis et al., 2001).

### 5.3 Zusammenfassung

Eine Beeinträchtigung kognitiver Parameter lässt sich u.a. durch die Durchführung von Sakkadenaufgaben nachweisen, wo beispielsweise Schizophreniepatienten hier spezifische Defizite zeigen.

Die Ausführung von Aufgaben des Antigap Paradigmas erfordert die zeitlich und räumlich korrekte Ausführung von Antisakkaden. Dazu müssen sowohl die reflexgesteuerten Reaktionen inhibiert als auch gleichzeitig eine willentliche Handlung ermöglicht werden. Hier wurden bei Schizophrenie verlängerte Latenzen sowie erhöhte Fehlerraten beschrieben.

Mit dem *memory*- Paradigmus wurden die Fähigkeiten zur Unterdrückung von reflexiven Sakkaden unter *overlap*- Bedingungen ermittelt, sowie gedächtnisgetriggerte und -gesteuerte *memory*- Sakkaden aufgezeichnet.

Beim Memory Test wurden einerseits die Fähigkeit untersucht, auf einen Punkt zu schauen und sich gleichzeitig die Position eines weiteren zu merken (Ultrakurzzeitgedächtnis). Die Fähigkeit der Perzeption und sensomotorischen Integration (Abgleichen visueller Information mit vorgespeicherten Bildern im Gehirn), die Repräsentation des Gedächtnisstimulus im Arbeitsgedächtnis sowie die Fähigkeit der Regression (rückführende Augenbewegung auf bereits



bekannte visuelle Objekte), ermöglichen die Positionserinnerung und Ausführung des Memory Test.

Es wird davon ausgegangen, dass das glutamaterge System in die Pathophysiologie der Schizophrenie ursächlich involviert ist. So weisen u.a. *post mortem* Studien auf eine Beteiligung der AMPA- Rezeptoren als Teil des glutamatergen Systems hin. Das GRIA1 Gen, welches den AMPA1- Rezeptor kodiert, ist zusätzlich in einer mit Schizophrenie gekoppelten Region lokalisiert.

Dazu wurden bei 60 Patienten und 108 Kontrollprobanden die Augenbewegungen während der Durchführung des Antigap- und Memory- Tests mit Hilfe einer VOG- Brille aufgezeichnet und ausgewertet und eine Assoziation zur Genotyp- und Allelfrequenz der SNPs rs578772 und rs548294 im GRIA1-Gen überprüft.

Die Ergebnisse zeigen für den Polymorphismus rs578772 im Antigap Test eine Reduktion der zeitlichen Flexibilität assoziiert mit den A-Allelträgern bzw. AA-Genotyp sowohl in Form einer verzögerten Reaktion als auch einer erhöhten Fehlerrate durch verfrüht ausgeführte Antisakkaden. Das Gleiche lässt sich auch im Memoryparadigma nachweisen.

Für den Polymorphismus rs548294 wurden im Antigap Test sowohl zeitliche als auch räumliche Abweichungen registriert. Eine erhöhte Latenz durch verzögerte Reaktionszeit bei gleichzeitig räumlich nicht korrekt ausgeführter Antisakkade assoziiert mit A-Allelträgern und AA-Genotyp.

G-Allelträger fallen weniger durch zeitliche, dafür aber durch räumliche Abweichungen im Antigap Test auf.

Beim Memoryparadigma war eine zeitlich inkorrekte Ausführung der Sakkaden mit AG-Allelträgern und Genotyp AG assoziiert. Räumlich und zeitlich inkorrekte Antisakkaden assoziieren mit AA-Allelträgern und AA-Genotyp.

Die Studie konnte den Nachweis eines Zusammenhangs des GRIA1 Gens mit den Sakkadenleistungen erbringen.

Eine Erweiterung dieser Studie in Hinblick auf eine erhöhte Stichprobenzahl sowie den Einschluss weiterer genetischer Variationen ist im Anschluss an diese Pilotstudie möglich, um die Validität der Ergebnisse zu festigen.

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schizophrenie-Konzepte in den USA und Großbritannien (Cooper et al., 1972; Finzen, 2008).....	2
Abbildung 2: Entwicklungspsychologisches Konzept der Schizophreniegenese (nach: Riederer, 1999).....	7
Abbildung 3: Vergleich zwischen Kopplungsstudie -und Assoziationsstudie (Rujescu, 2007).....	15
Abbildung 4: Aufbau einer glutamatergen Synapse (Meyer, 2012) .....	22
Abbildung 5: Monitortheorie nach Frith und Done (1989).....	29
Abbildung 6: Sakkaden-Bahnen (Robinson et al. 2001).....	34
Abbildung 7: Beispiele von Double-Step-Sakkaden von Patienten mit rechts-parietalen Läsionen im Vergleich zu Normalpersonen (Heide Kömpf, 1998).....	37
Abbildung 8: VOG-Brille .....	44
Abbildung 9: Abbildung auf die Kameraebene durch Zentralprojektion (aus Gründen der Übersichtlichkeit ohne die Drehachsenverschiebung, Schreiber 1999); b=Bildweite, g= Gegenstandsweite .....	45
Abbildung 10: Versuchsablauf des Antigap- Paradigmas. Zunächst wird das Blickziel fixiert. Wenn der Proband dann einen Knopf an einem Joystick betätigt, springt der Punkt mit einer Verzögerung von 2000ms um 10°, 20° oder 30° nach rechts oder links. Der Proband soll bei diesem Test um genau diese Strecke in die entgegengesetzte Richtung schauen und diesen hypothetischen Punkt fixieren, bevor der Laserpunkt ihm mit einer Zeitverzögerung von weiteren 2000ms folgt.....	49
Abbildung 11: Memory-Paradigma .....	52
Abbildung 12: Gleichung der Beschleunigungsphase .....	54
Abbildung 13: Durchführung der Verdünnungsreihe .....	57

Abbildung 14: Grundsätzlicher Aufbau eines Massenspektrometers (Wiesner-Pommer, 2009).....	62
Abbildung 15: Schematische Darstellung eines Flugzeitmassenspektrometernaufbaus: Die Ionen werden beschleunigt und passieren abhängig von ihren m/z-Werten das Flugrohr in unterschiedlicher Geschwindigkeit. Am Detektor wird die Zeit registriert und mit Hilfe von geeigneter Software einem Genotyp zugeordnet (Wiesner-Pommer, 2009) .....	63
Abbildung 16: Latenz [ms] der nichtantizipatorischen Primärsakkaden in korrekter Richtung im Antigaptest.....	67
Abbildung 17: Anzahl [n] der zeitlich und räumlich inkorrekten antizipatorischen Sakkaden im Memory Test assoziiert mit der Genotypverteilung des GRIA1 Polymorphismus rs578772 .....	68
Abbildung 18: Latenz [ms] der Antisakkaden in korrekter Richtung des Antigaptest, assoziiert mit der Verteilung der G- 0 Allelträger versus AA- Homozygote des GRIA1 Polymorphismus rs578772.....	70
Abbildung 19: Anzahl (n) der verfrühten antizipatorischen Primärsakkaden mit korrekter Richtung im Memory-Paradigma, assoziiert mit der Verteilung der G- Allelträger versus AA- Homozygote des GRIA1 Polymorphismus rs578772 .....	70
Abbildung 20: Summe der zeitlich korrekten Antisakkaden im Antigap Test, assoziiert mit der Verteilung der A- Allelträger versus GG- Homozygote des GRIA1 Polymorphismus rs578772 .....	73
Abbildung 21: Anzahl (n) der zeitlich und räumlich inkorrekt ausgeführten Antisakkaden im Antigap Test, assoziiert mit der Verteilung der A- Allelträger versus GG- Homozygote des GRIA1 Polymorphismus rs578772 .....	73
Abbildung 22: Anzahl der zeitlich und räumlich inkorrekt ausgeführten Sakkaden im Memory Test, assoziiert mit der Genotypverteilung des GRIA1 Polymorphismus rs578772 .....	74
Abbildung 23: Anzahl ( n ) zeitlich inkorrekt Sakkaden im Memory Test, assoziiert mit den Genotypverteilung des GRIA1 Polymorphismus rs578772 ....	76

Abbildung 24: Latenz (ms) bei der Ausführung räumlich inkorrekt Antisakkaden im Antigap Test assoziiert mit der Genotypverteilung des GRIA1 Polymorphismus rs548294 .....	78
Abbildung 25: Anzahl (n) der Fehler im Memory Test aufgrund zu früh ausgeführter Sakkaden mit korrekter Richtung im Verhältnis aller zeitlich korrekten Sakkaden unabhängig der Richtung assoziiert mit der Genotypverteilung des GRIA1 Polymorphismus rs548294.....	79
Abbildung 26: Anzahl (n) der zeitlich inkorrekten antizipatorischen Primärsakkaden mit korrekter Richtung im Memory Test assoziiert mit der Genotypverteilung des GRIA1 Polymorphismus rs548294.....	80
Abbildung 27: Latenz der antizipatorischen Primärsakkaden mit korrekter Richtung im Memory Test assoziiert mit der Genotypverteilung des GRIA1 Polymorphismus rs548294 .....	81
Abbildung 28: Anzahl (n) der Fehler im Memory Test aufgrund zu früh ausgeführter Primärsakkaden mit korrekter Richtung assoziiert mit A- Allelträgern versus GG-Homozygote des GRIA1 Polymorphismus rs588294. ....	83
Abbildung 29: Anzahl (n) der verfrühten Primärsakkaden mit korrekter Richtung, assoziiert mit A-Allelträgern versus GG-Homozygote des GRIA1 Polymorphismus rs548294 .....	83
Abbildung 30: Die Fehlerrate der Antisakkaden im Antigap Test assoziiert mit den Allelträgern des GRIA1 Polymorphismus rs548294.....	86
Abbildung 31: Anzahl (n) der nicht-antizipatorischen Primärsakkaden mit inkorrektter Richtung im Antigap Test assoziiert mit den G- Allelträgern des GRIA1 Polymorphismus rs548294. ....	86
Abbildung 32: Latenz (ms) der antizipatorischen Primärsakkaden mit inkorrektter Richtung im Antigap Test assoziiert mit den G- Allelträgern des GRIA1 Polymorphismus rs588294 .....	87
Abbildung 33: Anzahl (n) der zeitlich inkorrekten antizipatorischen Primärsakkaden im Memory Test assoziiert mit der Genotypverteilung des GRIA1 Polymorphismus rs548294 .....	87

Abbildung 34: Anzahl (n) der verfrühten antizipatorischen Primärsakkaden mit inkorrektter Richtung im Memory Test assoziiert mit den G-Allelträgern des GRIA1 Polymorphismus rs548294 .....	88
Abbildung 35: Anzahl (n) der verfrühten antizipatorischen Primärsakkaden mit inkorrektter Richtung, assoziiert mit den Allelen A und G des GRIA1 Polymorphismus rs548294. ....	90

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Typenkonzept nach Crow (Crow, 1980) .....	4
Tabelle 2: Zusammenfassung der unterstützenden Beweise von Kopplungsstudien nach O'Donovan et al. 2003 .....	14
Tabelle 3: Zusammenhang Gehirn-Area und Sakkaden-Funktionen (Finzen, 2008) .....	33
Tabelle 4: Beschreibung der Kontroll- und Patientengruppe nach Alter und Geschlecht .....	42
Tabelle 5: Benötigtes Material, Reagenzien und Geräte zur DNA- Konzentrationsbestimmung .....	56
Tabelle 6: Konzentration des gDNA in den einzelnen Säulen .....	57
Tabelle 7: SNPs des GRIA1-Genes .....	58
Tabelle 8: Primerdesign .....	59
Tabelle 9: Cocktail Mischung der initialen PCR .....	59
Tabelle 10: Cocktail für die Phosphorylierung (Angaben pro Probe bzw. well) ..	61
Tabelle 11: Sequenz der Extensionsprimer .....	61
Tabelle 12: iPLEX-Cocktail Mischung für die Primer Extensionsreaktion .....	61
Tabelle 13: Darstellung der Genotypenverteilung des GRIA1 Polymorphismus rs578772 .....	65
Tabelle 14: Assoziation des Antigap- und Memory- Tests mit der Genotypverteilung von .....	66
Tabelle 15: Verteilung homozygoter A- Allelträger im Vergleich zu G-Allelträgern (AG+GG) .....	68
Tabelle 16: Assoziation des Antigap Tests mit rs578772: G- O Allelträger und homozygoter .....	69

Tabelle 17: Genotypverteilung A- Allelträger (AA+AG) im Vergleich zu homozygoten G-Allelträgern des GRIA1 Polymorphismus rs578772 .....	71
Tabelle 18: Assoziation des Antigap-Tests mit rs578772: A-Allelträgers und homozygoter Genotyp GG .....	72
Tabelle 19: Darstellung der Allelverteilung des GRIA1 Polymorphismus rs578772 .....	74
Tabelle 20: Assoziation des Antigap Tests mit der Allelverteilung von rs578772 .....	75
Tabelle 21: Darstellung der Genotypenverteilung des GRIA1 Polymorphismus rs548294 .....	76
Tabelle 22: Ergebnisse des Antigap Tests mit der Genotypverteilung des GRIA1 Polymorphismus rs548294 .....	77
Tabelle 23: Genotypverteilung A- Allelträger (AA+AG) im Vergleich zu homozygoten G-Allelträgern des GRIA1 Polymorphismus rs548294 .....	81
Tabelle 24: Assoziation des Antigap-Tests mit rs548294: A-Allelträgers und homozygoter Genotyp GG .....	82
Tabelle 25: Genotypverteilung homozygoter A-Allelträger im Vergleich zu G-Allelträgern (AG+GG) des GRIA1 Polymorphismus rs548294 .....	84
Tabelle 26: Assoziation des Antigap Tests mit rs548294: G-Allelträger und homozygoter Genotyp AA .....	85
Tabelle 27: Darstellung der Allelverteilung des GRIA1 Polymorphismus rs548294 .....	88
Tabelle 28: Ergebnisse des Antigap Tests mit der Allelverteilung des GRIA1 Polymorphismus rs548294 .....	89
Tabelle 29: Zusammenfassung der Signifikanzen beider Polymorphismen .....	96

## Abkürzungen und Fachbegriffe

µl	Mikroliter
A	Adenin/Adenosin
ACE	Angiotensin-Converting-Enzym
ANOVA	Analysis of Variance (univariate Varianzanalyse)
Arg	Arginin
ATF	activating transcription factor
ATP	Adenosintriphosphat
Bp	(base pairs) Basenpaare
C	Cytosin
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
CBS	Cystathione Beta-Synthase
CI	Confidence Interval (Konfidenzintervall)
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
Cys	Cystein
Df	(degrees of freedom) Freiheitsgrade
DNA	Desoxyribonukleinsäure
dNTP	Desoxyribonukleosidtriphosphat
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Fourth Edition) der American Psychiatric Association
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EEG	Elektroenzephalogramm
eluieren	auswaschen
G	Guanin / Guanosin
GABA	γ - Aminobuttersäure
gDNA	genomische Desoxyribonukleinsäure
Gln	Glutamin
HCl	Salzsäure
Heritabilität	Maß für die Erblichkeit
Hypometrie	reduzierte Zielgenauigkeit
Inzidenz	Erkrankungsrate



kB	Kilobasenpaare
Konkordanzrate	Häufigkeit, mit welcher Zwillinge an derselben Krankheit leiden
LD	(linkage disequilibrium) Kopplungsungleichgewicht
MANOVA	(multivariate analysis of variance) Multivariate Analyse der Varianz
Mb	Megabasen
MgCl <sub>2</sub>	Magnesiumchlorid
ml	Milliliter
mmol	Millimol
mRNA	messenger (Boten-) Ribonukleinsäure
N	Probandenzahl
ng	Nanogramm
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
nmol	Nanomol
P	Signifikanz, p-Wert (probability)
PCR	Polymerasekettenreaktion
PET	Positronenemissionstomographie, zur Bestimmung der Hirnaktivität
pH	negativ dekadischer Logarithmus der Wasserstoffionenkonzentration
PLC	Phospholipase C
prämorbid	vor dem Auftreten einer Krankheit dazugehörend
Primer	DNA-Oligonukleotide
PRPN	Prion Protein Gene
R	Reliabilität, Zuverlässigkeit
rpm	revolutions per minute
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
Ser	Serin
SERT	Plasmatischer Membrantransporter für Serotonin
SKID I, II	Strukturiertes Klinisches Interview für DSM - IV Achse I u. II
SNP	Einzel (Single) - Nukleotid-Polymorphismus

SSRI	Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer)
Startle-Reflex	rasches Zusammen schrecken auf einen unerwartet starken Reiz
T	Thymin
TH	Tyrosinhydroxylase
Tris	Tris (hydroxymethyl) - aminomethan, Trometamol
Tryp	Tryptophan
U	Unit
UV	Ultraviolett
Vortex	Schüttler
ZNS	zentrales Nervensystem

## Literaturverzeichnis

Albanini-Torregrossa S, Moroni F, Pellegrini-Giampietro DE, Peruginelli F, Meli E, Cozzi A, Pellicciari R: Protection with mGlu1 receptor antagonists in models of ischemic neuronal death: time-course and mechanisms. *Neuropharmacology* 38: 1607-1620 (1999) American Psychiatric Association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th Edition (DSM IV) Washington DC: American Psychiatric Association (1994)

Albrecht W: Memory dysfunction in schizophrenia. Aachen (2009)

Andreasen NC, Olsen S: Negative versus positive schizophrenia definition and validation. *Arch Gen Psychiatry*, 39 (7) S. 789 – 794 (1982)

Andreasen NC et al.: Positive and negative Symptoms. In: Hirsch, S.R. et al.(eds.): Schizophrenie, pp28-45. Blackwell Science, Oxford (1995)

Arieti S: Schizophrenie. Ursachen, Verlauf, Therapie. Hilfen für Betroffene. München: Piper, (1985)

Arnold T: (18.Jhd.) in: Peters, U. H.: Psychiatrie und medizinische Psychologie München, Wien, Baltimore: Urban & Schwarzenberg, (1977)

Arolt V, Ohrmann P, Rothermundt M: Neurobiologie psychischer Störungen- Schizophrenie und verwandte Störungen- Neurobiologie, Abschnitt 7, S.346-379, Springer Verlag, (2006)

Aschauer HN, Aschauer-Treiber G, Isenberg KE, Todd RD, Knesevich MA, Garver DL, Reisch T, Cloninger CR: No evidence for linkage between chromosome 5 markers and schizophrenia. *Human Heridity* 40, S.109-115, (1990)

Assion HJ, Vollmoeller W: Handbuch bipolare Störungen. Kohlhammer, Stuttgart (2006)

AWMF: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, (2009)

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

- Barnes J, Henley JM: Molecular characteristics of excitatory amino acid receptors. *Progress in neurobiology* 39 (2): 113-33 (1992)
- Barondes SH: The double helix at fifty: from the gene to the brain. *Cerebrum* 4 (4): 17-26 (2002)
- Baumbach, PH: Augenbewegungsstörungen bei Parkinson-Syndromen mit und ohne Mutationen im Parkin-Gen. Diss. Lübeck (2007)
- Bayer O: Sakkaden zu bewegten und stationären Zielen. Dissertation, LMU, München (2005)
- Becker W: Metrics. In: Wurtz ME, Goldberg RH, editor: *The Neurobiology of saccadic eye movements*. Chapter 2, pages 13-67, Elsevier Science Publishers BV, Biomedical Division (1989)
- Becker T, Elmer K, Mechela B, Schneider F, Taubert S, Schroth G, Grodd W, Bartels M, Beckmann, H: MRI findings in medial temporal lobe structures in schizophrenia. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 1 (1): S. 83 – 86 (1990)
- Begni S, Moraschi S, Bignotti S, Fumagalli F, Rillosi L, Perez J, Genarelli M: Association between the G1001C polymorphism in the Grin 1 gene promoter region and schizophrenia. *Biol Psychiatry* 53:617-619 (2003)
- Benes FM, Lim B, Matzilevich D, Subburaju S, Walsh JP: Circuitry-based gene expression profiles in GABA cells of the trisynaptic pathway in schizophrenics versus bipolars. Communicated by Erminio Costa, University of Illinois, Chicago, IL, October 15, (2008)
- Berger M: *Psychische Erkrankungen, Klinik und Therapie*. ELSEVIER, Urban & Fischer Verlag München (2009)
- Berlit P: *Klinische Neurologie*. Medicine. Springer Verlag (2012)
- Blackwood DHR, Fordyce A, Walker MT, Clair DMS, 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. *Am J Hum Genet.* 2001 August, 69(2):428-433 (2001)
- Blackwood DHR, Pickard BS, Muir WJ: Chromosomal abnormalities and psychosis. *The British Journal of Psychiatry*, 501-503, (2006)

Bleuler E: Dementia Praecox oder die Gruppe der Schizophrenien. Leipzig: Deuticke (1911) Reprint: Mit einem Vorwort von Manfred Bleuler, Tübingen; Archiv der Edition Diskord (1988)

Bleuler E: Lehrbuch der Psychiatrie. Berlin: Julius Springer Verlag, (1916), 13. Auflage neu bearbeitet von M. Bleuler, Berlin, Heidelberg, New York: Springer, (1975)

Bleuler M: Die Schizophrenen Geistesstörungen im Lichte langjähriger Kranken- und Familiengeschichten. Thieme Verlag Stuttgart (1972)

Bleuler M: Einzelkrankheiten in der Schizophrenie. Stand und Entwicklungstendenzen der Forschung. Stuttgart, New York: Scharntauer, 1981, S. 155 – 166 (1981)

Blouin JL, Dombroski BA, Nath SK, Lasseter VK, Wolyniec PS, Nestadt G, Thornquist M, Ulrich G, McGrath J, Kasch L et al.: Schizophrenia susceptibility loci on chromosomes 13q32 an 8p21. Nat. Genet., 20 : S. 70 – 73 (1998)

Böcker M: Normales und gestörtes Verhalten. Wann ist jemand psychisch krank? Grundlagen und Klinik psychischer Störungen. Aachen, RWTH, Institut für medizinische Psychologie, Handout zur Vorlesung (07.04.2006)

Böddker I, Ziegler A: Assoziations-und Kopplungsstudien zur Analyse von Kandidatengen. Deutsche Med Wochenschrift 125 (25-26): 810-815 (2000)

Boog G: Geburtshilfliche Komplikationen und spätere Schizophrenie bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen Nachkommen: Gibt es eine Beziehung? Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 114(2):130-6 (15.06.2004)

Borchard- Tuch C: Schizophrenie – Die Seele wieder in Einklang bringen. Pharmazeutische Zeitung, Ausgabe 34 (2007)

Brzustowicz L, Hodgkinson KA, Chow EW, Honer WG, Bassett AS: Schizophrenia. Molecular Genetics of Schizophrenia Susceptibility (2000)

Buchanan RW, Vladar K, Barta PE, Pearlson GD: Structural evaluation of the prefrontal cortex in schizophrenia. Am. J. Psychiatry, 155 (8): S. 1049 – 1055 (1998)

- Buka SL, Tsuang MT, Torrey EF, Klebanoff MA, Bernstein D, Yolken RH: Maternal infections and subsequent psychosis among offspring. *Arch. Gen. Psychiatry*, 58 (11): S. 1032 – 1037 (2001)
- Burdick KE, Goldberg TE, Funke B, Bates JA, Lencz T, Kucherlapati R, Malhotra AK: DTNBP1 Genotype influences cognitive decline in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2007 January; 89 (1-3): 169-172 (2007)
- Cannon M, Cotter D, Coffey VP, Sham PC, Takei N, Larkin C, Murray RM, O'Callaghan E: Prenatal exposure to the 1957 influenza epidemic and adult schizophrenia. A follow up study. *Br. J. Psychiatry*, 168: S. 368 – 371 (1996)
- Cannon TD, Kaprio J, Lonnqvist J, Huttunen M, Koskenvuo M.: The genetic epidemiology of schizophrenia in a Finnish twin cohort. A population based modeling study. *Arch. Gen. Psychiatry*, 55 (1): S. 67 – 74 (1998)
- Carlsson A: Neurohumoral transmission and neuropsychiatric disorders. *Int. J. Psychiatry*, 4: S. 218 -219 (1967)
- Carlsson A, Lindqvist M: Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain. *Acta Pharmacol Toxicol*, 20: S. 140 – 144 (1963)
- Carlton SM, Hargett GL, Coggeshall RE: Localization and activation of glutamate receptors in unmyelinated axons of rat glabrous skin, *Neurosci Lett*, 197, 1, 25-28 (1995)
- Chen SH, Pei D, Cheng C, Jeha S, Cox NJ , Evans WE, Pui CH, Relling MV: Genetic Variations in GRIA1 on chromosome 5q33 Related to Asparaginase Hypersensitivity; *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 88, 191-196 (August 2010)
- Chenu C, Serre CM, Raynal C, Burt-Pichat B, Delmas PD: Glutamate receptors are expressed by bone cells and are involved in bone resorption, *Bone*, 22, 4, 295-299 (1998)
- Chiesa A, Crisafulli C, Porcelli S, Balzarro B, Han C, Patkar AA, Lee SJ, Park MH, Pae CU, Serretti A: Case-control association study of GRIA1, GRIA2 and GRIA4 polymorphisms in bipolar disorder. *Int J Psychiatr Clin Pract* 16 (1) 18-26 (2012)

Clair DST, Blackwood D, Muir W, Carother A, Walker M, Spowart G, Gosden C, Evans HJ: Association within a family of balanced autosomal translocation with major mental illness. *Lancet*, 336 p. p. 13-16 (1990)

Clements JD: Transmitter timecourse in the synaptic cleft: its role in central synaptic function. Australian National University, *Trends Neurosci* 19 (5) 163-171 (1996)

Clementz BA, McDowell JE, Zisook S: Saccadic system functioning among schizophrenia patients and their first-degree biological relatives. *J Abnorm Psychol*, 103, 277-287 (1994)

Colhoun HM, McKeigue PM, Smith GD: Problems of reporting genetic associations with complex outcomes. *The Lancet*, Volume 361, Issue 9360, Pages 865-872, (8 March 2003)

Cooper JE, Kendell RE, Gurland BL, Sharpe L, Copeland JRM, Simon R: *Psychiatric diagnosis in New York and London*. London: Oxford University Press, (1972)

Corvin A, Morris DW: *Genome-wide Association Studies: Findings at the Major Histocompatibility Complex Locus in Psychosis* (2009)

Couzin-Frankel J: Genetic Map of Autism comes into Focus. *Science, AAAS News* (09.06.2010)

Couzin-Frankel J: Major heart disease genes prove elusive, *Science, AAAS News*, 4. June 2010, vol.328, no. 5983 pp.1220-1 (2010)

Crawford TJ, Sharma T, Puri BK: Saccadic eye movements in families multiply affected with schizophrenia: the Maudsley Family Study. *Am J Psychiatry* 155: 1703-1710 (1998)

Crow TJ: Positive and negative schizophrenic symptoms and the role of dopamine. *R. J. Psychiatry*, 137: S. 383 – 386 (1980)

Crow TJ.: Invited commentaries on: Signs of asphyxia at birth and risk of schizophrenia/Obstetric complications and risk of schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry* 2001 179: 415-416 (2001)

Cumming AG, Matthews NL, Park S: Olfactory identification and preference in bipolar disorder and schizophrenia. Vanderbilt University Nashville, USA, European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience, Jun26, 261(4) 251-259 (2011)

Curtis CE, Calkins ME, Grove WM, Feil KJ, Iacono WG: Saccadic disinhibition in patients with acute and remitted schizophrenia and their first-degree biological relatives. Am J Psychiatry, 158, 100-106 (2001)

Dalman C, Thomas HV, David AS, Gentz J, Lewis G, Allebeck P: Signs of asphyxia at birth and risk of schizophrenia. Population- based case control study. Br. J. Psychiatry, 179: S. 403 – 408 (2001)

Danbolt NC, Lehre KP, The glutamate uptake system, Journal of Neuroscience, (1998)

Davidson RJ, Kabat- Zinn J, Schumacher J, Rosenkranz M, et al.:Alterations in brain and immune function produced by mindfulness meditation. Psychosomatic Medicine 65: 564-570 American Psychosomatic Society (2003)

Davis KL, Davidson M, Kahn RS, Grant K: Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualizaion. Am. J. Psychiatry, 148 : S. 1474 – 1486 (1991)

Deutsches Ärzteblatt: Nachrichten"Schizophrenie: Mausmodell legt Kommunikationsstörung im Gehirn offen" New York, (01.April 2010)

Diamond JS, Jahr CE: Transporter buffer synaptical released glutamate on a submillisecond time scale. J Neurosci 17: 4672-4687 (1997)

Dickerson FB, Boronow JJ, Stallings C, Origoni AE, Ruslanova I, Yolken RH: Association of serum antibodies to herpes simplex virus 1 with cognitive deficits in individuals with schizophrenia. Arch. Gen. Psychiatry 2003, 60 (5): S. 466 – 472 (2003)

Diefendorf AR: Clinical psychiatry, a text-book for students and physicians abstracted and adapted from the sixth german edition of Kraepelin's Lehrbuch der Psychiatrie. New York: MacMillan, (1902)

DIMDI, Jahresbericht des Institutes für Medizinische Dokumentation und Information ( 2001)



- Dingledine R, Bowie D, Borges K, Traynelis SF: The glutamate receptor ion channels, *Pharmacol. Rev.* 51: 7-61. Medline abstract (1999)
- Donohoe G, Walters J, Morris DW, Da Costa A, Rujescu D, O'Donovan MC: Eine Neuropsychologische Untersuchung der genomweiten verbundenen Schizophrenie Risikovariante NRG1 rs12807809. *Schizophr. Res.* 2011; 125 (2-3) : 304-6 (2011)
- Dörner K, Egetmeyer A, Koenning K: Freispruch der Familie. Bonn: Psychiatrie - Verlag, (1991), (1. Auflage 1982)
- Dracheva S, McGurk SR, Haroutunian V: mRNA expression of AMPA receptors and AMPA receptor binding proteins in the cerebral cortex of elderly schizophrenics. *J Neurosci Res.* 79(6):868–78 (2005)
- Drachewa S, Marras SA, Elhaken SL, Kramer FR, Davis KL , Haroutunian V: N-Methyl-D-aspartic acid receptor expression in the dorsolateral prefrontal cortex of elderly patients with schizophrenia. *Am. J Psychiatry* 158: 1400-1410 (2001)
- Dworkin RH, Lenzenweger MF, Moldin SO, Skillings GF, Levick SE: A multidimensional approach to the genetics of schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*, 145 (9) : S. 1077 – 1083 (1988)
- Encyclopaedia Britannica, Chicago (1998)
- Engels F: Schizophrenie, Psychiatriegespräch, FORUM (03.02.2010)
- Fabisch K, Filz W, Fabisch H , Kapfhammer HP: Augenfolgebewegungen (Smooth Pursuit): Gain Catch-up-sakkaden und antizipatorische Sakkaden bei schizophrenen, depressiven und gesunden Probanden. *Psychiatrie und Psychotherapie*. Springer Verlag (2006)
- Falkai P, Bandelow B, Gruber O: Kurzlehrbuch Psychiatrie, Steinkopf Verlag, (2008)
- 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. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.*, 25 (1): S. 48 – 53 (1999)
- Faust V: Psychiatrie Heute, Seelische Störungen erkennen, verstehen, verhindern, behandeln. Zitiert nach G. Wiedemann u. Mitarb, *Nervenarzt* 9, 804(2003)

Fehr T, Kissler J, Moratti S, Wienbruch C, Rockstroh B, Elbert T: Source distribution of neuromagnetic focal slow waves and MEG-delta activity in schizophrenic patients. *Biological Psychiatry*, 50 (2), 108-16 (2001)

Fehr T: Lokalisation langsamer Hirnaktivität bei schizophrenen Patienten mittels magnetenzephalografischer Untersuchungen und Exploration von Zusammenhängen zwischen langsamwelliger Hirnaktivität und Symptomatik. Shaker Verlag, Konstanz (2002)

Fernandez E, O'Collins M, Uren RT, Kopanitsa MV, Komiyama NH, Croning M DR, Zografos L, Armstrong JD, Choudhary JS, Grant SGN: Target tandem affinity purification of PSD-95 recovers core postsynaptic complexes and schizophrenia susceptibility proteins. *Molecular Systems Biology* 5; Article number 269; (19. May 2009)

Finke C: Okulomotorische Untersuchungen zur Modulation visueller Aufmerksamkeit durch räumliches Arbeitsgedächtnis beim Menschen. Dissertation, Humboldt Universität Berlin, (2005)

Finzen A: Schizophrenie- Die Krankheit verstehen. Bonn: Psychiatrie Verlag, (2008)

Finzen A: Schizophrenie- Die Krankheit behandeln. Bonn: Psychiatrie Verlag, (2008)

Formicola D, Aloia A, Sampaola S, Farina O: Common variants in the regulative regions of GRIA1 and GRIA3 receptor genes are associated with migraine susceptibility. *BMC Medical Genetics* 11:103, 2010

Formicola L: Design of peptidomimetics towards new foldamers and 265 proteasome inhibitors, Dissertation, Universität Regensburg (2010)

Förstl H, Hautzinger M, Roth G: Neurobiologie psychischer Störungen. Heidelberg, Springer Medizin Verlag (2006)

Frank W: Psychiatrie. ELSEVIER Urban&Fischer, 15. Auflage, (2007)

Franzek E, Beckmann H: Genetic heterogeneity of schizophrenia. Results of a systematic twin study. *Nervenarzt*, 67 (7): S. 583- 594 (1996)

Frith CD, Done DJ: Towards a neuropsychology of schizophrenia. The British Journal of Psychiatry (1988)

Frith CD, Done DJ: Experiences of alien control in schizophrenia reflect a disorder in the central monitoring of action. Cambridge Univ Press, Psychol. Med., 19, S. 359 - 363 (1989)

Gaebel W, Wölwer W: Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Heft 50, Schizophrenie, Seite 16, Robert Koch- Institut, Berlin (2010)

Gallagher BJ, McFalls JA, Jones BJ, Pisa AM: Prenatal illness and subtypes of schizophrenia: The winter pregnancy phenomenon. Journal of Clinical Psychology, Vol 55, Iss 7, pages 915-922 (July 1999)

Galley N: Augenbewegungsforschung: Eine Einführung. (1997)

Gallhofer B, Malle B, Körner E, Wieselmann G, Kunz S: EEG-Mapping bei Schizophrenie und Depression - ein multivarianter Zugang. Fortschr.-Neurol.-Psychiatr, 59, S. 447 – 452 (1991)

Gallo V, Ghiani CA: Glutamate receptors in glia: new cells, new inputs and new functions. Trends pharmacol Sci, 21, 7, 252 -8 (2000)

GeneCards: The Human Gene Compendium. Weizmann Institute of Science (2012)

Genever PG, Wilkinson DJ, Patton AJ, Peet N M, Hong Y, Mathur A, Erusalimsky JD, Skerry TM: Expression of N- methyl- D- aspartate- type glutamate receptor by bone marrow megakaryocytes. Blood 93, 9, 2876-83 (1999)

Gerlach M, Mehler-Wex C, Walitza S: Neuro-Psychopharmaka im Kindes-und Jugendalter. Springer Wien New York (2009)

Geus de EJC, Van Beijsterveldt CEM, Molenaar PCM, Boomsma DI: Event-related potentials in schizophrenia, JM (2001)

Giegling I, Genius J, Benninghoff J, Rujescu D: Genetic findings in schizophrenia patients related to alterations in the intracellular Ca-homeostasis Prog. Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 34 (8): 1375-80, 2010

Gleixner C, Müller M, Wirth S: Neurologie und Psychiatrie. Medizinische Verlags- und Informationsdienste, Breisach (2010)

- Goff DC, Lamberti JS, Leon AC, Green MF, Miller AL, Patel J: A placebo-controlled add-on trial of the ampakine, CX516, for cognitive deficits in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 33(3), 465-472 (2001)
- Goff DC, Coyle JT: The emerging role of glutamate in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *Am.J. Psychiatry*, 158: S. 136 – 137 (2001)
- Goldberg TE, Weinberger DR: Genes and the parsing of cognitive processes. *Trends Cogn Sci* 8 (7) 325-335 (2004)
- Goldberg TE, Weinberger SR, Gibbons RD, Daniel DG, Jeste DV, Brown GG: Abnormal brain response of chronic schizophrenia. *Am J Psychiatry* 160: 64-75 (2004)
- Gottesmann I, Wolfgram DL: Schizophrenia genesis: the origin of madness. Freeman WH & Co., (1990)
- Graser C: Schizophrenie: Wissenschaftler enträtseln Muster im Gehirn- Mit Neuroimaging erstmals zuverlässige Früherkennung möglich. BMF Bundesministerium für Bildung und Forschung (2014)
- Grußendorf H: Haplotyp-Analyse des Genes DYNLL1 bezogen auf Schizophrenie und die bipolare Störung. Dissertation, Würzburg, (2009)
- Häfner H: Search for the causes of schizophrenia. Vol III Springer Berlin S.43-66 (1995)
- Häfner H: Das Rätsel Schizophrenie. Verlag C. H. Beck, München, 3. überarbeitete Auflage, (2005)
- Hain TC: Square wave jerks (SWJ). *Dizziness-and-balance.com*, (20.08.2010)
- Hall W: The mental health risks of adolescent cannabis use. *PLOS medicine journal*, (2006)
- HapMap: International HapMap Project.
- Hasan A, Malchow B, Falkai P, Schmitt A: Die Glutamathypothese der Schizophrenie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York (2014)
- Hathaway SR, McKinley JC: MMPI-2 Minnesota Multiphasic Personality Inventory, (2000)
- Hauser B, Koch M: Das weiße Rauschen, Bamberg, (2002)

Hays AV, Richmond BJ, Optican LM: A UNIX-based multiple process system for real-time data acquisition and control, WESCON Conf Proc 2: 1-10, (1982)

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. 1998 Oct; 19(4):278-86.

Healy D, Harris M, Tranter R: Lifetime suicide rates in treated schizophrenia: 1875-1924 and 1994-1998, The British Journal of Psychiatry, 188: 223-228 (2006)

Heckel O: Visuelle Wahrnehmung, pdf, Universität Augsburg (04.06.2002)

Hecker E: Die Hebephrenie. Berlin: Archiv für Pathologische Anatomie, 12 : S. 394 – 429 (1871)

Heide W, Kömpf D: Combined deficits of saccades and visuo-spatial orientation after cortical lesions. Exp.Brain Res. 123: 164-171, Springer Verlag (1998)

Hertel S: Okulomotorische Störungen bei PINK1-Mutationsträgern und Patienten mit nicht genetischem Parkinson-Syndrom. Diss. Lübeck (2009)

Herzberg I, Jasinski A, Garcia J, Jawaheer D, Service S, Kremeyer B: Convergent linkage evidence from two Latin-American population isolates supports the presence of a susceptibility locus for bipolar disorder in 5q31-34, Hum. Mol. Genet. 15 (21): 3146-3153 (2006)

Hettema JM, Walsh D, Kendler KS: Testing the effect of season of birth on familial risk for schizophrenia and related disorder. Br. J. Psychiatry, 168 (2): S. 205 – 209 (1996)

Hevers W: Aminosäuren. Handbuch der Psychopharmakotherapie. Springer Berlin Heidelberg, 2012. 169-184.

Hochrein A: Funktionale Korrelate der Antisakkadenstörungen bei Schizophrenie. Dissertation( 2004)

Hodgkinson CA, Goldman D, Jaeger J, Persaud S, Kane JM, Lipsky RH, Malhotra AK: Disrupted in schizophrenia 1 (DISC1): Association with schizophrenia, schizoaffective disorder and bipolar disorder. Am. J Hum Genet 2004 November; 75(5): 862–872. Published online 2004 September 22 (2004)

- Hoffmann A, Wehrhahn KJ, Jäger L, Berthold S, Scholz V, Weber J, Noachtar S, Reiser M: Focal epileptiform activity in the brain: Detection with Spike-related Functional MR Imaging-Preliminary Results, June 2002, Radiology, 223, 860-869 (2002)
- Hofmann A: EMDR. Eine neue Methode zur Behandlung posttraumatischer Belastungsstörungen. Psychotherapeut, 41, 368-372 (1996)
- Hollingshead AB, Redlich FC: Social class and mental illness. New York: Wiley, (1958)
- Hollmann M, Heinemann S, Maron C: N-Glycosylation site tagging suggests a three transmembrane domain topology for the glutamate receptor GluR1. Neuron 13: 1331-1343 (1994)
- Hong LE: Familial aggregation of eye-tracking endophenotypes in families of schizophrenic patients. Arch Gen Psychiatry. 63 (3): 259-64 (2006)
- Hopf HC, Kömpf D: Erkrankungen der Hirnnerven, Thieme Verlag (2006)
- Horan WP, Kring AM, Blanchard J: Anhedonia in schizophrenia: A review of assesment strategies. Schizophr Bull 32 (2): 259-273 (2005)
- Huang Z, Pei W, Niu L: GluR3 Flip and Flop: Differences in Channal Opening Kinetics. Biochemistry 46 (7), 2027-36 (2007)
- Hung CC, Chen HY and Chen CH: Systematic mutation analysis of the human glutamate receptor, ionotropic, N-methyl-D-aspartate 1 gene (Grin1) in schizophrenic patients. (2002)
- Hutton S, Kennard C: Oculomotor abnormalities in schizophrenia; A critical review. Neurology, 50, 604-609 (1998)
- Iatropoulos P, Gardella R, Valsecchi P, Magri C, Ratti C: Association study and mutational screening of SYNGR1 as a candidate susceptibility gene for schizophrenia. Psychiatric Genetics: October 2009 Volume 19, Iss 5, pp 237-243 (2009)
- ICD-10-Internationale Klassifikation der Krankheiten, 10. Revision, WHO, 30. 12. (2001)

- Inagaki N, Kuromi H, Gono T, Okamoto Y, Ishida H, Seino Y, Kaneko T, Iwanga T, Seino S: Expression and role of ionotropic glutamate receptors in pancreatic islet cells; FASEB J, 9, 8, 686-691 (1995)
- Izumoto Y, Jnoue S, Yasuda N.: Schizophrenia and the influenza epidemics of 1957 in Japan. Biol. Psychiatry, 46, S. 119 – 124 (1998)
- Jablensky A, Cole SW: Is the earlier age at onset of schizophrenia in males a confounded finding. Results from a cross-cultural investigation. Br. J. Psychiatry, 170: S. 234 – 240 (1997)
- Jahn T: Neurodegenerative Erkrankungen. In S. Gauggel & M. Herrmann (Hrsg.), Handbuch der Neuro- und Biopsychologie (S. 401-412). Göttingen: Hogrefe (2008).
- Jentsch JD, Roth RH: The neuropsychopharmacology of phencyclidine from NMDA receptor hypofunction to the dopamine hypothesis of schizophrenia, Neuropsychopharmacology 20(3), 201-225(1999)
- Jordan JD, Landau EM, Iyengar R: Signaling Networks: The origins of cellular multitasking. Cell 103 193-200 (2000)
- Kahlbaum KL: Die Katatonie, eine neue klinische Krankheitsform (1874)
- Kalasch J: Das Grin-1-Gen in der Schizophrenie. Dissertation. LMU München (2007)
- Kang Ch, Yang X, Xu X, Liu H, Su P, Yang J: Association study of neuregulin 1 gene polymorphisms auditory p300 in schizophrenia. American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics, Vol 159B, Iss4, pages 422-428, (June 2012)
- Kang WS, Park JK, Kim SK, Park HJ, Lee SM, Song JY, Chung Joo-Ho, Kim JW: Genetic variants of GRIA1 are associated with susceptibility to schizophrenia in Korean population. Springer Science and Business Media Dordrecht (2012)
- Karlson P, Doenecke D, Koolman J, Fuchs G, Gerok W: Karlsons Biochemie und Pathobiochemie, Georg Thieme Verlag (2005)
- Karnath H-O, Their P: Kognitive Neurowissenschaften. Springer Verlag, 3. Auflage (2012)

- Kathmann N: Exekutive Kontrolle von Sakkaden bei Schizophrenie-Patienten, Gehirnverletzung und Gesunden II. Forschungsbericht Humboldt Universität zu Berlin (2008)
- Kendler KS, Fanous A, Gardner C, Walsh D: Relationship between Positive and Negative Symptoms of Schizophrenia and Schizotypal Symptoms (1995)
- Kendler KS, Prescott CA, Neale MC: The Structure of Genetic and Environmental Risk Factors for Common Psychiatric and Substance Use Disorder in Men and Women. Arch Gen Psychiatry 60: 929-937 (2003)
- Kendler MD, Kendler KS: The Genetics of Schizophrenia: Chromosomal Deletions, Attentional Disturbances and Spectrum Boundaries, Am J Psychiatry 160: 1549-1553, September 2003, American Psychiatric Association (2003)
- Kendler KS, Gruenberg AM, Kinney DK: Independent diagnosis of adoptees and relatives as defined by DSM-III in the provincial and national samples of the Danish Adoption Study of Schizophrenia. Arch. Gen. Psychiatry, 51 (6): S. 456 – 468 (1994)
- Kendler KS, MacLean CJ, O'Neill FA, Burke J, Murphy B, Duke F, Shinkwin R, Easter SM, Webb BT, Zhang J, Walsh D, Straub RE: Evidence for schizophrenia vulnerability locus on chromosome 8p in the Irish Study of High-Density Schizophrenia Families. Am. J. Psychiatry, 153 (12): S. 1534 – 1540 (1996)
- Kendler KS, McGuire M, Gruenberg AM, Walsh D: Schizotypal symptoms and signs in the Roscommon Family Study. Their factor structure and familial relationship with psychotic and affective disorders. Arch. Gen. Psychiatry, 52 (4): S. 296 – 303 (1995)
- Kendler RE, Kemp IW: Maternal influenza in the etiology of schizophrenia. Arch. Gen. Psychiatry, 46. S. 878 – 882 (1989)
- Kerkhoff G, Marquardt C: Standardized analysis of visual-spatial perception with after brain damage. Neuropsychol Rehabil: 8: 171-189 (1998)
- Kerner B, Jasinski A, DeYoung J, Almonte M, Choi OW, Freimer N: Polymorphismen in der Region Gria1 Gens in psychotischen bipolaren Störungen; American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatr.Genetic; Band 150B, Heft1, 24-32, 5 (Jan 2009)



- Kety SS, Wender PH, Jacobsen B, Ingraham LJ, Jansson L, Faber B, Kinney DK: Mental illness in the biological and adoptive relatives of schizophrenic adoptees. Replication of the Copenhagen study in the rest of Denmark. Arch Gen Psychiatry 51 (6): 442-55 (1994)
- Keupp H: Psychiatrische Störungen als abweichendes Verhalten. München, Berlin, Wien: Urban & Schwarzenberg, (1972)
- Kim S, Webster MJ: The Stanley neuropathology Consortium Integrative Database: a Novel, Web-Based Tool for Exploring Neuropathological Markers in Psychiatric Disorders and the Biological Process Associated with Abnormalities of Those Markers; Neuropsychopharmacology 35 473-482 (2010)
- Kim JS, Kornhuber HH, Schmid-Burgk W, Hozmuller B: Low cerebrospinal fluid glutamate in schizophrenic patients and a new hypothesis on schizophrenia. Neurosci. Lett., 20 : S. 379 – 382 (1980)
- Kircher T, Gauggel S: Neuropsychologie der Schizophrenie: Symptome, Kognition, Gehirn, Springer- Verlag, (2007)
- Kiss L, LoTurco J, Korn S.J: Contribution of the selectivity filter to inactivation in potassium channels. Biophys. J. 76: 253-263 (1999)
- Knoblauch H: Schizophrenie, Humangenetik und genetische Beratung, Der Nervenarzt, Volume 78, Number 3, pp. 243-252 (10) (March 2007)
- Köhler T: Medizin für Psychologen und Psychotherapeuten. Schattauer Verlag, 3. Auflage (2013)
- Kömpf D, Heide W: Zentralnervöse Strukturen - two goals, two modes, six systems. Eine Einführung. In A.Huber & D. Kömpf (Eds.), Klinische Neuroophthalmologie(pp. 48-57). Stuttgart: Georg Thieme Verlag. (1998)
- Kömpf D, Heide W: Das okulomotorische System, Klinische Neurophysiologie, 31(4): 196-198, Georg Thieme Verlag. Stuttgart New York (2000)
- Kötter R: ZNS: Transmitterrezeptoren und Signaltransduktion, Zentrum für Anatomie und Hirnforschung, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (2004)
- Kohler J: Veränderungen des Glutamatgehaltes zerebraler Strukturen bei Schizophrenie, Dissertation Berlin (2009)

- Kraepelin E: Dementia praecox, Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte. 5. Auflage, Leipzig: Barth, (1896)
- Kramme R: Medizintechnik, Verfahren Systeme Informationsverarbeitung, 2. Auflage, Springer Verlag (2002)
- Kreisz L, Weichert T: Sakkaden. Seminar Power Point TU Dresden (2008)
- Kretschmann H-J, Weinreich W: Klinische Neuroanatomie, Innere Medizin-Medizinische Klinik Innenstadt München (2007)
- Kreutz M: Zwischen Plastizität und Tod: Der Jacobsweg in Neuronen, Leibniz-Institut für Neurobiologie Magdeburg, (2010)
- Kreutz MR, Reymann KG, Röncke R: Early neuronal dysfunction by amyloid beta oligomers depends on activation of NR2B-containing NMDA receptors, Neurobiol Aging. (2010)
- Kunugi H, Nanko S, Murray RM: Obsteric complications and schizophrenia prenatal underdevelopment and subsequent neurodevelopment impairment. Br. J. Psychiatry, 178 (Suppl. 40) : S. 25 – 29 (2001)
- Ladda J: Untersuchungen zu visuellen Einflussgrößen bei der Steuerung langsamer Augenfolgebewegungen, Diss. München (2008)
- Lander F, Kruglyak L: Genetic dissection of complex traits: guidelines for interpreting and reporting linkage results. Nat Genet. , 11, 241-247 (1995)
- Lang UE, Puls I, Müller DJ, Strutz-Seeböhm N, Gallinat J: Molekulare Mechanismen der Schizophrenie, Klinik für Psychiatrie, Charite Berlin und Universität Tübingen; Cell Biochem Physiol 20: 687-702(2007)
- Lee HK: Phosphorylation of the AMPA Receptor GluR1 Subunit is Required for Synaptic Plasticity and Retention of Spatial Memory, Cell, Vol.112, 631-643, by Cell Press, (2003)
- Lee Kok Wei, Woon Puay San, Teoc Yik Ying, Sima Kang: Genome wide association studies (GWAS) and copy number variation (CNV) studies of the major psychosis: What we have learnt? Neuroscience and Biobehavioral Reviews 36, 556-571 (2012)

- Lee SH, Liu L, Wang YT, Sheng M: Clathrin adaptor AP2 and NSF interact with overlapping sites of GluR2 and play distinct roles in AMPA receptor trafficking and hippocampal LTD. *Neuron* 36(4): 661-674 (2002)
- Lehrer DS, Bradley C, Mantil J: Thalamic and Prefrontal FDG Uptake in Never Medicated Patients with Schizophrenia, (2005)
- Lehrner J: Klinische Neuropsychologie. Springer Verlag, Wien, 2011
- 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* 12,572-580, (2007)
- Lencz T, Opgen-Rhein C, Burdick KE, Neuhaus AH, De Rosse P, Goldberg TE, Malhotra AK: Genetic variation in the DAAO gene complex: impact on susceptibility for schizophrenia and on cognitive performance. *Schizophrenia Research* 103: 169-177, (2008)
- Lencz T, Raine A, Benishay DS, Mills S, Bird L: Neurophysiological abnormalities associated with schizotypal personality (2003)
- Lerer B, Levi A, Kohn Y, Kanyas K: Fine mapping of a schizophrenia susceptibility locus at chromosome 6q23: increased evidence for linkage and reduced linkage interval. *European Journal of Human Genetics* (2005) 13, 763-771
- Leweke FM, Gerth CW, Koethe D, Klosterkotter J, Ruslanova I, Krivogorsky B, Torrey EF, Yolken RH: Antibodies to infectious agents in individuals with recent onset schizophrenia. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosc.* 254 (1) : S. 4 – 8 (2004)
- Lewis CF, Tandon R, Shipley JE, DeQuadro JR, Jibson M, Taylor SF, Goldman M: Biological predictors of suicidality in schizophrenia, *Acta Psychiatrica Scandinavica*, (Dec. 1996)
- Lewis CM, Levinson DF, Wise LH, DeLisi LE, Straub RE, Hovatta I, Williams NM, Schwab SG, Pulver AE, Faraone SV, Brzustowicz LM, Kaufmann CA, Graver 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, Lonnqvist J, Peltonen L, O'Donovan MC, Owen MJ, Wildenauer DB, Maier W, Nestadt G,

- Blouin JL, Antonarakis SE, Mowry BJ, Silverman JM, Crowe R, et al.: Genome scan meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder, part II : Schizophrenia. *Am. J. Hum. Genet*, 73 (1): S. 34 – 48 (2003)
- Lewis DA, Levitt P: Schizophrenia as a disorder of neurodevelopment. *Ann. Rev. Neurosci.*, 25: S. 409 – 432 (2002)
- Lewis S: Structural brain imaging in biological psychiatry. *Br. Med. Bull*, 52 (3): S. 465 – 473 (1996)
- Li T, Ball D, Zhao J, Murray RM, Liux X, Sham PC, Collier DA: Family based linkage disequilibrium mapping using NP marker haplotypes: application to a potential locus for schizophrenia at chromosome 22q11. *Mol. Psychiatry*, 5 : S. 77 – 84 (2000)
- Liddle P: Neuronale Korrelate "negativer" formaler Denkstörungen.-Der Nervenarzt-Springer Verlag (2003)
- Limosin F, Rouillion F, Payam C, Cohen JM, Strub N: Prenatal exposure to influenza as a risk factor for adult schizophrenia. *Acta Psychiatr. Scand.* 107: S. 331 – 335 (2003)
- Lind G: Effektstärken: Statistische, praktische und theoretische Bedeutsamkeit. Vortrag, FB Psychologie, Universität Konstanz, (2010)
- Lindholm E, Ekholm B, Shaw S, Jalonen P, Johansson G, Pettersson U, Sherrington R, Adolfsson R, Jazin E: A schizophrenia susceptibility locus at 6q25, in one of the world's largest reported pedigrees. *Am J Hum Genet* 69(1): 96-105 (2001)
- Löffler G: Basiswissen Biochemie mit Pathobiochemie. Springer Verlag (2008)
- Machner B: Störungen der visuellen Suche bei Patienten mit homonymer Hemianopsie und Patienten mit Kleinhirnfarkt, Dissertation, Universität Lübeck, (2005)
- Mack V, Burnashev N, Kaiser KMM, Rozov A, Jensen V: Conditional restoration of hippocampal synaptic potentiation in GluR-A-deficient mice, *Science* 29, Vol.292, no.5526; pp 2501-2504 (June2001)
- MacGuffin: The MacGuffin: Schizophrenia Treatment- The Future. 22.01. (2010)

- Madeira C, Freitas ME, Vargas-Lopes C, Wolosker H, Panizzutti R: Increased brain D-amino acid oxidase (DAAO) activity in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2008 Apr; 101(1-3):76-83 (2008)
- 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; *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 141B(3): 287-93 (5 Apr 2006)
- Malone JD, Richards M, Kahn AJ: Human peripheral monocytes express putative receptors for neuroexcitatory amino acids, *Proc Natl Acad Sci USA*, 83, 10, 3307-3310 (1986)
- Marneros A. et al.: Affektive, schizoaffektive, und schizophrene Psychosen. Eine vergleichende Langzeitstudie. Springer, Berlin (1991)
- Martucci L, Wong AHC, Tracalo J, Cate-Carter T, Wong GWH, Macciardi FM, and Kennedy JI: N-Methyl-D-Aspartate Receptor NR1 Subunit Gene (GRIN1) in Schizophrenia TDT and Case-Control Analysis, *American Journal of Medical Genetics Part B* 119B:24-27 (2003)
- Massen C: Exekutive Kontrolle und sakkadische Augenbewegungen: Inhibitionsmechanismen in der Antisakkadenaufgabe. Dissertation, Universität Bonn, (2001)
- Mc Guffin P, Owen MJ, Bowen T, Guy C, Speight G, Jones L, Cardno A, Murphy K, O'Donovan MC: The role of candidate genes in the etiology of schizophrenia, *Br J Psychiatry*. Dec 169 (6):766-771 (1996)
- Mc Guffin P, Owen MJ, Farmer AE: Genetic basis of schizophrenia. *Lancet* 1995 Sep 9, 346(1976): 678-682 (1995)
- Mc Guffin P, Owen MJ: Molecular genetic studies of schizophrenia. *Cold Spring Harb. Symp. Quantit. Biol.*, 61 : S. 815 – 822 (1996)
- McDowell JE, Clementz BA: Behavioral and brain imaging studies of saccadic performance in schizophrenia. *Biol Psychol.* 57, 5-22, (2001)
- McGuffin P, Cohen S, Knight J: Homing in on depression genes. *Am. J. Psychiatry*, Feb. 2007, 164: S. 195 - 197 (2007)

- McGuffin P, Owen MJ, Farmer AE: Genetic basis of schizophrenia. *Lancet*, (1995), 346: S. 678 – 682 (1976)
- McGuffin P, Riley B, Pomin R: Genomics and behavior: toward behavioral genomics. *Science*, (16.Feb. 2001)
- Meador-Woodruff JH, Healy DJ: Glutamate receptor expression in schizophrenia brain: *Brain Res. Interactive*, 31: S. 288 – 294 (2000)
- Meincke U, Gouzoulis-Mayfrank E, Saß H: Der Startle Reflex in der Schizophrenieforschung. *Der Nervenarzt*, (72): 844-852 (2001)
- Menninger KA: Influenza and schizophrenia. An analysis of post influenza "dementia praecox" as of 1918 and five years later. *Am. J. Psychiatry*, 5: S. 469 – 529 (1928)
- Menninger KA: Psychoses associated with influenza. *J. Am. Med. Assoc.*, (1919), 72: S. 235 – 241 (1919)
- Menninger KA: The schizophrenia syndrome as a product of acute infectious disease. *Arch. Neurol. Psychiatry*, 20: S. 464 – 481(1928)
- Meyer T: Die ALS, Charite Campus Berlin, 2012
- Meyer-Lindenberg A: From maps to mechanisms through neuroimaging of schizophrenia. *Nature* 468,194-202 (11 November 2010)
- Meyer-Lindenberg A, Wüst S: Risikogene der Schizophrenie und ihre neuronalen Effekte. *BIOspektrum*, Springer Verlag, (2011)
- Meyer-Lindenberg A: Identifying Risk Mechanisms for Schizophrenia through Combining Genome-wide Association and Multimodal Imaging, (2009)
- Mino Y, Oshima J, Tsuda T, Okagami K: No relationship between schizophrenic birth and influenza epidemics in Japan. *J. Psychiatr. Res.*, 34: S. 133 – 138 (2000)
- Molina V, Sanz J, Benito C, Palomo T: Direct assoziation between orbitofrontal atrophy and the response of psychotic symptoms to olanzapine in schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 19:221-228 (2004)
- Moldzio A: Schizophrenie- eine philosophische Erkrankung? Verlag Königshausen und Neumann, (2004)

- Möller HJ, Laux G, Kapfhammer HP: Psychiatrie und Psychotherapie.(2000); 3. Auflage, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, (2007)
- Möller HJ, Laux G, Deister A: Psychiatrie und Psychotherapie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, (2001)
- Morel BA: Traite des Degenerescences Physiques, Intellectuelles et Morales de l'Espece Humaine. Paris: Bailliere, (1857)
- Myers DG: Psychology in everyday life. New York, Worth Publishers (2008)
- Nature: Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Nature 511, 421-427 July (2014)
- NCBI: The Nucleic Acids Research Database (2011)
- Neumann KG: Von den Krankheiten des Menschen. (5 Bd.), Teil 4, (1834)
- Ng MYM, Levinson DF, Faraone SV, Suarez BK, DeLisi LE, Arinami T, Riley B, Paunio T, Lewis CM et al.: Metaanalysis of 32 genomewide linkage studies of schizophrenia. Molecular psychiatry, vol. 14, no. 8, pp.774-785 (2009)
- Nickl-Jockschat T: Wurzeln des Wahns, Geist und Gehirn, Spektrum der Wissenschaft Verlagsgesellschaft mbH, (05.03.2010)
- O'Callaghan E, Takei N, Shamp PC; Schizophrenia following prenatal exposure to influenza epidemics between 1939 and 1960 birth, (1994)
- O'Callaghan E, Sham P, Takei N, Glover G, Murray RM: Schizophrenia after prenatal exposure to 1957 A 2 influenza epidemic. Lancet, 337: S. 1248 – 1250 (1992)
- 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. Schizophr Res. February; 90 (1-3): 28-40. US National Library of Medicine National Institutes of Health (2007)
- O'Connor JA , Hemby SE: Elevated GRIA1 mRNA expression in Layer II/III and V pyramidal cells of the DLPFC in schizophrenia; Received 29May 2007; received in revised form 29 August 2007; accepted 4 September 2007. Published online 17 (October 2007)

- O'Donovan MC, Craddock N, Williams H, Peirce T, Moskvina V, Nikolov I, Hamshere M, Carroll L, Georgieva L, Dwyer S, Holmans P, Marchini J L, Spencer C, Howie B, Leung HT, Hartmann AM, Möller HJ, Morris DW, Shi Y, Feng G, Hoffmann P, Propping P, Vasilescu C, Rischel M, Zammit S, Schumacher J, Quinn EM, Schulze TG, Williams NM, Giegling I, Iwata N, Ikeda M, Darvasi A, Shifman S, He L, Cichon S, Nöthen MM, Gill M, Corvin A, Rujescu D, Kirov G, Owen MJ, Molecular Genetics of Schizophrenia Collaboration: Identification of loci associated with schizophrenia by genome-wide association and follow-up. *Nature Genetics*, Sep 40(9): 1053-5 (2008)
- O'Donovan MC, Owen MJ, Harrison PJ: Schizophrenia-A genetic disorder. *Human Molecular Genetics*, Vol.12, Review Issue 2 R 125-R 133 (2003)
- O'Donovan MC, Owen MJ: Candidate- gene association studies of schizophrenia. *Am. J. Hum. Genet*, 65: S. 587 – 592 (1999)
- Ogita K, Yoneda Y: Enhancement of [3H] glutamate binding by N-methyl-D-aspartic acid in rat adrenal. *Brain Res* 406, 1-2, 24-31 (1987).
- Olney JW, Farber NB: Glutamate receptor dysfunction and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*; 52 (12): 998-1007, Washington University school of Medicine, St.Louis, MO (1995)
- OMIM: Online Mendelian Inheritance In Man. 2013
- Owen MJ: Molecular genetic studies of schizophrenia. *Brain Res. Rev.*, 31 (2 - 3): S. 179 – 186 (2000)
- Owen MJ, Candon AG, O'Donovan MC: Psychiatric genetics: back to the future. *Mol. Psychiatry* 5: S. 22 – 31(2000)
- Park E, Choi J, Kim S, Lee JR, Yoon J, Park D, Sheng M, Kim E: The Shank family of density proteins interacts with and promotes synaptic accumulation of the beta PIX guanine nucleotide exchange factor for Rac1 and Cdc42. *J Biol. Chem.* 278, 19220-19229. (2003)
- Patton AJ, Genever PG, Birch MA, Suva LJ, Skerry TM: Expression of an N-Methyl-D aspartate-type receptor by human and rat osteoblasts and osteoclasts suggests a novel glutamate signaling pathway in bone. *Bone* 22 ,6, 645-649 (1998)



Paus S, Rietschel M, Schulze TG, Ohlraun S, Diaconu CC, Van den Bogaert A, Maier W, Propping P, Cichon S, Nöthen MM: Systematic screening for mutations in the human N-methyl-D-aspartate receptor 1 gene in schizophrenic patients from the German population. *Psychiatric Genetics* 14:233-234 (2004)

Pearce BD: Can a virus cause schizophrenia? Facts and Hypotheses, Neurobiological Foundation, KLUWER ACADEMIC PUBLISHERS (2002)

Pearce BD: Schizophrenia and viral infection during neurodevelopment a focus on mechanisms. *Molecular psychiatry*, (2002)

Peters UH: Lexikon Psychiatrie und Medizinische Psychologie von A - Z Fachwörterbuch. München, Wien, Baltimore: Urban & Schwarzenberg, 2. Auflage (2007)

Pinel P: Traité médico - philosophique sur l'aliénation mentale, ou la manie. Paris: (1801), 2. Auflage 1809, Dt. Übersetzung und Bearbeitung von M. Wagner, Wien, (1801)

Plomin R, DeFries JC, McClearn GE, Rutter M: Gene und Verhalten, Verlag Hans Huber, Bern Göttingen Toronto Seattle, (1999) (aus dem Englischen übersetzt von Borkenau P, Riemann R, Spinath F M)

Plomin R: Health Psychology and Aging, Quantitative models of genetic transmission of schizophrenia. *Psychological Bull*, Kapitel 12, (1999)

Plomin R, DeFries JC, McClearn GE: Gene, Umwelt und Verhalten. Verlag Hans Huber (1999)

Porton B, Wetsel WC: Reduction of synapsin III in the prefrontal cortex of individuals with schizophrenia, *Schizophrenia Research*, Volume 94, Issue 1, Pages 366-370 (August 2007)

Prasad S, Chowdari KV, Wood J, Bhatia T, Deshpande SN, Nimgaonkar VL, Thelma BK: Association analysis of NOTCH4 polymorphisms with schizophrenia among two independent family based samples. *American Journal of medical genetics*, (23.Sept.2004)

Prasad KM, Chowdari KV, Nimgaonkar VL, Talkowski ME, Lewis DA, Keshavan MS: Genetic polymorphisms of the RGS4 and dorsolateral prefrontal cortex

morphometry among first episode schizophrenia patients. Mol. Psychiatry, 2: S. 213 – 219 (2004)

Psychiatriegespräch, Schizophrenie-Verschiedene Modelle der Krankheitsentstehung (03.02.2010)

Purcell WM, Doyle KM, Westgate C, Atterwill CK: Characterisation of a functional polyamine site on rat mast cells: association with NMDA receptor macrocomplex. J. Neuroimmunol, 65, 49-53 (1996).

Quiagen: Blood Midi Kit and DNA. Blood Maxi Kit Handbook (ed.), (2001)

Rais M: Cannabis lässt Gehirn schrumpfen. Medizin und Gesundheit, Lifeline (11.08.2008)

Reinmuth N., Charakterisierung des Phänotyps einer Mausmutante mit konditionaler Deletion der NMDA Rezeptoruntereinheit NR1 in dopaminergen Neuronen ,Diss. München (2010)

Reuter B, Kathmann N: Störungen der Handlungskontrolle und Okulomotorik bei Schizophrenie und Patienten mit Hirnverletzungen. Humboldt Universität Berlin, (2006)

Rhode A, Dorn A: Gynäkologische Psychosomatik und Gynäkopsychiatrie. Das Lehrbuch , Schattauer Verlag (2007)

Riederer P: Die Schizophrenie. Diplomarbeit, Innsbruck (1999)

Ripke S et al.: Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. Nature July (2014)

RobinsonF, Fuchs AF: The role of the cerebellum in voluntary eyemovements. Annu Rev Neurosci 24, 981-1004 (2001)

Rujescu D: Genetik der Schizophrenie. BIO spektrum 07.07 13. Jahrgang (2007)

Rujesu D, Giegling I, Hartmann AM, Cichon S, Stefansson K, et al.: Disruption of the Neurexin 1 gene is associated with schizophrenia. Hum Mol Genet 18(5): 988-996 (2009)

Rümke HC: Die klinische Differenzierung innerhalb der Gruppen der Schizophrenien. Nervenarzt 29, S. 49 – 53 (1958)

Rumpel S, LeDoux J, Zador A, Malinow R: Postsynaptic receptor trafficking underlying a form of associative learning. *Science*, Vol. 308, no.5718, pp. 83-88, DOI. 10. 1126 Science. 1103944 1April (2005)

Runge AA: Räumliche Lokalisationsfähigkeit und Raumkonstanz nach sakkadischen Augenbewegungen – Der Einfluss von Parietalhirnläsionen. Diss. Lübeck (2007)

Scheff TJ: Etikett Geisteskrankheit. Stuttgart: Klett Verlag, (1972), [Being mentally ill, London: Weidenfeld and Nicolson, (1966)]

Schiebler TH, Korf HW: Anatomie, Histologie, Entwicklungsgeschichte. Steinkopff Verlag (2007)

Schiller PH, Haushofer J, Kendall G: How do target predictability and precueing affect the production of express saccades in monkeys? Article first published online: 8 Apr. 2004 DOI: 10.1111/J.1460-9568.2004.03299 (2004)

Schlaepfer TE, Nemeroff CB: In a follow-up study, the group identified the GTPase-activating protein RSG4 to be decreased in all but one schizophrenic individual. *Neurobiology of Psychiatric Disorders, Handbook of Clinical Neurology Series*, 106, Elsevier, (2012)

Schmidt RF, Lang F: Physiologie des Menschen, mit Pathophysiologie. 30. Auflage, Springer Verlag (2007)

Schmitt A, Wobrock T, Falkai P: Neurobiologie der chronisch schizophrenen Erkrankungen: Progressive Enzephalopathie oder Störung der Neuroplastizität? *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie*, Verlag für Medizin und Wirtschaft, Austria (2003)

Schneider E: Möglichkeiten der Registrierung von Augenbewegungen, Elektronystagmographie, Infrarot-Okulographie, Video-Okulographie. *Neurologie*, LMU München (2006)

Schosser A, Kindler J, Mossaheb N, Aschauer H: Genetische Aspekte affektiver Erkrankungen und der Schizophrenie. *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie*, 7 (4), 19-24 (2006)

Schreiber K: Erstellung und Optimierung von Algorithmen zur Messung von Augenbewegungen mittels Video-Okulographie-Methoden. Diplomarbeit in der

Vestibulo-Okulären Arbeitsgruppe am Universitätsklinikum Tübingen ( Februar 1999)

Schultz CC, Schlösser RGM, Koch K, Wagner G, Roebel M, Schachtzabel C, Gaser C, Nenadic I, Reichenbach JR, Sauer H: Reduced cortical thickness in first episode of schizophrenia. *Schizophr Res* 116, no.2-3, 204-209, (2010)

Schulze V: Schizophrenie und der Centre of Gravity Effekt. Dissertation, Lübeck (2008)

Schumacher J, Jamara RA, Freudenberg J, Becker T, Ohlraun S, Otte AC, Tullius M, Kovalenko S, Bogaert AV, Maier W, Rietschel M, Propping P, Nöthen MM, Cichon S: Examination of G72 and D-amino-acid oxidase as genetic risk factors for schizophrenia and bipolar affective disorder. *Mol Psychiatry*, 2004 Feb; 9(2): 203-7 (2004)

Schumacher J, Kluck N, Herold C, Cichon S, Nöthen MM, Jamra RA: Assoziationsstudie der GRIA1 und CLINT1 (Epsin 4) Gene in einer deutschen Schizophrenie Probe. *Psychiatrische Genetik*, 11 (2010)

Schwab SG, Eckstein GN, Hallmayer J: Evidence suggestive of a locus on chromosome 5q31 contributing to susceptibility for schizophrenia in German and Israeli families by multipoint affected sib-pair linkage analysis. *Mol Psychiatry* 2:156-160 (1997)

Ripke S et al.: Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature* 2014 July. (2014)

Schwab SG, Kusumawardhani A, Nan Dai, WenWen Qin, Wildenauer MDB, Antoni R, et al.: Association of rs1344706 in the ZNF804A gene with schizophrenia in a case/control sample from Indonesia. *Schizophrenia Research*, 147/1, S.46-52, Juni 2013

Shannon HE, Sawyer BD: Glutamate receptors of the N-methyl-D-aspartate subtype in the myenteric plexus of the guinea pig ileum. *J. Pharmacol. Exp Ther.* 251, 2, 518-523 (1989)

Sherrington R, Brynjolfsson J, Petursson H, Potter M, Dudleston K, Barraclough B, Wasmuth J, Dobbs M, Gurlin H: Localization of a susceptibility locus for schizophrenia on chromosome 5. *Nature*, 336 (6195): S. 164 – 167 (1988)

- Shi S, Hayashi Y, Esteban JA, Malinow R: Subunit-specific rules governing AMPA receptor trafficking to synapses in hippocampal pyramidal neurons. *Cell* 105(3):331-343, (2001)
- Shifman S, Bronstein M, Sternfeld M, Pisante-Shalom A, Lev-Lehmann E, Weizman A, Reznik J, Spivak B, Grisarie N, Krap J, Schiffer R, Kotler M, Strous RD, Knobler HY, Shinar E, Zak NB, Darvasi A: A highly significant association between a COMT haplotype and schizophrenia. *Am. J. Hum. Genet.* 71 (6) : S. 1296 – 1302 (2002)
- Silbernagl S, Lang F: Taschenatlas der Pathophysiologie. Thieme Verlag, 4.Auflage (2013)
- Slagter H, Davidson RJ, Tomer R: Eye -blink rate predicts individual differences in pseudoneglect, *Neuropsychologia* 48, 1265-1268 (2010)
- Sommer B, Keinänen K, Verdoorn TA, Wisden W, Burnashev N, Herb A, Kohler M, Tagagi T, Sakmann B, Seeburg PH: Flip and Flop: A cell-specific functional switch in glutamate-operated channels of the CNS. *Science* 249(4976): 1580-1585 (1990)
- Soranus v. E.: Mediziner aus des Altertums, [in: Peters, U. H.: Psychiatrie und medizinische Psychologie München, Wien, Baltimore: Urban & Schwarzenberg, 2. Auflage (1977)
- Spitzer M: Was ist Wahn? Springer, Berlin (1989)
- Starr B: One possible reason why schizophrenia is so common; Genetics; Institut für Genetic Stanford, School of Medicine, (Sept.15. 2006)
- 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. *Mol Psychiatry* 2: 148-55(1997)
- Straub RE, Mac Lean CJ, Martin RB, Ma Y, Myakishev MV: A potential vulnerability locus for schizophrenia. *Am J Hum Genet* 67:1201-1207 (1995)
- Straub RE, Jiang Y, MacLean CJ, Ma Y, Webb BT, Mayakishev MV, Harris-Kerr C, Wormley B, Sadek H, Kadami B et al.: Genetic variation in the 6p 22.3 gene DTNBP1, the human ortholog of the mouse dysbinding gene, is associated with schizophrenia. *Am. J. Hum. Genet.* 71 : S. 337 – 348(2002)

Stryer L: Biochemistry, LY, W.H.Freeman

Stryer DB, Tunis SR, Clancy CM: Practical clinical trials: Increasing the value of clinical research for decision making in clinical and health. Journal of the American Association, 1624-1632, (2003)

Soderling TR: CaM-kinases: modulators of synaptic plasticity. Curr Opin Neurobiol. 10, 3, 375-80 (2000).

Sun HB, Shen J: Size -dependent positioning of human chromosomes in interphase nuclei; Biophys J 79 (1): 184-90 (2000)

Sweeney JA: Störungen der Augenfolgebewegungen und Schizophrenie. Forschungsprojekt an der Universität of Illinois at Chicago/ USA in Zusammenarbeit mit der Universität Lübeck (2010)

Thomson PA, Christoforou A, Morris SW, Adie E, Pickard BS, Porteous DJ, Muir WJ, Blackwood DH, Evans KL: Assoziation of neuregulin1 with schizophrenia and bipolar disorder in second cohort from the Scottish population. Mol Psychiatry 2007 Jan; 12(1):94-104 (2007)

Torrey EF, Bowler AE, Rawlings R, Terrazas A: Seasonality of schizophrenia and stillbirth. Oxford Journals, Schizophrenia Bulletin, Volume 19, Issue 3, Pp.557-562 (2002)

Traynelis SF, Wollmuth LP, Dingledine R: Glutamate receptor ion channels. Structure, regulation and function, Pharmacological Reviews 62(3): 405-496, (2010)

Trepel M: Neuroanatomie, Struktur und Funktion. ELSEVIER Urban Fischer Verlag, 4. Auflage (2008)

Tsai G, Coyle J: Glutamatergic mechanisms in schizophrenia. Annual Review of Pharmacology and Toxicology, Vol.42: 165-179 (2002)

Tsuang MT: Genes, environment and schizophrenia, The British Journal of Psychiatry 178:s18-s24 (2001)

Tsuang MT: Schizophrenia genes and enviroment. Biol. Psychiatry, 47 (3) (2000)

Tsuang MT, Stone WS, Faraone SV: Genes, enviroment and schizophrenia. Br. J. Psychiatry Suppl., 40: S. 18 – 24 (2001)

- Turetsky Bl, Hahn CG, Moberg PJ, Borgmann- Winter K: Scents and nonsense: Olfactory dysfunction in schizophrenia. Schizophr Bull Oxford (2009)
- Urban P: Erkrankungen des Hirnstamms, Schattauer Verlag (2008)
- Valerius G: Untersuchungen zur fronto-temporalen Dysfunktion bei Schizophrenie: Befunde eines multimethodalen Ansatzes, Freiburg (2004)
- van Os J, Marcelis M, Sham P, Jones P, Gilvarry K, Murray R.: Psychopathological syndromes and familial morbid risk of psychosis. Br. J. Psychiatry, 170: S. 241 – 246 (1997)
- Vawter MP, Free WJ, Kleinmann JE: Neuropathology of bipolar disorder. Biol Psychiatry, 48: 486-504 (2000)
- Vink M, Boomsma DI: Gene finding strategies. Biol. Psychol. 61: 53-71, 2002
- Vink M, Ramsey NR, Raemaekers M, Kahn RS: Striatal dysfunction in schizophrenia and unaffected relatives, J Cogn Neurosci 14 (8): 1184-1199 (2006)
- Vossel S, Eschenbeck P, Weiss PH, Weidner R, Saliger J, Karbe H, Fink GR: Visual extinction in relation to visuospatial neglect after right-hemispheric stroke: quantitative assessment and statistical lesion-symptom mapping. Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry (2011)
- Wakabayashi K, Gonzalez-Albo M C, Grosskreutz J, Jane D E, Roche K W: GRIA1-glutamate receptor, ionotropic, AMPA 1 Homo sapiens , wikigenes, evolutionary (2000)
- Walters JT, Corvin A, Owen MJ, Williams H, Dragovic M et al.: Psychosis susceptibility gene ZNF804A and cognitive performance in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry, 2010 Jul; 67 (7): 692-700 (2010)
- Watson PE, Mc Donald BW: Seasonal variation of nutrient intake in pregnancy: effects on infant measures and possible influence on disease related to season of birth. European journal of clinical nutrition (2007)
- Weaver CD, Gundersen V, Verdoorn TA: A high affinity glutamate/aspartate transport system in pancreatic islets of Langerhans modulates glucose-stimulated insulin secretion. J Biol Chem, 273, 3, 1647-1653 (1998)

- Weaver CD, Yao TL, Powers AC, Verdoorn TA: Differential expression of glutamate receptor subtypes in rat pancreatic islets. *J Biol Chem*, 271, 22, 12977-12984 (1996)
- Wedenoja J: Molecular genetics of schizophrenia and related intermediate phenotypes in a founder population. Dissertation, Helsinki (2010)
- Wehrli W, Loosli-Hermes J: Enzyklopädie elektrophysiologischer Untersuchungen, Urban Fischer Verlag (2003)
- Weinberger DR, Berman KF, Zec RF: Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. Regional cerebral blood flow evidence. *Arch Gen Psychiatry* 1986 Feb 43 (2) 114-124
- Weinberger DR, Lawrie SM, Johnstone EC: Schizophrenia: From neuroimaging to neuroscience, Oxford University Press, 204 p. (2004)
- Weinberger DR: Pathology, Phenomenology and Dopamine, Dopaminhypothese in schizophrenia, Oxford University, (1987)
- WHO: The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva: WHO (2001)
- Wiesner-Pommer A: Einfluss genetischer Polymorphismen im DISC1 Gen auf kognitive Phänotypen. Dissertation, LMU München (2009)
- William NM, Bowen T, Spurlock G, Norton N, Williams HJ, Hoogendoorn B, Owen MJ, O'Donovan MC: Determination of the genomic structure and mutation screening in schizophrenic individuals for five subunits of the N-methyl-D-aspartate-glutamate receptor. *Mol. Psychiatry.*, 7: S. 508 – 514 (2002)
- Williams N et al.: Replication of schizophrenia susceptibility loci. *Am. J. Med. Genet.*, 112 B: S. 16 – 17 (2003)
- Williams NM, Preece A, Morris DW, Spurlock G, Bray NJ, Stephens M, Norton N, Williams H, Clement M, Dwyer S, Curran S, Wilkinson J: Identification in 2 independent samples of a novel schizophrenia risk haplotype of the dystrobrevin binding protein gene (DTNBP1). *Arch. Gen. Psychiatry*, 61 : S. 336 – 344 (2004)
- Wing JK: Innovations in social psychiatry. *Psychol. Med.*, 10 : S. 219 – 230 (1980)



- Winkler D, Pjrek E, Kasper S: Gen-Umwelt-Interaktionen und Gen-Umwelt-Korrelationen bei psychiatrischen Erkrankungen. Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie. 11(1), 58-62, (2010)
- Wittchen HU, Saß H, Zaudig M: Handbuch der Differentialdiagnosen, DSM-IV, Hogrefe-Verlag, (1999)
- Woltersdorf KKH: Alexithymie und emotionale Intelligenz bei Schizophrenie, Dissertation , Universität Münster, (2007)
- Wright IC, Rabe-Hesketh S, Woodruff PW, David AS, Murray RM, Bullmore ET: Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. Am. J. Psychiatry, 157 (1) S. 16 – 20 (2000)
- Yang CCH, Kuo TBJ, Lai IC, Shieh KR: Transcranial magnetic stimulation for auditory hallucination (2010)
- Yang et al.: Common SNPs explain a large proportion of the heritability for human height. Nature Genetics vol.42, pp. 565-9 (2010)
- Yarrow MR, Schwartz CG et al.: The psychological meaning of mental illness in the family. J. Soc. Issues, 11: S. 12 – 24 (1955)
- Yolken R: Viruses and schizophrenia: a focus on herpes simplex virus. Herpes Supp., 11 S. 83A - 88A (2004)
- Yuan X, Eisen AM, McBain CJ, Gallo V: A role for glutamate and its receptors in the regulation of oligodendrocyte development in cerebellar tissue slices. Development 125, 15, 2901-14 (1998).
- Yücel M, Bora E, Lubman DI, Solowij N, Brewer WJ, Cotton SM, Conus P, Takagi MJ, Fornito A, Wood SJ, McGorry PD, Pantelis C: The Impact of Cannabis Use on Cognitive Functioning in Patients With Schizophrenia: A Meta-analysis of Existing Findings and New Data in a First-Episode Sample. Oxford Journals, Schizophrenia Bulletin, 10.1093/SBQ 079, (25.07.2010)
- Zipp HP: Die Bedeutung von Neuregulin 1 in der Schizophrenie. Abstract. Aus der Klinik und Poliklinik Psychiatrie und Psychotherapie der LMU München (2005)

## Danksagung

Ich möchte mich bei Herrn Prof. Dr. P. Falkai sowie dem ehemaligen Leiter der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwig-Maximilians-Universität München, Herrn Prof. Dr. Möller bedanken, dass ich diese Promotionsarbeit in der von Ihm geleiteten Psychiatrischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München durchführen durfte.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Rujescu und Frau PD Dr. rer. hum. biol. Giegling für die Möglichkeit zur Durchführung der vorliegenden Arbeit. Dabei bedanke ich mich besonders für die stets geduldige und freundliche Unterstützung, die mir zu jedem Zeitpunkt als sehr hilfsbereite und kompetente Ansprechpartner mit konstruktiver Betreuung stets zur Seite standen.

Eine ganz besondere Danksagung möchte ich Herrn Dr.-Ing. Thomas Eggert als meinen ersten Ansprechpartner für die praktische Arbeit und der Auswertung der Sakkaden aussprechen. Er hat mich sehr freundlich beim praktischen Arbeiten unterstützt und lieferte mir viele neue Anregungen.

Außerdem danke ich Frau PD Dr. rer. hum. biol. Giegling und Frau Dr. rer. hum. biol. Hartmann bei der Unterstützung der statistischen Endauswertung und deren zahlreichen Vorschläge und sehr hilfreichen Tipps und welche mich fürsorglich bei allen Fragen unterstützt haben.

Ein herzlicher Dank geht an alle Probanden, die sich als Teilnehmer der Studie zur Verfügung stellten.

Vor allem möchte ich meiner Familie und allen Freunden danken, dass sie mich uneingeschränkt unterstützten und mir immer viel zusätzliche Motivation gaben.

---

## **Eidesstattliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich an Eides statt,  
dass ich die vorliegende Arbeit mit dem Thema:

Einfluss genetischer Polymorphismen im GRIA 1-Gen auf  
antizipatorische Sakkaden in der Schizophrenie

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen worden sind, als solche erkenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre desweiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Ort, Datum

Unterschrift