

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin
Campus Mitte

DISSERTATION

**Veränderungen des Glutamatgehalts zerebraler Strukturen bei
Schizophrenie**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Jonas Kohler

aus Ravensburg

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. J. Gallinat
2. Prof. Dr. med. U. Hegerl
3. Prof. Dr. med. M. Bajbouj

Datum der Promotion: 20.11.2009

Meinen Eltern
gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

I. EINLEITUNG	6
I.1. SCHIZOPHRENIE	6
I.1.1. Symptomatik und klinischer Verlauf	6
I.1.2. Ätiologie und Pathophysiologie	7
I.2. GLUTAMAT	9
I.2.1. Physiologie, Rezeptoren	9
I.3. GLUTAMAT UND SCHIZOPHRENIE	11
I.3.1. Historie und NMDA-Antagonisten	11
I.3.2. Tiermodelle	11
I.3.3. Postmortem-Befunde	13
I.3.4. Kandidatengene in Verbindung mit dem Glutamatsystem	13
I.3.5. Glutamat, Hirnentwicklung und Neurotoxizität	14
I.3.6. Glutamaterge Substanzen in der Therapie der Schizophrenie	16
I.3.7. Dopamin-Glutamat-Interaktionen	17
I.3.8. Magnetresonanzspektroskopische Untersuchungen	19
I.4. NEUROKOGNITION	21
I.5. ABGELEITETE FRAGESTELLUNGEN DER UNTERSUCHUNG	24
II. MATERIAL UND METHODEN	25
II.1. PATIENTEN- UND KONTROLLGRUPPE	25
II.1.1. Probandenrekrutierung	25
II.1.2. Beschreibung der untersuchten Stichprobe	25
II.2. MAGNETRESONANZSPEKTROSKOPIE	28
II.2.1. Allgemeine Grundlagen	28
II.2.2. Angewandte Methoden	32
II.3. KOGNITIVE TESTS	36
II.4. STATISTIK	38
III. ERGEBNISSE	39
III.1. GLUTAMATKONZENTRATIONEN IM GRUPPENVERGLEICH	39
III.1.1. Überprüfung auf Normalverteilung und Varianzenhomogenität	39
III.1.2. Anteriore Zingulum	40
III.1.3. Linker Hippokampus	41
III.1.4. Posteriores Zingulum	41

III.1.2. Vergleich zwischen „akut Erkrankten“ und „chronisch Erkrankten“	42
III.2. KORRELATIONEN ZU KLINISCHEN PARAMETERN	44
III.2.1. PANSS	44
III.2.2. Erkrankungsdauer	44
III.2.3. Kumulative Behandlungsdauer	44
III.3. KORRELATIONEN ZU NEUROKOGNITIVEN WERTEN.....	46
III.3.1. VLMT	46
III.3.2. Stroop.....	46
III.3.3. WCST	46
<u>IV. DISKUSSION DER ERGEBNISSE</u>	<u>49</u>
IV.1. GLUTAMATKONZENTRATIONEN IM GRUPPENVERGLEICH	49
IV.1.1. Glutamat im Voxel des ACC	49
IV.1.2. Glutamat im Voxel des linken Hippokampus	52
IV.1.3. Glutamat im Voxel des PC	54
IV.2. KORRELATIONEN ZU KLINISCHEN UND NEUROKOGNITIVEN WERTEN	55
IV.2.1. Klinische Parameter	55
IV.2.2. Neurokognitive Werte	56
IV.3. AUSBLICK	58
<u>V. ZUSAMMENFASSUNG</u>	<u>60</u>
<u>VI. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</u>	<u>62</u>
<u>VII. LITERATURVERZEICHNIS</u>	<u>63</u>
<u>VIII. ANHANG</u>	<u>78</u>
VIII.1. ERKLÄRUNG AN EIDES STATT.....	78
VIII.2. DANKSAGUNG	79
VIII.3. LEBENSLAUF.....	80

I. EINLEITUNG

I.1. SCHIZOPHRENIE

Die Schizophrenie ist eine psychiatrische Erkrankung, die oftmals einen schweren und chronischen Verlauf nimmt. Schizophrene Störungen betreffen etwa 1 % der Weltbevölkerung und gehören zu den häufigsten Ursachen für Invalidität (Lopez und Murray, 1998). Die Prävalenz ist dabei in allen ethnischen Gruppen, sozio-ökonomischen Schichten, Nationalitäten und Regionen ähnlich. Aufgrund ihrer Häufigkeit und ihres Verlaufes kommt der Erkrankung eine große sozio-ökonomische Bedeutung zu.

(Übersicht siehe Hirsch und Weinberger, 2003; Mueser und McGurk, 2004)

I.1.1. Symptomatik und klinischer Verlauf

Die Schizophrenie ist ein klinisches Syndrom, bei dem keines der unterschiedlichen Merkmale pathognomonisch für die Erkrankung ist (Carpenter und Buchanan, 1994). Hierzu gehören Störungen von Denken und Sprache (formal und inhaltlich), Störungen der Affektivität, Halluzinationen (vor allem verbal akustisch), Wahn, Ich-Störungen, katatone Symptome und kognitive Störungen (mnestische, exekutive sowie Aufmerksamkeitsstörungen).

Nach ICD-10 und DSM-IV werden die schizophrenen Störungen in klinische Untergruppen unterteilt, je nach vorherrschender Symptomatik, wobei kognitive Störungen hier keinen Einfluss haben: paranoide Schizophrenie, hebephrene Schizophrenie, katatone Schizophrenie, undifferenzierte Schizophrenie, postschizophrene Depression, schizophreses Residuum und Schizophrenia simplex.

Ein alternativer Weg ist es, die unterschiedlichen Krankheitszeichen in Symptom-Cluster zu unterteilen. Beim Positiv-Negativ-Konzept wird zwischen Positivsymptomen (psychische Phänomene wie Halluzinationen und Wahn, die beim Gesunden nicht vorkommen) und Negativsymptomen („Mangel“ an seelischen und sozialen Funktionen, häufig Affektverflachung, Anhedonie oder Apathie) unterschieden.

Beim „three-compartment model“ wird von drei Säulen der Psychopathologie ausgegangen (Liddle, 1987): Positivsymptomatik, Negativsymptomatik und Defizite der Neurokognition. Diese unterschiedlichen Domänen der Psychopathologie zeigen je nach Zeitpunkt einen speziellen Ausprägungsgrad. Positivsymptome wie Halluzinationen oder Wahnvorstellungen beginnen meist zwischen dem 17. und 30. Lebensjahr bei Männern bzw. dem 20. und 40.

Lebensjahr bei Frauen. Die meisten Patienten zeigen allerdings schon Monate oder Jahre vor dem vollen Ausprägungsgrad leichte Zeichen einer Psychose.

Symptome im kognitiven Bereich (Denkstörungen und gestörte Aufmerksamkeit) können bei zukünftigen Patienten zum Teil schon Jahre vor dem Ausbruch psychotischer Symptome, beobachtet werden (siehe Kapitel I.4.).

Der Beginn der Negativsymptomatik ist sehr variabel. Einzelne Negativsymptome können sich schon in der Kindheit manifestieren (Carpenter und Buchanan, 1994; Lambert, 2005).

Während Postivsymptome zumeist episodisch wiederkehren, verlaufen Negativsymptome und kognitive Störungen relativ stabil (Mueser und McGurk, 2004).

I.1.2. Ätiologie und Pathophysiologie

Die genaue Ätiologie der Schizophrenie ist noch unvollständig geklärt, wobei der Einfluss genetischer Faktoren auf die Störung eine der wenigen gesicherten Größen ist.

Zwillings-, Adoptiv- und Familienstudien konnten zeigen, dass die Heritabilität der Erkrankung bei 0,80 oder höher liegt (Cardno et al., 1999). Da die Konkordanzrate bei monozygoten Zwillingen 50 % nicht übersteigt, geht man davon aus, dass die Pathogenese ein Zusammenspiel von genetischen Faktoren und Umweltfaktoren darstellt (Jablensky, 2003). Die Assoziation zahlreicher solcher Risikofaktoren (z.B. Geburts- und Schwangerschaftskomplikationen, Infektionen der Mutter oder das Aufwachsen in Großstädten) mit der Erkrankung wurde untersucht, allerdings konnten zahlreiche der zunächst viel versprechenden Ergebnisse nicht repliziert werden. Schizophrene Patienten haben eine größere Wahrscheinlichkeit, einen oder mehrere dieser Faktoren in der prä- bzw. perinatalen Phase erlebt zu haben, allerdings entwickeln die meisten Individuen mit einem solchen Risikofaktor keine Schizophrenie. Das heißt, der prädiktive Wert eines solchen Ereignisses ist niedrig. (Übersicht siehe McGrath und Murray, 2003)

Die „neurodevelopmental theory“ geht von einer genetischen Veränderung aus, die durch Umweltfaktoren während der Ontogenese bzw. perinatal getriggert oder beeinflusst wird und zu einer gestörten Hirnentwicklung führt. Sobald dieser gestörte Entwicklungsverlauf eine kritische Grenze erreicht hat, kommt es Jahre später zum klinischen Syndrom (Lewis und Levitt, 2002).

Einige Autoren gehen von einem neurodegenerativen Prozess bzw. einer hypothetischen „progressive developmental disorder“ aus. Bei Letzterem könnte auch eine gestörte Synaptogenese („pruning“) eine Rolle spielen (vergleiche z.B. Lieberman, 1999).

Auf neurobiologischer Ebene findet bis heute die „Dopaminhypothese“ (Übersicht siehe Carlsson, 2003) in der Schizophrenie-Forschung die größte Beachtung.

Sie basiert auf der Beobachtung, dass klinische Dosen antipsychotischer Medikamente mit deren Potenz Dopamin D2-Rezeptoren zu blocken, korrelieren (Creese et al., 1976) und dass Dopamin (DA) anreichernde Stoffe psychotomimetische Effekte zeigen (Lieberman et al., 1987).

Die Beobachtung andauernder Negativsymptomatik und kognitiver Störungen sowie deren Resistenz gegenüber klassischen Neuroleptika, führte zur Neuformulierung der Dopaminhypothese (Davis et al., 1991): erhöhte dopaminerge Aktivität in meso-limbischen Neuronen führt zu Positivsymptomen und erniedrigte präfrontale Dopaminaktivität zur Negativsymptomatik bzw. kognitiven Symptomen.

Zahlreiche postmortem-Studien versuchten, eine Assoziation zwischen Schizophrenie und gestörtem Dopamin-Metabolismus herzustellen, wobei die meisten keine definitiven Aussagen zuließen. Die Entwicklung neuer bildgebender Methoden machte es möglich, Aspekte des dopaminergen Systems in-vivo am Patienten zu untersuchen. (Übersicht siehe Abi-Dargham, 2003)

Diese Studien zeigten relativ beständig, dass die Schizophrenie, zumindest während Erkrankungsexazerbation, mit einer erhöhten striatalen Dopaminaktivität einhergeht und dass diese verstärkte präsynaptische Aktivität mit dem Schweregrad von Positivsymptomen und dem therapeutischem Ansprechen assoziiert ist.

Bildgebende Studien der kortikalen Dopamin-Funktion sind weniger zahlreich und führten zu weniger beständigen Ergebnissen.

Auch wenn bildgebende Studien die Annahme bestärken, dass die schizophrene Positivsymptomatik durch subkortikale Dopaminaktivität vermittelt wird, scheint eine einfache Beziehung zwischen der Stärke der Dopamin-Transmission am D2-Rezeptor und dem Schweregrad der Positivsymptomatik zu einfach zu sein.

Darüber hinaus spricht gegen eine solch einfache Beziehung die Verzögerung zwischen D2-Rezeptorblockade und antipsychotischer Wirkung und die Resistenz von Positivsymptomen gegenüber Antipsychotika in etwa 25% der schizophrenen Patienten (Laruelle, 2003a).

Derlei Schwierigkeiten in der Bestätigung der Dopaminhypothese, beobachtete Interaktionen zwischen Dopamin und anderen Neurotransmitter-Systemen und die Wirkung atypischer Neuroleptika auf diese führten zur Entwicklung alternativer neurobiologischer Hypothesen der Schizophrenie (Carpenter und Buchanan, 1994; Krystal et al., 1999).

Die Hypothese, dass eine gestörte dopaminerge Aktivität und die Pathophysiologie der Schizophrenie mit einer Dysregulation im Glutamatsystem des Gehirns assoziiert werden kann, gewinnt zunehmend an Bedeutung. Befunde aus klinischen, tierexperimentellen und postmortem-Studien, sowie genetische Untersuchungen und nicht zuletzt bildgebende Verfahren wie die Magnetresonanztomographie unterstützen die Rolle von Glutamat in der Pathophysiologie der Schizophrenie und sollen im Folgenden wiedergegeben werden.

I.2. GLUTAMAT

I.2.1. Physiologie, Rezeptoren

Glutamat ist eine Aminosäure, die vorwiegend der Proteinbiosynthese dient. Darüber hinaus funktioniert Glutamat als der primäre exzitatorische Neurotransmitter des ZNS.

Freigesetztes Glutamat wird von Astrozyten aufgenommen und zu Glutamin umgewandelt. Dies wird zum präsynaptischen Neuron zurücktransportiert und zu Glutamat rekonvertiert.

Glutamatrezeptoren sind an Neuroplastizität, Lernen und Gedächtnis, der Formation neuronaler Netzwerke während der Entwicklung, aber auch Neurotoxizität beteiligt (Ozawa et al., 1998; Nakanishi, 1992; Konradi und Heckers, 2003).

Pharmakologisch, elektrophysiologisch und biochemisch können Glutamatrezeptoren in zwei Hauptgruppen unterteilt werden: ionotrope Rezeptoren, welche einen integralen Kation-spezifischen Ionenkanal enthalten, sowie metabotrope, an G-Proteine gekoppelte, Rezeptoren (Nakanishi, 1992).

Die ionotropen Glutamatrezeptoren (iGluR) werden nach ihren unterschiedlichen Liganden in NMDA-(N-methyl-D-Aspartat), AMPA-(alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-Isoxazolpropionat) und Kainatrezeptoren eingeteilt.

Molekulares Klonen und Expressions-Studien zeigten, dass die Vielfalt der iGluRs weitaus größer ist, als in elektrophysiologischen und pharmakologischen Studien angenommen. Hinzu kommen unterschiedliche Varianten durch alternatives Splicen und „RNA editing“ (Ozawa et al., 1998).

NMDA-Rezeptoren (NMDAR) sind die komplexesten der ionotropen Rezeptoren. Sie sind heteromer und setzen sich aus drei Subtypen (NR1, NR2, NR3) zusammen (Javitt, 2004). Der integrale Kanal ist hoch permeabel für Ca^{2+} , Na^{+} und K^{+} und es gibt zahlreiche selektive Agonisten und Antagonisten, welche die Funktion des Rezeptors beeinflussen können. Hierzu gehört die Modulation durch Glycin, eine spannungsabhängige Blockade durch Mg^{2+} , Polyamin-

Aktivierung und Zn^{2+} -Hemmung (Nakanishi, 1992). Durch positive Modulation an der Glycin-Bindungsstelle wurde in einigen Studien versucht, eine Verbesserung der schizophrenen Symptomatik hervorzurufen (siehe Kapitel I.3.6.).

Der NMDAR ist durch drei charakteristische Eigenschaften gekennzeichnet: Blockade durch Mg^{2+} im Ruhepotenzial und Ionenströme bei Depolarisation. Bei Aktivierung des Rezeptors kommt es zum Einstrom von Ca^{2+} und die NMDA-Rezeptor vermittelte Neurotransmission geschieht langsam und hält für längere Zeit an. Diese Eigenschaften haben zur Folge, dass der NMDAR eine wichtige Rolle bei synaptischer Plastizität in Form von LTP („long-term potentiation“) und LTD („long-term depression“) spielt (Ozawa et al., 1998).

Die NMDAR-Untereinheiten sind im Gehirn unterschiedlich verteilt. NR2A und -2B-mRNA überwiegt im Vorderhirn und NR2C im Kleinhirn. Es gibt ebenfalls Unterschiede in der Expression der Untereinheiten im Verlauf der Hirnentwicklung. NR2B-haltige Rezeptoren nehmen mit zunehmender synaptischer Erfahrung ab, wohingegen NR2A zunehmen (Ozawa et al., 1998; Javitt, 2004).

AMPA-Rezeptoren sind Tetramere aus den Untereinheiten GluR1-4. Nach Ligandenbindung kommt es zum Einstrom von Na^+ und K^+ und darauf folgender Depolarisation. Die Ca^{2+} -Permeabilität hängt von der GluR2-Einheit ab. Rezeptoren mit dieser Untereinheit sind wenig permeabel für Ca^{2+} .

Kainatrezeptoren setzen sich aus den Untereinheiten GluR5-7 und KA1-2 zusammen.

Sowohl AMPA- als auch Kainatrezeptoren benötigen im Gegensatz zu NMDA-Rezeptoren lediglich Glutamat zur Aktivierung. Sie sind hauptverantwortlich für schnelle exzitatorische postsynaptische Potenziale (Konradi und Heckers, 2003; Ozawa et al., 1998).

Metabotrope Glutamatrezeptoren, welche präsynaptisch, postsynaptisch und auf Gliazellen vorkommen, können in drei Gruppen unterteilt werden: Gruppe I Rezeptoren (mGlu1, mGlu5) aktivieren die Phospholipase C, wohingegen Gruppe II (mGlu2, mGlu3) und Gruppe III (mGlu4, mGlu6, mGlu7) Rezeptoren die Aktivität der Adenylatzyklase hemmen. Die metabotropen Glutamatrezeptoren haben daher im Gegensatz zu den ionotropen, die eine schnelle exzitatorische Erregungsübertragung bewirken, eher eine modulatorische Funktion im Sinne einer Feinabstimmung der synaptischen Wirksamkeit und Modulation der Freisetzung von Glutamat (Spooren et al., 2003).

Die unterschiedlichen Rezeptoren für Glutamat spielen insbesondere bei der Identifizierung möglicher Kandidatengene der Schizophrenie (siehe Abschnitt „Kandidatengene in Verbindung mit dem Glutamatsystem“) und der therapeutischen Modulation der Rezeptoren durch

glutamaterge Substanzen (siehe Abschnitt „Glutamaterge Substanzen in der Therapie der Schizophrenie“) eine Rolle.

I.3. GLUTAMAT UND SCHIZOPHRENIE

I.3.1. Historie und NMDA-Antagonisten

Die Schizophrenie wurde erstmals nach Befunden erhöhter zerebrospinaler Glutamatkonzentration bei Schizophrenen durch Kim et al. (1980) mit einer Dysregulation im Glutamatsystem in Verbindung gebracht.

Schon in den 60er Jahren wurde beobachtet, dass das Anästhetikum PCP (Phenzyklidin, „angel dust“) schizophrenieähnliche Symptome auslösen kann (Luby et al., 1962), ohne jedoch die genaue neurochemische Wirkung des Medikaments zu kennen. Erst etwa 20 Jahre später ging man davon aus, dass die „PCP-Psychose“ durch NMDA-Blockade ausgelöst wurde (Lodge et al., 1982). In subanästhetischen Dosen bindet PCP an eine Stelle innerhalb des NMDA-Ionenkanals, verhindert somit den Einstrom von Kationen und wirkt dementsprechend als nonkompetitiver Antagonist (Javitt und Zukin., 1991). Zahlreiche Studien konnten in der Folgezeit zeigen, dass PCP und andere nonkompetitive Antagonisten wie Ketamin sowohl positive als auch negative und kognitive Symptome beim Gesunden (Javitt und Zukin 1991, Lahti et al., 2001, Malhotra et al. 1996) hervorrufen können und zur Exazerbation von Positiv- (Lahti et al., 2001; Lahti et al. 1995) und Negativsymptomatik bei Schizophrenen führen (Malhotra et al. 1997).

Die psychotischen Symptome schizophrener Patienten bei NMDA-Blockade zeigten dabei Ähnlichkeit zu Symptomen früherer Episoden in ihrer Krankengeschichte (Lahti et al., 2001; Lahti et al. 1995; Malhotra et al. 1997). Im Gegensatz zu Amphetamin verursachten PCP und Ketamin psychotische Symptome nicht nur bei akut exazerbierten, sondern auch bei chronischen Patienten (Javitt und Zukin, 1991; Lahti et al. 2001).

Insgesamt wird davon ausgegangen, dass PCP und Ketamin und eine damit hervorgerufene Dysfunktion des Glutamatsystems schizophrenieähnliche Symptome weitaus besser simulieren können, als dies mit dopaminergen Substanzen, wie Amphetamin, serotonergen oder GABAergen Substanzen, der Fall ist (Newcomer und Krystal, 2001).

I.3.2. Tiermodelle

In Tierversuchen lösen PCP, Ketamin und andere NMDA-Antagonisten wie MK801 ein komplexes Verhaltensprofil aus, welches mit der Wirkung dieser Substanzen auf Menschen verglichen wird. Im Einzelnen kommt es zu gestörten kognitiven Funktionen (wie

beeinträchtigtem Arbeitsgedächtnis), verändertem Sozialverhalten, Hyperaktivität, Stereotypien und Defiziten des „sensory gating“ (Übersicht siehe Moghaddam und Jackson, 2003).

Moghaddam et al. (1997) beobachteten einen Anstieg glutamaterger und dopaminerger Freisetzung im Präfrontalkortex (PFC) nach akuter Ketamin-Administration in Ratten. Es konnte gezeigt werden, dass die durch Ketamin verstärkte Dopaminfreisetzung mit schlechterer Leistung in einem für den PFC sensitiven Gedächtnistest assoziiert war. Die Effekte konnten durch Gabe von AMPA/Kainat-Rezeptorantagonisten blockiert werden. Dies wurde als gestörte Dopaminaktivität und kognitive Störung in Folge einer erhöhten Glutamatfreisetzung und Aktivierung von non-NMDA-Rezeptoren nach NMDA-Blockade interpretiert.

In einer weiteren Studie von Moghaddam und Adams (1998) wurde Ratten ein Agonist der metabotropen Glutamatrezeptoren mGluR2/3 vor PCP-Gabe verabreicht. Dies sollte zu verminderter Glutamatfreisetzung führen. Tatsächlich konnten die Effekte von PCP auf Störungen des Arbeitsgedächtnisses, Stereotypien, Lokomotion und kortikalen Glutamat-Efflux verhindert werden. Die verstärkte Dopaminfreisetzung nach PCP wurde nicht reduziert.

Zusammengefasst legen diese zwei Studien also verstärkte kortikale Glutamataktivität an non-NMDA-Rezeptoren nach NMDA-Blockade als Ursache für die Effekte auf das Verhalten der Tiere nahe und lassen sich so mit dem NRH-Modell („NMDA receptor hypofunction“, Olney und Farber, 1995; siehe Kapitel I.3.5) der Schizophrenie verbinden.

Jentsch und Roth (1999) gehen wiederum davon aus, dass längerfristige NMDA-Blockade im Gegensatz zu akuter Gabe im Tiermodell die kognitiven Defizite Schizophrener besser simulieren kann. „Long-term PCP“ könnte insbesondere ein Modell für die schizophrene Dysfunktion des frontalen Kortex sein. Während es in den oben zitierten Studien von Moghaddam et al. (1997, 1998) nach akuter NMDA-Blockade zu verstärkter präfrontaler dopaminerger Neurotransmission kommt, beobachteten Jentsch et al. (1997) eine Reduktion des Dopamin-Turnovers nach „long-term PCP“, was dem postulierten dopaminergen Defizit im Präfrontalkortex bei Schizophrenie entsprechen könnte.

Tierstudien mit transgenen Veränderungen innerhalb des Glutamatsystems NR1 (Mohn et al., 1999), NR2 (Miyamoto et al., 2001), die Glycin-Bindungsstelle (Ballard et al., 2002) oder den GluR1-AMPA-Rezeptor (Wiedholz et al., 2007) betreffend, zeigten hyperaktives Verhalten, Stereotypien und Defizite in sozialen und sexuellen Kontakten, also Verhaltensweisen, wie sie aus den pharmakologischen Tiermodellen der Schizophrenie bekannt sind.

Pharmakologische und genetische Tiermodelle schizophrener Störungen, welche auf einer Dysfunktion im Glutamatsystem beruhen, führten zu viel versprechenden Ergebnissen. Einschränkend sollte aber erwähnt werden, dass kein Tiermodell ein genaues Abbild der Erkrankung sein kann und dass lediglich einzelne Aspekte der Schizophrenie, wie zum Beispiel kognitive Dysfunktion, in Tiermodellen widergespiegelt werden können (Jentsch und Roth, 1999).

I.3.3. Postmortem-Befunde

Eine Vielzahl von postmortem-Untersuchungen der Expression von Glutamatrezeptoren in Gehirnen schizophrener Patienten wurde unternommen. Veränderungen der zerebralen Dichte und Struktur dieser Rezeptoren gelten als Hinweis für eine gestörte glutamaterge Neurotransmission.

Zu den beständigsten Befunden gehören eine verminderte Expression von AMPA- und Kainatrezeptoren im Hippokampus und eine erhöhte Anzahl von NMDA-Rezeptoren im Putamen und Kortex (Übersicht siehe Meador-Woodruff und Healy, 2000). Der Anstieg der NMDAR-Levels könnte Folge einer verminderten NMDA-Funktion sein, während AMPA-Rezeptoren aufgrund einer sekundären Erhöhung glutamaterger Neurotransmission reduziert sein könnten (Konradi und Heckers, 2003). Die Expression metabotroper Glutamatrezeptoren bei Schizophrenie wurde bisher wenig untersucht. In einigen Studien zeigte sie sich unverändert (z.B. Ohnuma et al. 2000), wohingegen Gupta et al. (2005) eine verstärkte Expression von mGluR1a und mGluR2/3 im PFC nachwies. Dies könnte für eine erhöhte Aktivität metabotroper Rezeptoren in bestimmten Bereichen des Gehirns bei Schizophrenie sprechen (Gupta et al., 2005).

I.3.4. Kandidatengene in Verbindung mit dem Glutamatsystem

Zahlreiche Gene wurden in den letzten Jahren mit der Schizophrenie assoziiert, wobei viele dieser Gene Einfluss auf synaptische Plastizität und die Entwicklung und Stabilisierung kortikaler Mikrokreisläufe haben. NMDA-Rezeptor vermittelte Neurotransmission könnte besonders betroffen sein (Übersicht siehe Harrison und Weinberger, 2005).

Stefanson et al. (2002) beschreiben nach Kopplungsanalyse, Assoziationsstudie und Tiermodell Neuregulin 1 (NRG1) als mögliches Vulnerabilitätsgen der Schizophrenie. Neuregulin 1 ist in präsynaptischen Glutamatvesikeln enthalten und wirkt via ErbB-Rezeptoren und Expressionsregulation auf NMDA-Rezeptoren. Es spielt eine Rolle bei der Hirnentwicklung und

synaptischer Plastizität. Neuregulin-hypomorphe Mäuse zeigten ähnliches Verhalten, wie aus pharmakologischen Tiermodellen der Schizophrenie bekannt.

Eine Variation des Gens Dysbindin (DTNBP1) wurde ebenfalls mit Schizophrenie und den kognitiven Aspekten der Erkrankung assoziiert (Straub et al., 2002). Dysbindin ist durch den DPC („dystrophin associated protein complex“) an der postsynaptischen Dichte, und damit auch an NMDAR-Aktivität, beteiligt, kommt aber auch präsynaptisch vor. Die Expression von Dysbindin zeigte sich bei Schizophrenie vermindert (Weickert et al., 2004).

RGS4 ist ein inhibitorischer Regulator G-Protein gekoppelter Rezeptoren, inklusive der metabotropen Glutamatrezeptoren. Chowdari et al. (2002) assoziierten das Gen mit Schizophrenie.

Egan et al. (2004) zeigten, dass eine genetische Variation des metabotropen Glutamatrezeptors mGluR3 (bzw. GRM3) Einfluss auf Kognition, präfrontales Glutamat und das Risiko einer schizophrenen Erkrankung hat. Allerdings konnten einige Autoren keine Assoziation (z.B. Tochigi et al., 2006) finden und bis jetzt konnte keine veränderte Expression der GMR3-mRNA festgestellt werden (Harrison und Weinberger, 2005).

G72 ist ein weiteres Gen, welches mit Schizophrenie und über die Aktivierung der DAAO („D-amino acid oxidase“) mit dem Metabolismus von D-Serin und damit dem Glutamatsystem in Verbindung gebracht wurde (Chumakov et al., 2002).

Darüber hinaus wurden Gene, welche Glutamat-Transporter (z.B. SLC1A6; Deng et al., 2007) und NMDA-Untereinheiten (GRIN2B; Li und He, 2007) kodieren, als mögliche Risikogene der Schizophrenie beschrieben.

Insgesamt führte die Assoziation von Genen, welche das glutamaterge System regulieren, mit der Schizophrenie zu viel versprechenden Ergebnissen, auch wenn einige Befunde nicht repliziert werden konnten. Dies unterstützt die Theorie einer glutamatergen Dysfunktion in der Pathophysiologie der Erkrankung.

I.3.5. Glutamat, Hirnentwicklung und Neurotoxizität

Das Glutamatsystem spielt eine entscheidende Rolle in der Hirnentwicklung. Sowohl die Formation einer ausreichenden Anzahl von Synapsen als auch deren Stabilisierung hängt von funktionierender glutamaterger Neurotransmission ab. Bei zu wenig Glutamat oder verminderter Aktivität von NMDA-Rezeptoren in der frühen Hirnentwicklung kommt es zu einer verminderten Anzahl von Synapsen. Dies könnte entscheidende Konsequenzen im Aufbau

funktionierender neuronaler Verbindungen und synaptischer Konnektivität haben (Übersicht siehe Konradi und Heckers, 2003).

Tatsächlich konnten bei schizophrenen Patienten Abweichungen in der Zytoarchitektur gefunden werden. Hierzu zählt eine Verminderung der Dichte dendritischer Spines (Glantz und Lewis, 2000) und eine Reduktion des Neuropils (Selemon und Goldman-Rakic, 1999). Funktionelle Folge solcher neuroanatomischen Veränderungen könnte die Trennung kortikaler Verbindungen sein und die Schizophrenie als „disorder of developmentally reduced synaptic connectivity“ verstanden werden (McGlashan und Hoffmann, 2000). Danach sind zwei pathophysiologische Faktoren an der Störung beteiligt: ein Mangel an „baseline“-Konnektivität und eine Störung in der Elimination synaptischer Verbindungen („pruning“) in später Kindheit bzw. Adoleszenz. Ein hypoaktives Glutamatsystem während der frühen Hirnentwicklung wäre als Ursache für die Anomalie synaptischer Verbindungen durchaus denkbar (Konradi und Heckers, 2003).

Während eine physiologische Stimulation von Glutamatrezeptoren für die Nervenzellen von Vorteil ist, kann eine exzessive Stimulation die neuronale Lebensfähigkeit durch Behinderung struktureller und funktioneller Integrität gefährden. Dieser Prozess wird Exzitotoxizität genannt. Glutamat-Exzitotoxizität könnte eine mögliche Ursache von Apoptose (programmierter Zelltod) in Neuronen bei Schizophrenie sein, was zunehmend diskutiert wird (Glantz et al., 2006; Konradi und Heckers, 2003). Eine Dysregulation neuronaler Apoptose ließe sich mit der Theorie veränderter synaptischer Konnektivität, reduziertem Neuropil, verminderten synaptischen Markern und vor allem dem beobachteten progressiven Verlust grauer Substanz beim Ausbruch der Erkrankung verbinden (Glantz et al., 2006).

Dass NMDA-Unterfunktion zu verstärkter glutamaterger Neurotransmission, Exzitotoxizität und Neurodegeneration führen kann, ist als NRH- („NMDA receptor hypofunction“) Modell der Schizophrenie bekannt (Olney et al., 1999): Eine Blockade von NMDA-Rezeptoren bzw. eine hypothetische Unterfunktion des Rezeptors durch genetische und non-genetische Faktoren führt zu verminderter Aktivierung GABAerger Neurone und dadurch zu Disinhibition postsynaptischer Glutamatneurone, exzessiver Freisetzung von Glutamat und Neurotoxizität.

Ikonomidou und Mitarbeiter (1999) konnten zeigen, dass kurzzeitige NMDAR-Blockade zu apoptotischer Neurodegeneration im sich entwickelnden Rattenhirn führt. Wang und Johnson (2007) beobachteten einen Anstieg der Caspase-3-Aktivität im frontalen Kortex, Striatum und Hippokampus postnataler Ratten nach PCP-Medikation. Caspase-3-Aktivität spielt eine wichtige Rolle innerhalb der apoptotischen Kaskade. In einer Studie von Stefani und Moghaddam (2005) zeigten Ratten, welchen man postnatal MK801 (einen NMDA-Antagonisten) verabreicht hatte,

im Erwachsenenalter kognitive Störungen. Diese Störungen lagen in den Bereichen Verhaltensflexibilität und Arbeitsgedächtnis.

I.3.6. Glutamaterge Substanzen in der Therapie der Schizophrenie

Beruhend auf der Theorie einer Dysfunktion des Glutamatsystems bei schizophrenen Patienten wurden klinische Studien initiiert, welche den Effekt glutamaterger Substanzen untersuchten. Die meisten dieser Untersuchungen sind Versuche einer positiven Modulation des NMDA-Komplexes über die Glycin-Bindungsstelle (Übersicht siehe Tuominen et al., 2006).

D-Zykloserin ist ein partieller Agonist/Antagonist an der Glycin-Bindungsstelle. Tuominen et al. (2006) beschreiben D-Zykloserin als relativ ineffektiv in der Therapie der Schizophrenie und auch neuere Arbeiten sprechen gegen diese Substanz als therapeutische Option (Buchanan et al., 2007).

Glycin und D-Serin stellten sich in einigen Studien als effektiv in der Reduktion von Negativsymptomen heraus, wobei der Effekt bei Patienten mit konventioneller Neuroleptikamedikation am größten war (Tuominen et al., 2006). Außerdem beschreibt diese Übersichtsarbeit einen Trend zu positiver Modulation kognitiver Symptome durch Glycin und D-Serin. Die Ergebnisse einer großen Multicenter-Studie von Buchanan et al. (2007) sprechen jedoch eher gegen einen positiven Effekt von Glycin in der Behandlung negativer und kognitiver Beeinträchtigungen.

Ein alternativer Weg, den Glycin-Spiegel im Gehirn zu erhöhen, ist die Gabe eines „Glycin Transport Inhibitors“ (GTI), was zu einem Anstieg von Glycin im synaptischen Spalt führt. Eine klinische Studie von Tsai et al. (2004) mit dem GTI Sarcosin zeigte eine Reduktion von Negativ-, Positiv- und kognitiven Symptomen, zusammen mit einem positiven Effekt auf den „PANSS Total Score“. Lane et al. (2005) beschreiben Sarcosin, bei zusätzlicher Gabe zu Antipsychotika und akuter Exazerbation, als wirkungsvoll in der Besserung genereller psychiatrischer Symptome, Depression und möglicherweise Negativsymptomatik.

Ampakine sind positive Modulatoren der AMPA-Rezeptoren und wirken somit indirekt auf die Neurotransmission an NMDA-Rezeptoren. Das Ampakin CX-516 verbesserte in einer Studie zusammen mit Clozapin Gedächtnis und Aufmerksamkeit (Goff et al., 2001b). In einer neueren Studie konnte dieser positive Effekt allerdings nicht repliziert werden (Goff et al., 2008).

Ein anderer Ansatz die schizophrene Symptomatik durch Gabe einer glutamatergen Substanz zu verbessern, ist der Versuch, eine hypothetisch erhöhte Glutamatfreisetzung zu verhindern.

Die adjuvante Therapie mit Lamotrigin, einem antiepileptischen Medikament, welches präsynaptisch einer exzessiven Glutamatfreisetzung entgegenwirkt, zeigte sich in einigen Studien wirksam in der Verbesserung positiver und negativer Symptome und der generellen Psychopathologie (Kremer et al., 2004; Zoccali et al., 2007).

Eine Studie von Patil et al. (2007) untersuchte zum ersten Mal den Effekt einer alleinigen Therapie mit einem Agonisten der metabotropen Glutamatrezeptoren mGluR2/3. Einer Aktivierung dieser Rezeptoren wird eine die Glutamatfreisetzung unterdrückende Wirkung zugeschrieben. Positiv- und Negativsymptomatik verbesserten sich in dieser Studie signifikant.

Als neue Therapieoptionen der Schizophrenie wurden also sowohl die Glutamat-Neurotransmission fördernde als auch hemmende Substanzen in klinischen Studien eingesetzt. Trotz zum Teil widersprüchlicher Ergebnisse gibt es Anhaltspunkte dafür, dass diese Substanzen in der Modulation positiver, negativer und kognitiver Symptome wirksam sein könnten.

I.3.7. Dopamin-Glutamat-Interaktionen

Nach einem Modell von Carlsson (2006) können psychotische Symptome durch eine Imbalance zwischen glutamaterger und dopaminerger Aktivität im Striatum ausgelöst werden. Der striatale Komplex empfängt in diesem Modell hemmende dopaminerge Projektionen aus der Substantia nigra und der VTA (ventrale tegmentale Area) und exzitatorischen Input glutamaterger Neurone aus dem Kortex. Der striatale Komplex übt wiederum durch GABAerge Neurone einen inhibitorischen Effekt auf den Thalamus aus, welcher als Filter für sensorische Informationen wirkt. Bei einer Inhibition inhibitorischer GABAerger Neurone durch hyperaktivierte D2-Rezeptoren und/oder bei einer Reduktion glutamatergen Inputs kommt es zu reduzierter Inhibition des Thalamus und zu psychotischen Symptomen.

Carlsson (2006) und Kegeles et al. (2000) beschrieben ein Modell der Modulation dopaminerger Neurone in der Substantia nigra und VTA durch Glutamat. Danach üben glutamaterge Efferenzen aus dem PFC sowohl einen (über GABA-Neurone) inhibitorischen als auch einen erregenden Einfluss auf die dopaminergen Zellen aus. Die direkte Stimulation dopaminerger Neurone durch präfrontale Afferenzen scheint DA-Neuronen vorbehalten zu sein, welche zurück auf den Kortex projizieren (Carr und Sesack, 2000). Demnach führt reduzierte präfrontale Aktivität, möglicherweise aufgrund von NMDA-Störung, zu reduzierter meso-kortikaler DA-Aktivität und, bei Stress, zur Enthemmung meso- limbischer DA-Aktivität und Positivsymptomatik.

Dieses Modell verbindet somit mehrere Aspekte, welche mit der Pathophysiologie der Schizophrenie assoziiert werden: ein glutamaterges Defizit, verminderte meso-kortikale DA-Transmission und eine Dysregulation meso- limbischer DA-Aktivität.

Nach Takahata und Moghaddam (2000) dienen AMPA-Rezeptoren einer tonisch inhibitorischen Regulation meso-accumbaler Neurone und einer tonisch exzitatorischen Regulation meso-präfrontaler DA-Neurone. NMDA-Rezeptoren sind hauptsächlich für phasische Antworten auf verhaltensrelevante Stimuli zuständig.

Kortikale glutamaterge Afferenzen und DA-Projektionen konvergieren auf GABAergen „medium spiny“-Neuronen im Striatum. Dopamin hat einen modulatorischen Effekt auf die Glutamat-Transmission. Allgemein wird davon ausgegangen, dass D2-Rezeptoren die glutamaterge Übertragung über NMDA-Rezeptoren hemmen und D1-Rezeptoren sie fördern (Übersicht siehe Laruelle et al., 2003b).

Interaktionen zwischen D1- und NMDA-Rezeptoren können sowohl fördernd als auch hemmend auf die Wirkung der Aktivierung des Rezeptors sein. D1-Rezeptoren potenzieren NMDA-vermittelte Antworten via cAMP, PKA, DARPP-32 und anschließender Phosphorylierung des Rezeptors. Weiterhin induziert D1-Rezeptor-Stimulation eine Translokation des NMDA-Rezeptors. Eine Protein-Protein Interaktion zwischen D1 und NR1 oder NR2A schwächt im Gegensatz dazu die NMDA-Antwort ab (Cepeda und Levine, 2006).

Die Wirkung einer D2-Stimulation auf die Glutamatübertragung beinhaltet prä- und postsynaptische Effekte und bewirkt letztendlich eine Hemmung der Glutamatfreisetzung und vermindert die Exzitabilität von „medium spiny“-Neuronen (Cepeda et al., 2001).

Im Präfrontalkortex moduliert Dopamin die Exzitabilität pyramidalen Zellen direkt und indirekt über GABAerge Interneurone. Die direkte Wirkung von Dopamin über D1-Rezeptoren auf pyramidale Zellen scheint abhängig vom Aktivitätsgrad des Neurons. Die Verstärkung von Strömen über den NMDA-Rezeptor durch D1-Rezeptoren ist am stärksten, wenn das Neuron bereits aktiviert, also depolarisiert ist. Über GABAerge Interneurone hemmt Dopamin die Pyramidenzellen. Zusammen könnte Dopamin via D1-Rezeptoren als Verstärker präfrontaler Neurotransmission wirken (Laruelle et al., 2003b).

Analog zum Striatum inhibiert eine Stimulation von D2-Rezeptoren die NMDA-Antwort im Kortex (Tseng und O'Donnell, 2004).

Die hier beschriebenen Interaktionen zwischen Glutamat und Dopamin auf unterschiedlichen Ebenen sollen deutlich machen, dass Theorien einer glutamatergen Dysfunktion in der

Pathophysiologie der Schizophrenie durchaus mit der „Dopaminhypothese“ vereinbar sind und sich nicht gegenseitig ausschließen.

I.3.8. Magnetresonanztomographische Untersuchungen

Die Möglichkeit einer in-vivo-Messung von Metaboliten im Gehirn machte die Magnetresonanztomographie zur beliebten Methode unter Forschern, welche sich mit psychiatrischen Erkrankungen beschäftigen.

Erste Studien zur direkten Bestimmung von Glutamat und Glutamin mittels Protonen-Magnetresonanztomographie (H-MRS) deuteten auf erhöhte Glutaminwerte bei unverändertem Glutamat hin (Bartha et al., 1997; Stanley et al., 1996). In der Stanley-Studie korrelierte das Glutaminlevel mit der Krankheitsdauer.

MRS-Studien mit kurzen Echozeiten resultieren in komplexen Spektren, da multiple Protonenenthaltende Metaboliten sich überlappen. Dies macht die einzelne Bestimmung schwierig (Keshavan et al., 2000). Der Einsatz von Hochfeld-Stärken (3 T oder höher) in der H-MRS, wie sie in neueren Experimenten eingesetzt werden, kann die spektrale Auflösung erhöhen (Abbott und Bustillo, 2006; siehe auch Kapitel II.2.1.).

Die erste Hochfeld H-MRS-Studie von Théberge et al. (2002) untersuchte 1.5 cm³ große Voxel des linken ACC (anteriores Zingulum) und linken Thalamus in 21 Neuroleptika-naiven schizophrenen Patienten und 21 Kontrollen. Im Gegensatz zu allen anderen Metaboliten, war Glutamin in beiden Voxeln der schizophrenen Patienten signifikant erhöht. Ob eine solche Erhöhung für eine verstärkte oder eine verminderte glutamaterge Aktivität spricht, wurde diskutiert.

Die gleiche Arbeitsgruppe fand erniedrigte Glutamin- und Glutamat-Level im linken ACC chronisch Erkrankter im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Im linken Thalamus war Glutamin erhöht. Die Befunde wurden mit einem neurodegenerativen Prozess im ACC und fortlaufender erhöhter glutamaterger Aktivität im Thalamus bei chronisch Erkrankten assoziiert (Théberge et al., 2003).

Rowland et al. (2005b) untersuchten den Effekt von Ketamin, einem NMDA-Antagonisten, auf MRS-Signale in 10 gesunden Probanden. Glutamin stieg 10 Minuten nach Ketamingabe in 8 cm³ großen Voxeln des ACC signifikant an. Der Anstieg korrelierte nicht mit schizophrenieähnlichen Positiv- oder Negativsymptomen, allerdings marginal mit der Leistung im neurokognitiven Stroop-Test. Der Anstieg im Glutaminlevel wurde als erhöhte Freisetzung von Glutamat im ACC

nach Ketamingabe interpretiert und mit dem NMDAR-Hypofunktionsmodell der Schizophrenie (Olney et al., 1999) in Verbindung gebracht.

In einer Studie von Tebartz van Elst et al. (2005) waren die absoluten Konzentrationen von Glutamat in 2 cm³ großen Voxeln sowohl im linken dorsolateralen Präfrontalkortex (DLPFC) als auch im linken Hippokampus signifikant erhöht. Erhöhte Glutaminkonzentrationen zeigten sich lediglich im DLPFC. Es wurden 21 Patienten in einer Phase akuter Exazerbation und 32 gesunde Kontrollprobanden untersucht. Die erhöhten Glutamatkonzentrationen korrelierten mit schlechteren Werten der „global assessment of function scale“. Die Ergebnisse dieser Studie wurden jedoch methodisch angezweifelt (Théberge et al., 2007a).

2008 publizierten Rüsç et al. eine MRS-Studie mit 29 schizophrenen Patienten und 31 gesunden Kontrollprobanden. Glutamat und Glutamin zeigten sich im linken DLPFC signifikant erhöht und es gab einen Trend zu erhöhtem Glutamat im linken anterioren Hippokampus. Erhöhtes hippocampales Glutamat in der Patientengruppe korrelierte mit schlechtem Abschneiden im WCST.

Insgesamt legen bisherige H-MRS-Untersuchungen, in denen Glutamat direkt bestimmt wurde, also eine Veränderung der Glutamatkonzentrationen in frontalen und subkortikalen Strukturen bei schizophrenen Patienten nahe. Die Ergebnisse sind zum Teil widersprüchlich und abhängig von der Zielregion und dem Krankheitsstadium finden sich verschiedene Abnormitäten.

Die in der H-Magnetresonanzspektroskopie bei Schizophrenie bis jetzt am häufigsten untersuchten Metaboliten sind NAA (N-Acetylaspartat), Cr (Kreatin und Phosphokreatin) und Cho (Cholin enthaltende Moleküle).

NAA gilt als Marker für die Zahl lebensfähiger Neurone im Gehirn. Bisherige Befunde sprechen für eine deutliche Reduktion (>5%) im Hippokampus und kortikaler grauer und weißer Substanz des Frontallappens bei schizophrenen Patienten (Steen et al., 2005).

Der beobachtete Anstieg von Cho bei Schizophrenie wurde als Evidenz für einen erhöhten Membran-Turnover im Gehirn Erkrankter interpretiert (Bustillo et al., 2002).

Cr wird als Marker für den Energieumsatz der Zelle angesehen. Wood et al. (2003) deuteten erhöhte NAA/Cr und Cho/Cr bei „at-risk“-Patienten als vermindertes Cr und damit möglichen Hypometabolismus.

I.4. NEUROKOGNITION

Unter kognitiven Störungen werden Defizite in der Informationsaufnahme und –verarbeitung sowie der Verarbeitungsgeschwindigkeit verstanden (Übersicht siehe Kircher und Gauggel, 2008).

Die beobachteten kognitiven Störungen schizophrener Patienten gewinnen zunehmend an Bedeutung, auch wenn derlei Beobachtungen schon Anfang des 20. Jahrhunderts durch Bleuler und Kraepelin gemacht wurden. Von einigen Autoren wird die Schizophrenie nun sogar als „disorder of neurocognition“ angesehen (Green und Nuechterlein, 1999).

Eine Vielzahl von Untersuchungen zeigt, dass ca. 60-80 % der schizophrenen Patienten eine durch die Krankheit hervorgerufene kognitive Beeinträchtigung aufweisen (Übersicht siehe Gold, 2004). Eine große Metaanalyse (Heinrichs und Zakzanis, 1998) legt nahe, dass nahezu alle Bereiche der Kognition bei Schizophrenie bis zu einem gewissen Grade gestört sind, mnestische und exekutive Störungen sowie Defizite der Aufmerksamkeit aber besonders betroffen zu sein scheinen.

Sowohl Untersuchungen von Patienten in der ersten Krankheitsepisode (Mohamed et al., 1999) als auch Longitudinalstudien (Heaton et al., 2001) deuten darauf hin, dass neuropsychologische Defizite relativ stabil verlaufen.

Neurokognitive Beeinträchtigungen durch die Erkrankung und die symptomatischen Manifestationen der Schizophrenie scheinen unabhängig voneinander zu sein (Gold, 2004). Hierfür spricht der unterschiedliche Beginn in den zwei Domänen. Milde Kognitionsstörungen werden bei zukünftigen Patienten schon früh in der Kindheit beobachtet und gelten als Risikofaktoren für ein späteres Auftreten einer Schizophrenie (Niendam et al., 2003; Gold, 2004). Des Weiteren sprechen kognitive Symptome nicht bzw. kaum auf neuroleptische Medikation an, während vor allem die Positivsymptomatik bei den meisten medizierten Patienten stark abnimmt (Gold, 2004). In Querschnittstudien konnte keine Beziehung zwischen neuropsychologischen Defiziten und Positivsymptomen und nur eine mäßige Beziehung zu Negativ- und Desorganisationssymptomen gezeigt werden (Heydebrand et al., 2004). Neben der Häufigkeit, dem Verlauf und der Unabhängigkeit zu anderen psychopathologischen Domänen ist bedeutsam, dass kognitive Störungen einen entscheidenden Einfluss auf das klinische „Outcome“ eines schizophrenen Patienten haben (Green et al., 2000).

Als Ursache kognitiver Dysfunktion bei Schizophrenie wird eher von einer neuronalen Dysfunktion als von Neurodegeneration, wie sie beispielsweise beim Morbus Alzheimer beobachtet wird, ausgegangen. In der Pathophysiologie kognitiver Störungen im Rahmen der Schizophrenie scheint vor allen Dingen das limbische System betroffen zu sein. Lern- und

Gedächtnissysteme, Regionen, die für exekutive Funktionen verantwortlich gemacht werden, und Aufmerksamkeitssysteme sind hauptsächlich im Präfrontalkortex, anterioren Zingulum und medialen Temporallappen lokalisiert.

Da der Neurotransmitter Glutamat entscheidend am Vorgang der LTP („long term potentiation“), einem Modell für Lernen und Gedächtnis, beteiligt ist, geht man davon aus, dass das glutamaterge System auch eine wichtige Rolle bei Plastizität und Kognition des menschlichen Gehirns spielt (Übersicht siehe Tamminga, 2006). Wie oben beschrieben, deuten weiterhin Tierversuche und klinische Studien mit NMDA-Antagonisten auf eine entscheidende Rolle des Glutamatsystems in der Entstehung kognitiver Störungen bei Schizophrenie hin.

So geht man davon aus, dass Lern- und Gedächtnisvorgänge bei Gesunden auf sehr ähnliche Weise durch NMDAR-Dysfunktion gestört werden, wie dies bei Schizophrenie beobachtet wurde.

In zahlreichen Studien wurde der Einfluss von Ketamin, also einer NMDA-Blockade, auf einen bestimmten Bereich der Gedächtnisfunktion, das episodische Gedächtnis, untersucht.

Subanästhetische Dosen von Ketamin führten zu schlechterer Leistung im sofortigen und zeitverzögerten Erinnern und Wiedererkennen verbaler Information und dem Lernen räumlicher Information. NMDA-Antagonismus scheint selektiv das Lernen („encoding“) von Informationen, aber nicht das Wiederabrufen („retrieval“) bereits gelernter Information zu beeinträchtigen (Übersicht siehe Newcomer und Krystal, 2001, Morgan und Curran, 2006).

Aufmerksamkeitsstörungen, wie sie bei schizophrenen Patienten beobachtet werden, konnten bei gesunden Probanden nach Blockade des NMDA-Rezeptors in vielen Studien nicht gezeigt werden (z.B. Rowland et al., 2005a). Als Maß für selektive Aufmerksamkeit gilt der Stroop Test (Stroop, 1935), von welchem gezeigt wurde, dass er das anteriore Zingulum mit einbezieht (Pardo et al., 1990). Zwar kam es in einer Untersuchung von Rowland et al. (2005b) nach Ketamingabe zu keiner signifikanten Beeinträchtigung des Stroop, die Leistung in diesem Test korrelierte aber mit einem Anstieg von Glutamin im ACC marginal.

Unter exekutiven Funktionen versteht man Selektion, Monitoring und Integration von Kognitions- und Verhaltensprozessen, Funktionen, welche dem Frontallappen, insbesondere dem dorsolateralen Präfrontalkortex, zugeordnet werden (Morgan und Curran, 2006). In der Schizophrenieforschung wird häufig der Wisconsin Card Sorting Test (WCST) als Maß für exekutive Dysfunktion eingesetzt (Übersicht siehe Barch, 2006). NMDA-Blockade mit Ketamin verschlechterte die Testleistung im WCST auch bei gesunden Probanden (Krystal et al., 2000). Obwohl angenommen wird, dass der WCST Funktionen des Frontallappens repräsentiert, korrelierte dieser Test in einer Untersuchung von Rüscher et al. (2008) mit der spektroskopisch

gemessenen Glutamatkonzentration im Hippokampus. Dies wurde als Zeichen für eine Störung frontotemporaler Konnektivität interpretiert.

I.5. ABGELEITETE FRAGESTELLUNGEN DER UNTERSUCHUNG

Durch die Magnetresonanztomographie können biochemische Veränderungen in spezifischen Hirnregionen in-vivo untersucht werden. Die eingangs diskutierte Literatur macht deutlich, dass eine Dysfunktion im Glutamatsystem eine entscheidende Rolle in der Pathophysiologie der Schizophrenie spielen könnte. Erst in den letzten Jahren machte der Einsatz von Magnetresonanztomographen mit hohen Feldstärken eine direkte Bestimmung der Glutamatkonzentration im menschlichen Gehirn möglich.

Die im Abschnitt „Magnetresonanztomographische Untersuchungen“ zitierten Arbeiten sind weder besonders zahlreich, noch führen sie zu einem einheitlichen Gesamtbild, inwiefern glutamaterge Neurotransmission bei schizophrenen Patienten gestört sein könnte.

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die direkte spektroskopische Bestimmung von Glutamat mit Hilfe einer erprobten Methode (Schubert et al., 2004) in drei für die Pathophysiologie der Schizophrenie entscheidenden Bereichen des Gehirns. Darüber hinaus soll untersucht werden, ob die gefundenen Glutamatkonzentrationen mit klinischen und neurokognitiven Werten korrelieren.

Nach dem erwähnten Modell eines glutamatergen Defizits (Carlsson, 2006) und einer MRS-Studie von Théberge et al. (2003) ist die Glutamatkonzentration bei schizophrenen Patienten präfrontal erniedrigt. Die Hypothese für das ACC-Voxel lautet also:

Schizophrene Patienten zeigen im ACC erniedrigte Glutamatkonzentrationen im Vergleich zu gesunden Kontrollen.

Ob es Unterschiede der Glutamatkonzentrationen im Hippokampus und posterioren Gyrus cinguli gibt, soll explorativ untersucht werden. Die 2. Hypothese (2a und 2b) lautet demnach:

Schizophrene Patienten und gesunde Kontrollen unterscheiden sich in den Glutamatkonzentrationen des linken Hippokampus und posterioren Gyrus cinguli.

Weiterhin soll zu explorativen Zwecken untersucht werden, inwieweit sich die Untergruppe der „akut“ und der „chronisch“ Erkrankten in den spektroskopischen Glutamatwerten unterscheiden und ob die Glutamatwerte der Patientengruppe und der zwei Subgruppen mit klinischen und neurokognitiven Parametern korrelieren.

II. MATERIAL UND METHODEN

II.1. PATIENTEN- UND KONTROLLGRUPPE

II.1.1. Probandenrekrutierung

Die Rekrutierung der Kontrollgruppe erfolgte über Inserate in Berliner Tageszeitungen. In einem telefonischen Vorgespräch wurde die Erfüllung der Ein- und Ausschlusskriterien vorgeprüft. Am Untersuchungstag erfolgte mit einem strukturierten Interview (M.I.N.I.) (Sheehan et al., 1998) die Überprüfung durch einen Psychiater der Klinik.

Die Rekrutierung der Patienten erfolgte aus der Psychiatrischen Klinik der Charité, Berlin im Rahmen übergeordneter Studien. Eingeschlossen wurden Patienten mit einer Schizophrenie nach DSM-IV. Die Diagnose wurde von unabhängigen psychiatrischen Fachärzten gestellt und am Untersuchungstag von einem Psychiater mit dem strukturierten klinischen Interview SCID-I (First et al., 1996) validiert.

Ausschlusskriterien für Gesunde und schizophrene Patienten waren: schwerwiegende neurologische, kardiovaskuläre, hepatische, renale, metabolische, endokrine oder andere internistische Erkrankungen bzw. eine klinisch relevante Laborveränderung, Substanzmittelmissbrauch in den letzten 6 Monaten, außerdem eine frühere EKT-Behandlung, Metallimplantate oder Piercings und Frauen während Schwangerschaft oder Stillzeit; in der Kontrollgruppe zusätzlich das Vorliegen bzw. der Verdacht auf eine psychiatrische Erkrankung; in der Patientenruppe das Vorhandensein anderer Achse I Störungen nach DSM IV, insbesondere einer schizoaffektiven Störung sowie akute Suizidalität.

II.1.2. Beschreibung der untersuchten Stichprobe

Kontrollgruppe

Es wurden 29 gesunde Kontrollprobanden (19 Männer, 10 Frauen) mit einem Durchschnittsalter von 30,9 Jahren untersucht. Der überwiegende Anteil zeigte Rechtshändigkeit (93,1%). Die durchschnittliche Schulausbildung betrug 12,0 Jahre. Nichtraucher (mindestens seit einem Jahr) waren 55,2 % der Kontrollstichprobe. Vergleiche zur Übersicht Tabelle 1.

Schizophrene Patienten und Vergleich zur Kontrollgruppe

29 schizophrene Patienten (19 Männer, 10 Frauen), davon 13 stationäre und 16 ambulante Patienten, wurden untersucht. Die Patientengruppe unterschied sich mit einem Altersdurchschnitt von 27,6 Jahren nicht signifikant zur Kontrollgruppe ($T = -1,642$; $df = 53,520$; $p = 0,107$). In der Geschlechtsverteilung zeigte sich kein Unterschied zwischen den Gruppen. Auch die Verteilung der Händigkeit unterschied sich zwischen Patienten und Kontrollen nicht signifikant ($\chi^2 = 3,754$; $df = 1$; $p = 0,053$). Die Patientengruppe unterschied sich von der Kontrollgruppe hinsichtlich der durchschnittlichen Schulausbildung in Jahren (Mann-Whitney-U = 269,000; $z = -1,973$; $p = 0,048$). Für drei Patienten lagen hier keine auswertbaren Daten vor. In der Patientengruppe gab es signifikant mehr Raucher als in der Kontrollgruppe ($\chi^2 = 6,364$; $df = 1$; $p = 0,012$; fehlende Angaben zu zwei Patienten). Zur Beschreibung des untersuchten Kollektivs siehe Tabelle 1.

Tabelle 1: Beschreibung des Probandenkollektivs. SD: Standardabweichung

	Kontrollen N=29	Patienten N=29
Alter - Mittelwert (SD) ⁽¹⁾	30,9 (8,44)	27,6 (6,78)
Geschlecht m/w	19/10	19/10
Händigkeit r/l; <i>fehlend</i> N= 2 ⁽²⁾	27/2	20/7
Schulausbildung (Jahre) – Median (SD) <i>fehlend</i> N=3 ⁽³⁾	13,0 (1,59)	10,0 (1,51)
Rauchstatus ⁽⁴⁾ ; <i>fehlend</i> N= 2	Anzahl (%)	Anzahl (%)
Raucher (N= 34)	13 (44,8)	21 (77,8)
Nichtraucher (N= 22)	16 (55,2)	6 (22,2)
(1) $T = -1,642$; $df = 53,520$; $p = 0,107$	(3) Mann-Whitney-U = 269,000; $p = 0,048$	
(2) $\chi^2 = 3,754$; $df = 1$; $p = 0,053$	(4) $\chi^2 = 6,364$; $df = 1$; $p < 0,05$;	

Krankheitsverlauf und klinische Parameter

Bezüglich des Krankheitsverlaufes ist die untersuchte Patientengruppe relativ heterogen. Die Unterteilung nach Krankheitsdauer orientierte sich an der klinischen Erfahrung. Danach zeigten 8 schizophrene Patienten eine kurze Krankheitsdauer (Dauer 0-1 Jahr), 12 Patienten eine mittlere

Krankheitsdauer (1-5 Jahre) und 8 Patienten zeigten eine lange Krankheitsdauer von über 5 Jahren. Für einen Patienten fehlten Daten diesbezüglich. Die mittlere Erkrankungsdauer aller Patienten lag bei 3,8 Jahren. Eine Übersicht der klinischen Daten, inklusive Erstmanifestationsalter und Erkrankungsdauer gibt Tabelle 2.

Die Patientengruppe wurde anhand der PANSS-Werte (Positive and Negative Syndrome Scale, Kay et al., 1987) in zwei Untergruppen unterteilt: 1) „akut Erkrankte“ mit einem PANSS-positiv Wert > 20 und einem PANSS-negativ Wert < 21 Punkten und 2) „chronisch Erkrankte“ mit vorherrschender Negativsymptomatik (PANSS-negativ > 20 und PANSS-negativ $>$ PANSS-positiv). Für einen Patienten lagen keine PANSS-Werte vor.

Tabelle 2: klinische Daten der Patientengruppe

	Mittelwert (SD)	min-max
Alter bei Erstmanifestation	22,9 (3,8)	15-32
Erkrankt seit (in Jahren)	3,8 (4,1)	0-16
PANSS		
-Gesamtwert	72,7 (12,6)	47-95
-Positivsubskala	17,8 (6,7)	7-28
-Negativsubskala	19,5 (5,2)	7-29
-Subskala allgemeine Psychopathologie	35,4 (8,3)	20-50
BPRS-Summe (N=27)	42,9 (9,5)	27-59

Sofern nicht anders angegeben N= 28; SD: Standardabweichung
 PANSS: Positive And Negative Syndrome Scale; BPRS: Brief Psychiatric Rating Scale

Medikation

27 Patienten wurden mit Risperidon, einem atypischen Neuroleptikum, behandelt, drei Patienten erhielten als psychiatrische Begleitmedikation ein Benzodiazepin und ein Patient Biperiden.

Die kumulative Behandlungsdauer mit Neuroleptika betrug bei 17 (58,6 %) Patienten weniger als 1 Jahr, bei 7 (24,1 %) >1 Jahr, bei 3 (10,3 %) >5 Jahre und bei einem Patient mehr als 10 Jahre.

Für einen Patienten fehlten diesbezüglich auswertbare Daten.

II.2. MAGNETRESONANZSPEKTROSKOPIE

II.2.1. Allgemeine Grundlagen

Prinzip der Magnetresonanztomographie

Seit der Erfindung der Magnetresonanztomographie in den 70er Jahren hat diese Art der Bildgebung eine rasante Entwicklung genommen und ist zu einem weit verbreiteten bildgebenden Verfahren in der klinischen Routine und medizinischen Forschung geworden.

Wie schon der Name Kernspintomographie (=Magnetresonanztomographie) nahe legt, ist der so genannte Kernspin Grundlage der Methode.

Alle Atomkerne mit einer ungeraden Anzahl von Kernbausteinen (Nukleonen) besitzen einen solchen Eigendrehimpuls, welcher immer mit einem magnetischen Moment (μ) verbunden ist. Das magnetische Moment und der Kernspin sind über γ , das gyromagnetische Verhältnis, zueinander proportional. Das gyromagnetische Verhältnis ist eine Stoffkonstante und bestimmt die Nachweisempfindlichkeit eines Kernes. Der wichtigste Kern für die MR-Bildgebung ist der Wasserstoffkern, da er der häufigste Kern in biologischem Gewebe ist und das größte gyromagnetische Verhältnis besitzt.

Befinden sich nun diese Atomkerne in einem homogenen statischen Magnetfeld B_0 , richten sich die Kernspins entweder parallel oder antiparallel zur Feldrichtung aus. Die magnetischen Momente präzedieren dabei um die Achse der Feldrichtung. Die Frequenz dieser Drehbewegung hängt von der Stärke von B_0 und dem gyromagnetischen Verhältnis ab und wird Larmor-Frequenz (ω_0) genannt. Modellhaft werden die Kernspins mit ihren Präzessionsbewegungen im magnetischen Feld oft als Elementarmagnete, welche kreiselförmige Bewegungen machen, beschrieben. Da die parallele Ausrichtung der magnetischen Momente zur Feldrichtung energetisch günstiger ist, existiert ein Überschuss an parallel zu antiparallel orientierten Spins und dadurch eine resultierende Magnetisierung M_0 in Richtung des äußeren Feldes.

Durch einen elektromagnetischen Hochfrequenz-(HF)-puls versetzt man die Spins in die Lage, ihre Ausrichtung zu ändern und in das energiereichere Niveau zu wechseln. Dadurch ändert sich die resultierende Magnetisierung in Form einer Drehung um den Winkel α in die zu B_0 transversale Ebene.

Nach Abschalten des Hochfrequenzfeldes kehren die Spins wieder in ihre Gleichgewichtslage zurück (Relaxation), die Quermagnetisierung zerfällt und die Magnetisierung in Richtung des externen Magnetfeldes stellt sich wieder ein. Hierbei wird elektromagnetische Strahlung mit der Larmorfrequenz emittiert. Dieses, als „free induction decay“ (FID) bezeichnete Signal und seine

räumliche Zuordnung zum Messort sind die eigentlichen Messgrößen der Magnetresonanztomographie.

Für eine ausführlichere Übersicht siehe Weishaupt et al. (2003), Ruf und Braus (2005).

Grundlagen der Magnetresonanzspektroskopie (MRS)

Die MRS beruht auf den gleichen physikalischen Grundlagen wie die Magnetresonanztomographie, jedoch werden statt Bildern Intensitätsspektren von Frequenzsignalen, welche die biochemische Zusammensetzung bestimmter Gehirnregionen widerspiegeln, erzeugt. (Detaillierte Übersicht siehe Gadian, 1995; Weber-Fahr und Braus, 2005).

Wie bereits oben beschrieben, hat jeder MR-sensitive Kern eine durch das gyromagnetische Verhältnis und das äußere Magnetfeld B_0 bestimmte Resonanzfrequenz (Larmor-Frequenz).

Im Idealfall ist das von außen angelegte Magnetfeld homogen. Kerne in chemischen Verbindungen werden jedoch durch benachbarte Atome vom äußeren Feld abgeschirmt. Anders ausgedrückt ist die Elektronenwolke, welche die unterschiedlichen chemischen Komponenten einer Verbindung umgibt und die Atome gegenüber dem statischen Magnetfeld abschirmt, abhängig von der Zusammensetzung und der Position der Komponenten. Dadurch ändert sich das lokale Magnetfeld und es kommt zu einer so genannten chemischen Verschiebung („chemical shift“) der Resonanzfrequenz. Diese (geringfügig) veränderte Larmorfrequenz von Kernen in unterschiedlichen chemischen Verbindungen ist die Grundlage der Identifikation und Quantifizierung bestimmter Metaboliten in der MRS.

Zusätzlich wird bei der Magnetresonanzspektroskopie ein als skalare bzw. J-Kopplung bekannter Effekt beobachtet. Die Elektronenwolke, welche den Verband von Atomen innerhalb eines Moleküls ermöglicht, führt zu indirekten Wechselwirkungen zwischen den Kernen. Dies bewirkt eine symmetrische Aufspaltung bestimmter Resonanzen in Multipletts.

Die Signalintensitäten in der MRS hängen (wie bei der Bildgebung) von der Spin-Gitter Relaxation und der Spin-Spin Relaxation ab. Während diese Effekte für die Erzeugung von Kontrast beim MRI („magnetic resonance imaging“) entscheidend sind, verkomplizieren sie die Messung von Metaboliten bei der Spektroskopie.

Als Resultat eines einfachen MRS-Experiments erhält man ein aus verschiedenen Frequenzen bestehendes Zeitsignal (FID). Durch die Fourier-Transformation wird dieses Zeitsignal in ein Frequenzsignal umgewandelt. Die Abweichung der Resonanzfrequenz von der Frequenz des „reinen“ Kerns wird in diesen Frequenzspektren in ppm („parts per million“) des B_0 -Feldes

angegeben. Die Breite der Resonanzlinien bei halber Höhe („full width half maximum, FWHM“) gibt Auskunft über die Geschwindigkeit, mit der das Zeitsignal abfällt. Diese Zeit (als T_2 -Relaxationszeit bezeichnet) ist abhängig vom Molekül und der Homogenität des Magnetfeldes („shim“). Die Fläche unter der Linie ist ein direkter Messwert für die Anzahl der Kerne und somit die Konzentration des Metaboliten.

Die Quantität und Qualität des MRS-Signals im Verhältnis zum unvermeidlichen Hintergrundrauschen wird als Signal-Rausch-Verhältnis („signal to noise ratio, SNR“) bezeichnet. Dieses ist von zahlreichen Umständen abhängig und kann beispielsweise durch eine Vergrößerung des Messvolumens oder durch mehrfache Messung und Mittelung, verbessert werden.

Bei der lokalisierten Magnetresonanzspektroskopie wird zwischen zwei grundlegenden Techniken unterschieden: der Single-Voxel-MRS und der metabolischen Bildgebung (MRSI, auch „chemical shift imaging“ genannt).

In der Single-Voxel-MRS wird eine quaderförmige Zielregion („volume of interest, VOI“) angeregt und das Magnetresonanzspektrum und damit die biochemische Zusammensetzung dieses Zielvolumens bestimmt. Hier wird zumeist mit STEAM- („stimulated echo acquisition method“) oder PRESS- („point resolved spectroscopy“) Pulssequenzen gearbeitet. Bei der PRESS-Sequenz folgen einem 90° -HF-Puls zwei 180° -HF-Pulse. Die STEAM-Sequenz zeichnet sich durch drei aufeinander folgende 90° -HF-Pulse aus.

Bei der in der vorliegenden Arbeit verwendeten PRESS-Sequenz wird durch die drei aufeinander folgenden Pulse nach der so genannten Echozeit (T_E) ein Spinecho erzeugt. Das Zeitintervall zwischen den einzelnen Sequenzen zur Erzeugung eines Spektrums wird als T_R (Repetitionszeit) bezeichnet.

Mit der metabolischen Bildgebung können mehrere in einer Ebene gitterförmig angeordnete Voxel bestimmt werden.

Die Magnetresonanzspektroskopie erlaubt die Messung verschiedener Isotope, wobei die Protonen (^1H)- und die Phosphor (^3P)-MRS in der psychiatrischen Forschung die größte Bedeutung haben. Bei der auch in der vorliegenden Studie angewendeten ^1H -MRS muss das Signal von Wasser (häufigstes ^1H -enthaltendes Molekül in-vivo) unterdrückt bzw. bei der Nachbearbeitung aus den Spektren entfernt werden. In ^1H -Spektren des Gehirns entspricht die auffälligste Resonanz der Methylgruppe von N-Acetyl-Aspartat (NAA). Zusätzlich lassen sich leicht die Singulettresonanzen der Cholin enthaltenden Substanzen (verkürzt auch Cholin, Cho) und von Kreatin + Kreatinphosphat (verkürzt Kreatin, Cr) identifizieren. Die Resonanzen von

Myoinositol, Glutamat, Glutamin und Laktat können mit geringerer Empfindlichkeit bei der Verwendung angemessener Echozeiten detektiert werden.

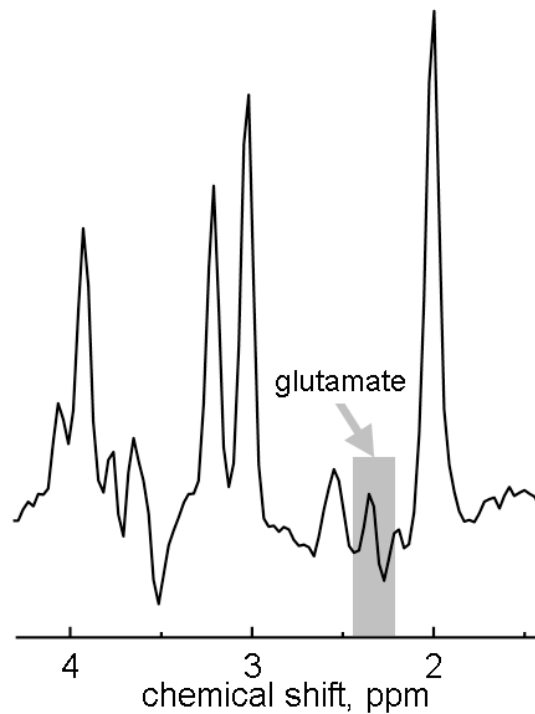
Messung von Glutamat mittels MRS

Die Kopplung der α -, β - und γ -Kohlenstoffgruppen im Glutamatmolekül führt im in-vivo-Spektrum des Gehirns zu komplexen Multipletts, schlechtem Signal-Rausch-Verhältnis und damit unzuverlässigen Ergebnissen.

Die Quantifizierung von Glutamat ist weiterhin durch die Überlappung mit den Multipletts anderer Verbindungen wie GABA und Glutamin sowie, bei kurzen Echozeiten, durch Untergrundsignale von Makromolekülen, beeinträchtigt (Stanley et al., 2000; Schubert et al., 2004).

Erste Versuche, das gekoppelte Spin-System von Glutamat zu erfassen, beruhen auf Spinecho- und STEAM-Sequenzen mit kurzer Echozeit und zielen auf die C4-Multiplettresonanz bei etwa 2.35 ppm ab (siehe Abbildung 1). Der Schwachpunkt dieser Spektren liegt allerdings in der Beeinträchtigung durch Glutamin und den schlecht zu bestimmenden Untergrund. In diesen ersten Spinecho-MRS-Studien wurden die Resonanzen in diesem Bereich deswegen als Summe von Glutamat, Glutamin (und manchmal GABA) zusammengefasst und als Glx bezeichnet (Schubert et al., 2004).

Die in jüngster Zeit zunehmende Anwendung höherer Magnetfelder ($> 1,5$ Tesla) in der MRS erhöht die Sensitivität der Methode und damit die räumliche Auflösung der gewonnenen Spektren. Zugleich werden die starken Kopplungseffekte reduziert, damit der Überlappungsgrad vermindert und so die Genauigkeit der Quantifizierung von Glutamat erhöht.

Abbildung 1 C4-Multiplettresonanz von Glutamat in einem typischen PRESS-Spektrum

II.2.2. Angewandte Methoden

Die magnetresonanzspektroskopischen Messungen wurden in Zusammenarbeit mit der Physikalisch-Technischen Bundesanstalt, Berlin, im Rahmen übergeordneter Studien durchgeführt. Sie erfolgten nach einer etablierten Methodik (Schubert et al., 2004), welche schon in einer Reihe von Studien zur Quantifizierung zerebralen Glutamats angewandt wurde (z.B. Gallinat et al., 2006; Gallinat und Schubert, 2007; Lang et al., 2007).

Für die MR Messungen wurde ein 3-Tesla-Scanner (MEDSPEC 30/100, Bruker Biospin, Ettlingen, Deutschland) zusammen mit einer zirkular polarisierten Kopf-Magnetspule (so genannte „birdcage coil“) verwendet.

Nach automatisiertem globalen „shim“ (Optimierung der Homogenität des Magnetfeldes) der linearen xz -, z^2 - und x^2-y^2 - Feldkomponenten wurden T_1 -gewichtete Bilder mit MDEFT ($T_E=4$ ms, $T_R=19.43$ ms, 128 1,5 mm dicke benachbarte Schichten, 1 mm Auflösung in der x - y -Ebene, gewonnen, um die spektroskopischen Voxel zu lokalisieren und zu positionieren. Dem

lokalisierten „shimming“ folgte die Aufnahme von Magnetresonanzspektren in $2 \times 3 \times 2 \text{ cm}^3$, $2.5 \times 4 \times 2 \text{ cm}^3$ und $2 \times 2 \times 2 \text{ cm}^3$ großen Voxeln, die den linken Hippokampus, das anteriore Zingulum (AC) und das posteriore Zingulum (PC) umfassen (siehe Abbildung 2). In wässrigen Lösungen der einzelnen Metaboliten (0.1 M Metabolit, pH 7.2, 37°C) wurden aus gleichgroßen Voxeln so genannte Phantomspektren zur Verwendung bei der Quantifizierungsprozedur gemessen.

Nach Bestimmung der Hochfrequenzleistung für einen 90°-Puls erfolgte die Kalibrierung der Wasserunterdrückung (drei gaussförmige Pulse von 25,6 ms Dauer). Die darauf folgende Akquisition der Spektren erfolgte durch Anwendung der PRESS-Sequenz.

Für ein Metabolitspektrum wurden mit $T_R=3 \text{ s}$ 8 Subspektren von 16 phasenzyklisierten Scans gewonnen, was 128 Mittelungen pro Spektrum ergibt. Um eine hohe Selektivität für die C4-Resonanz von Glutamat zu erhalten, wurde eine Echozeit (T_E) von 80 ms gewählt. Neben der verbesserten spektralen Auflösung des Glutamatsignals sind bei dieser Echozeit (bei einer magnetischen Feldstärke von 3 T) die Resonanzen von störenden Makromolekülen größtenteils abgeklungen (siehe Schubert et al., 2004).

Nach Korrektur der Subspektren für Wirbelströme („eddy currents“) und einer automatischen Korrektur für Frequenz- und Phasenverschiebungen durch unwillkürliche Bewegungen der Testpersonen und Systeminstabilitäten konnte das resultierende Spektrum analysiert werden.

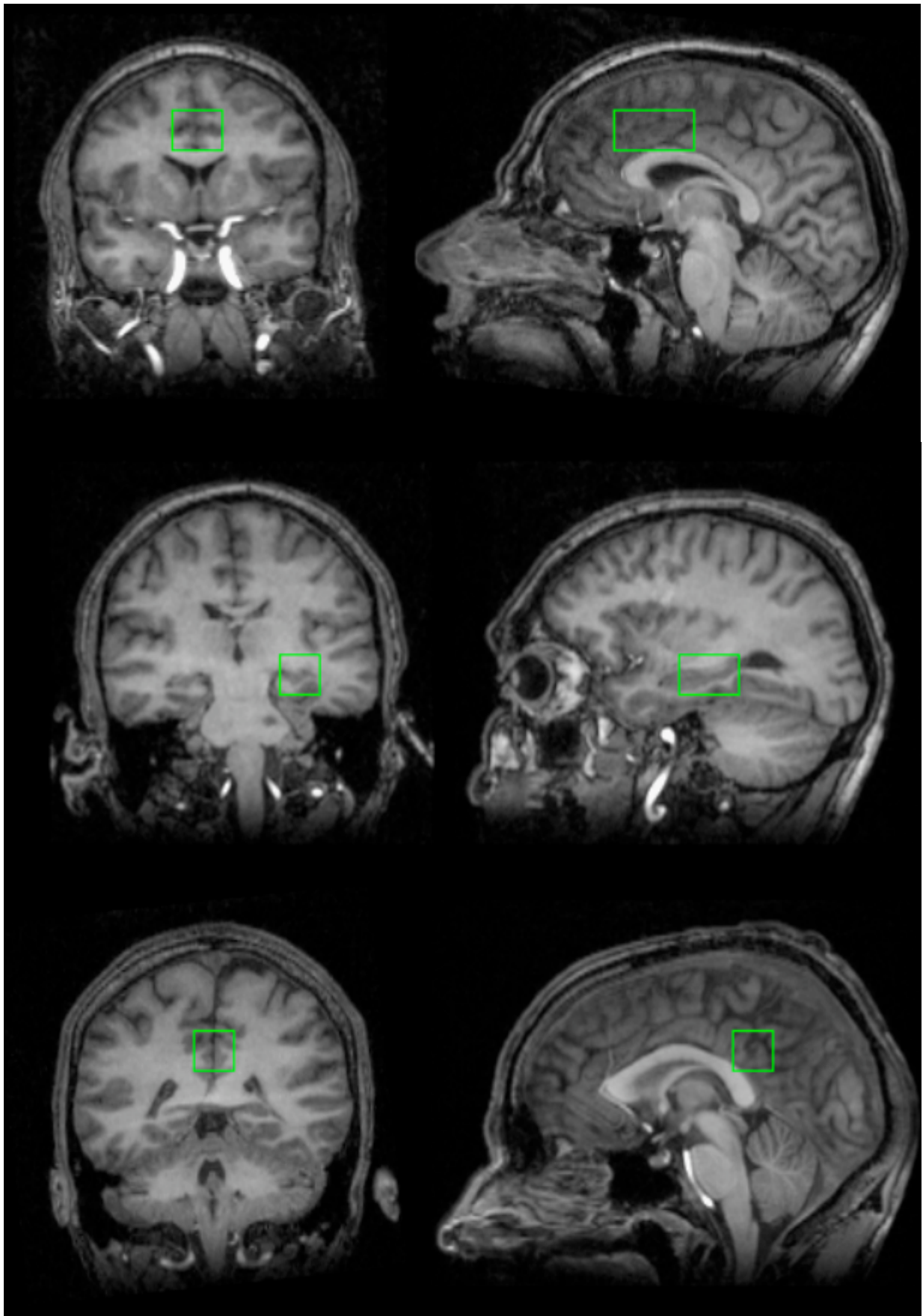
Dies erfolgte mit einem Programm, basierend auf einer so genannten „time domain-frequency domain fitting procedure“ (Schubert et al., 2004; Elster et al., 2005). Die Methode berücksichtigt Phantomspektren, A-priori-Informationen und eine nicht-parametrische Hintergrundbewertung.

In den vorliegenden Spektren wurden die Amplituden der Resonanzen von Cholin, Kreatin, NAA, Glutamat und Glutamin angepasst. Zur Quantifizierung von Glutamat wurden konstante Frequenzunterschiede für Glutamat, Glutamin und NAA, und gleiche Linienbreiten angenommen. Verbliebene geringfügige Beiträge durch Makromoleküle sind durch die Fitting-Prozedur in der Basislinie berücksichtigt. Die angewandte Methodik ist sehr empfindlich für die Bestimmung der C4-Resonanz von Glutamat gegenüber Resonanzen von Glutamin und GABA. Die Sensitivität der Methode gegenüber Beeinträchtigungen durch Aspartat, einer Resonanz in unmittelbarer Nähe zur Glutamat-C4-Resonanz, wurde als vernachlässigbar charakterisiert (Gallinat et al., 2006). Umfangreiche Tests ergaben durchschnittliche Messunsicherheiten der Glutamatbestimmung von 10,5 % für das ACC-Voxel und 13,1% für das Hippokampus-Voxel. Die Glutamat-Amplituden wurden für unterschiedliche Spulenbeladungen durch die Phantomlösungen sowie durch die Köpfe der Testpersonen (Reziprozitätsprinzip) und für Relaxationseffekte korrigiert. Die effektive transversale Relaxationszeit (T_2) der C4-Resonanz

von Glutamat wurde durch Vergleich von Spektren dreier gesunder Probanden mit dem Phantomspektrum bei Echozeiten von 50, 80, 135, 250 und 330 ms zu 171 (22) ms für die Hippokampus-Region und 194 (37) ms für das ACC-Voxel bestimmt (Standardabweichungen in Klammern). Für longitudinale Relaxationseffekte wurde keine Korrektur durchgeführt.

Damit die Glutamatkonzentrationen um den Anteil der zerebrospinalen Flüssigkeit in den Zielregionen bereinigt werden konnten, erfolgte eine Segmentierung der T_1 -gewichteten Bilder in graue Substanz, weiße Substanz und zerebrospinale Flüssigkeit mittels SPM99 (Ashburner und Friston, 1997). Abhängig von der größten Wahrscheinlichkeit für die Gewebeklassifikation in SPM99 wurden die Pixel den genannten Fraktionen zugeordnet.

Abbildung 2 Position der Voxel in MDEFT-Bildern; von oben: AC, Hippokampus, PC



II.3. KOGNITIVE TESTS

VLMT

Der Verbale Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT) (Helmstaedter et al., 2001) ist eine Übersetzung und Weiterentwicklung des AVL (Auditory Verbal Learning Test; Lezak, 1995). Der VLMT besteht aus einer Lern- und einer Interferenzliste von jeweils 15 semantisch unabhängigen Wörtern sowie einer Wiedererkennensliste, die alle Wörter der Lernliste sowie Wörter der Interferenzliste und semantisch bzw. phonetisch ähnliche Wörter enthält.

Die Lernphase des VLMT besteht aus 5 Lerndurchgängen (Dg1-Dg5), in denen der Untersucher die 15 Wörter in derselben Reihenfolge vorliest. Nach jeder Präsentation erfolgt die freie Reproduktion des gelernten Materials durch den Probanden. Nach Abschluss der Lernphase wird einmalig die Interferenzliste vorgelesen und abgefragt. Darauf folgt ein weiterer freier Abruf der Lernliste (Dg6) ohne erneute Darbietung. Nach einer zeitlichen Verzögerung von ca. 30 Minuten soll die Lernliste nochmals ohne Darbietung reproduziert werden (Dg7). Abschließend wird mit Hilfe der Wiedererkennensliste und Ja-Nein Antworten geprüft, welche Wörter der Lernliste der Proband wiedererkennt.

Der Test erfasst unterschiedliche Parameter des deklarativen Verbalgedächtnisses: die Gesamtlernleistung (Summe der Dg 1-5) spiegelt Kurzzeitaspekte des Gedächtnisses im Sinne der Datenakquisition oder des Arbeitsspeichers wider. Die Differenz Dg5-D7 steht für die Langzeitkomponente im Sinne der Langzeitkonsolidierung und die Wiedererkennensleistung spiegelt sowohl Kurzzeit- als auch Langzeitaspekte wider.

STROOP

Geteilte Aufmerksamkeit und die Fehlererkennung bei Reaktion auf einen Stimulus gehören zu den exekutiven Aufmerksamkeitsfunktionen. Das Herbeiführen kognitiver Konfliktsituationen im Rahmen des Stroop-Tests (sog. Stroop-Interferenzen, Stroop, 1935) ist eines der wichtigsten Paradigmen zur Testung dieser exekutiven Aufmerksamkeitsfunktionen.

Im Stroop-Test wird der Effekt untersucht, dass der Proband für das Benennen der Farben von Farbwörtern mehr Zeit braucht, wenn das Farbwort zur Farbe, in der das Wort geschrieben ist, inkongruent ist, als beim Lesen von farbneutral vorgegebenen Farbwörtern.

Die Testung der Patienten erfolgte mit einem Testbogen, auf dem 100 Farbwörter (blau, gelb, rot, grün) schwarz abgedruckt sind (Stroop I), und einem Testbogen, auf dem die 100 Farbwörter in einer inkongruenten Farbe abgedruckt sind (Stroop II). Die Zeit in Sekunden, die ein Proband

für das einfache Vorlesen bzw. für die Nennung der Farbe der 100 Farbwörter benötigte, wurde gemessen.

WCST

In der vorliegenden Arbeit wurde eine computergestützte Fassung des Wisconsin Card Sorting Tests nach Heaton (1993) verwandt.

Der Test besteht aus 128 Karten, auf denen 1-4 Dreiecke, Sterne, Kreuze oder Kreise in rot, grün, gelb oder blau abgebildet sind. Die Karten müssen nach den Regeln Form, Farbe und Anzahl 4, im oberen Bildschirmbereich abgebildeten, Stimuluskarten zugeordnet werden. Nach jeder Karte erhält der Proband eine Rückmeldung, ob die Karte richtig oder falsch platziert wurde. Die Zuordnungsregel muss der Proband aus diesen Rückmeldungen ableiten. Bei korrekter Platzierung von 10 aufeinander folgenden Karten wird die Regel unangekündigt verändert. Jede Zuordnung nach der zuvor richtigen, nun aber falschen, Regel wird als perseverativer Fehler bewertet. Als „conceptual level responses“ wird die Anzahl von drei aufeinander folgenden richtigen Zuordnungen bezeichnet. „Categories completed“ sind die erfolgreich abgeschlossenen Kategorien, die sich durch die korrekte Platzierung von 10 aufeinander folgenden Karten auszeichnen.

Der Test wurde nach 6 abgeschlossenen Kategorien oder nach 128 Karten gestoppt. Der WCST wurde als Test zur Untersuchung der kognitiven Flexibilität bei Konzeptwechseln (einer Teilfunktion der Exekutivfunktionen) konzipiert. Für die Bearbeitung des WCST erwiesen sich der mediale und der dorsolaterale Präfrontalkortex als relevante Areale (Übersicht siehe Kircher und Gauggel, 2008; Lezak, 1995).

II.4. STATISTIK

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Statistik Softwarepaket SPSS V13.0. Für Mittelwertvergleiche wurde der t-Test und für Häufigkeitsvergleiche der Chi-Quadrat-Test verwendet. Der Vergleich von zwei unabhängigen Stichproben nicht-normalverteilter Werte erfolgte mit dem nichtparametrischen U-Test nach Mann und Whitney. Zur Testung des Einflusses von festen Faktoren und Kovariaten auf abhängige Variablen wurde eine univariate Kovarianzanalyse (ANCOVA) verwendet, bei Vorliegen mehrerer abhängiger Variablen eine multivariate Kovarianzanalyse (MANCOVA). Der Kolmogorov-Smirnov-Test diente der Überprüfung auf Normalverteilung, der Levene-Test der Überprüfung auf Varianzhomogenität.

Die graphische Darstellung der Glutamatwerte erfolgte im Vergleich der Untersuchungsgruppen per Boxplot. Diese Art der Darstellung wurde gewählt, da in ihr insbesondere vielfältige Informationen über die Verteilung der Werte transportiert werden können. Der schwarze Balken in der Mitte der Kästen repräsentiert den Median. Der obere Rand des Kastens steht für das dritte Quartil, der untere für das erste Quartil. Somit liegen 50% der Fälle innerhalb der Kästen. Die über senkrechte Linien mit den Kästen verbundenen Querbalken repräsentieren den größten und den kleinsten Wert der Gruppe, abgesehen von Ausreißern und Extremwerten.

Ausreißer sind Fälle, die zwischen 1,5 und 3 Kastenlängen vom oberen bzw. unteren Kastenrand entfernt liegen. Sie sind in dem Diagramm mit einem Kreis (°) gekennzeichnet. Extremwerte liegen mehr als drei Kastenlängen vom oberen bzw. unteren Kastenrand entfernt und sind durch einen Stern (*) dargestellt.

Korrelationen zwischen den magnetresonanzspektroskopischen Werten und klinischen bzw. neurokognitiven Werten wurden mit Hilfe des Korrelationskoeffizienten nach Pearson und des Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman berechnet. Die graphische Darstellung erfolgte per Streudiagramm. Statistische Signifikanz wurde angenommen bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner 5% ($p < 0,05$).

III. ERGEBNISSE

III.1. GLUTAMATKONZENTRATIONEN IM GRUPPENVERGLEICH

Der Vergleich der mittels Magnetresonanzspektroskopie gewonnenen Glutamatkonzentrationen zwischen schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollen erfolgte durch drei univariate Kovarianzanalysen (ANCOVA) in den drei Zielregionen mit dem jeweiligen Glutamatwert als abhängige Variable, der Gruppenzugehörigkeit als Einflussfaktor sowie den Kovariaten Alter und Geschlecht.

In Tabelle 3 sind die Mittelwerte der gemessenen Glutamatkonzentrationen für die gesunden Kontrollen und schizophrenen Patienten wiedergegeben.

Tabelle 3 Mittelwerte der Glutamatkonzentrationen (mmol/l), SD: Standardabweichung

Voxel	Kontrollen (SD) [N]	Patienten (SD) [N]	Df	F	p
Anteriores Zingulum	15,17 (1,11) 29	14,46 (1,56) 29	1	5,41	<0,05
Linker Hippokampus	10,42 (1,53) 27	12,10 (1,47) 29	1	14,58	<0,01
Posteriores Zingulum	11,24 (1,21) 21	11,51 (1,71) 29	1	0,16	0,69

III.1.1. Überprüfung auf Normalverteilung und Varianzenhomogenität

Bei der Überprüfung der Verteilungsform der Konzentrationsmittelwerte in den drei Voxeln mit dem Kolmogorov-Smirnov Anpassungstest (KSA) ergaben sich sowohl bei den Patienten ($Z = 0,530$; $p = 0,942$; $Z = 0,465$; $p = 0,982$; $Z = 0,726$; $p = 0,668$), als auch bei den Gesunden ($Z = 0,854$; $p = 0,460$; $Z = 0,580$; $p = 0,889$; $Z = 0,416$; $p = 0,995$) keine Hinweise auf eine deutliche Abweichung von der Normalverteilung.

Der Levene-Test auf Gleichheit der Varianzen zeigte Varianzenhomogenitäten der Glutamatwerte in allen drei Zielregionen (AC: $F = 3,391$; $p = 0,071$; HC: $F = 0,121$; $p = 0,730$; PC: $F = 1,657$; $p = 0,204$).

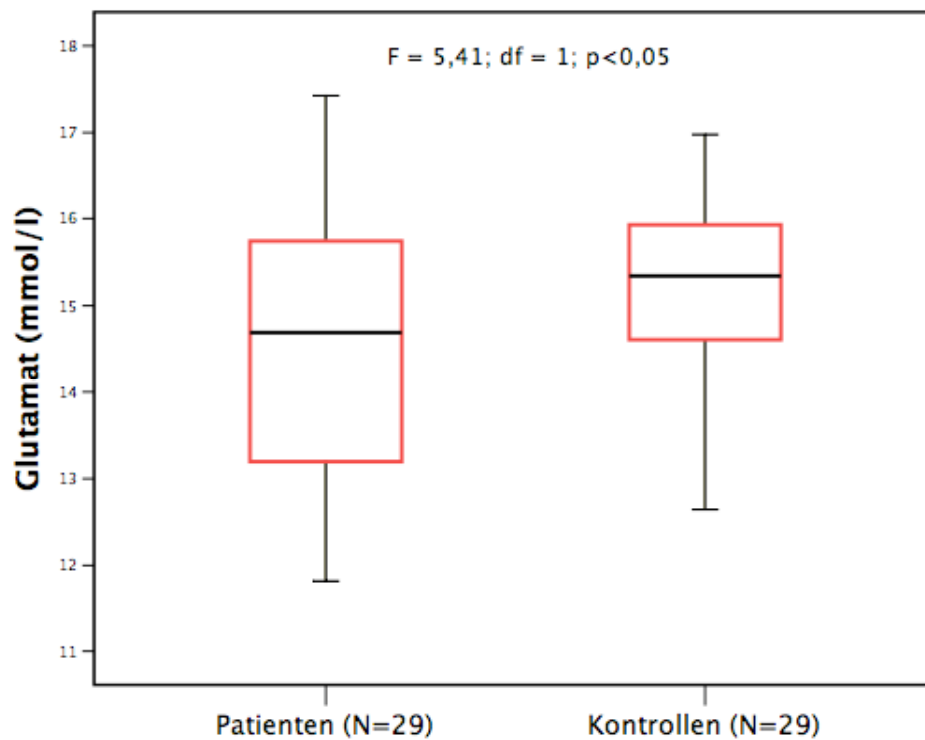
III.1.2. Anteriores Zingulum

Bei der berechneten ANCOVA der Glutamatwerte im anterioren Zingulum ergab sich ein signifikanter Einfluss der Gruppenzugehörigkeit (schizophrene Patienten gegenüber gesunden Kontrollen) auf die Glutamatkonzentration ($F = 5,407$; $df = 1$; $p = 0,024$).

Die Kovariaten Alter ($F = 2,690$; $df = 1$; $p = 0,107$) und Geschlecht ($F = 1,260$; $df = 1$; $p = 0,267$) zeigten im gerechneten Modell keinen signifikanten Einfluss auf die abhängige Variable.

Abbildung 3 stellt die Verteilung der Glutamatkonzentrationen im anterioren Zingulum dar.

Abbildung 3 Vergleich der Glutamatkonzentrationen zwischen schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollprobanden im Voxel des anterioren Gyrus cinguli

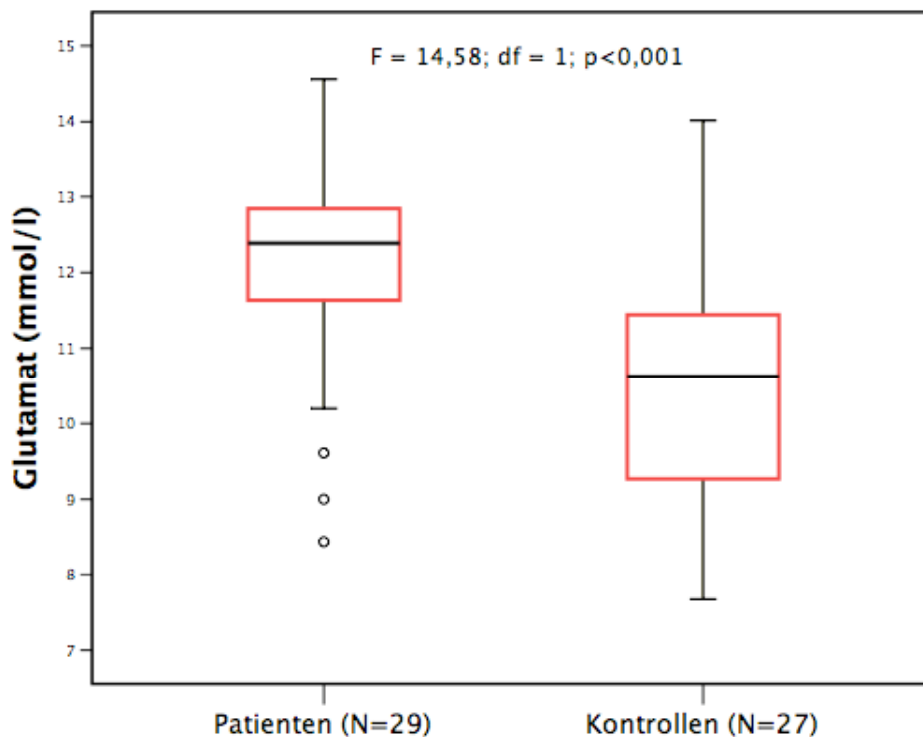


III.1.3. Linker Hippokampus

Im Voxel des linken Hippokampus ließ sich ein signifikanter Einfluss der Gruppenzugehörigkeit auf die abhängige Variable (Glutamatkonzentration im linken Hippokampus) nachweisen ($F = 14,581$; $df = 1$; $p < 0,001$). Die gerechnete Varianzanalyse ergab für die Kovariate Alter einen signifikanten Einfluss auf den Glutamatwert ($F = 8,387$; $df = 1$; $p = 0,006$). Die Kovariate Geschlecht hatte keinen signifikanten Einfluss ($F = 0,006$; $df = 1$; $p = 0,941$).

Abbildung 4 zeigt die Verteilung der Glutamatkonzentrationen im linken Hippokampus.

Abbildung 4 Vergleich der Glutamatkonzentrationen zwischen schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollprobanden im Voxel des linken Hippokampus

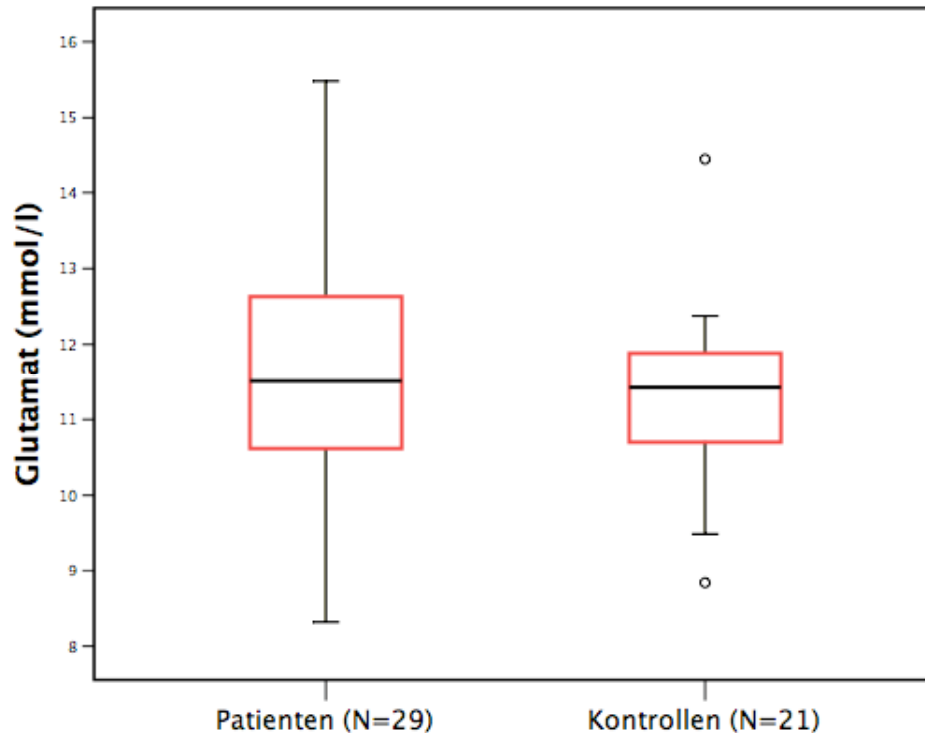


III.1.4. Posteriores Zingulum

In der Zielregion des posterioren Zingulums zeigte die gerechnete ANCOVA keinen signifikanten Gruppenunterschied der Glutamatkonzentrationen ($F = 0,162$; $df = 1$; $p = 0,689$) und auch die Kovariaten Alter ($F = 2,323$; $df = 1$; $p = 0,134$) und Geschlecht ($F = 2,395$; $df = 1$; $p = 0,129$) hatten keinen signifikanten Einfluss auf die abhängige Variable.

Abbildung 5 zeigt die Verteilung der Glutamatkonzentrationen im posterioren Zingulum.

Abbildung 5 Vergleich der Glutamatkonzentrationen zwischen schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollprobanden im Voxel des posterioren Gyrus cinguli



III.1.2. Vergleich zwischen „akut Erkrankten“ und „chronisch Erkrankten“

Zu explorativen Zwecken wurde die Patientengruppe anhand der PANSS-Werte in die Gruppe der „akut Erkrankten“ und die Gruppe der „chronisch Erkrankten“ eingeteilt (siehe Kapitel II.1.2.). Tabelle 4 zeigt die Mittelwerte der Glutamatkonzentrationen in den drei Zielregionen.

Tabelle 4 Mittelwerte der Glutamatkonzentrationen (mmol/l), SD: Standardabweichung

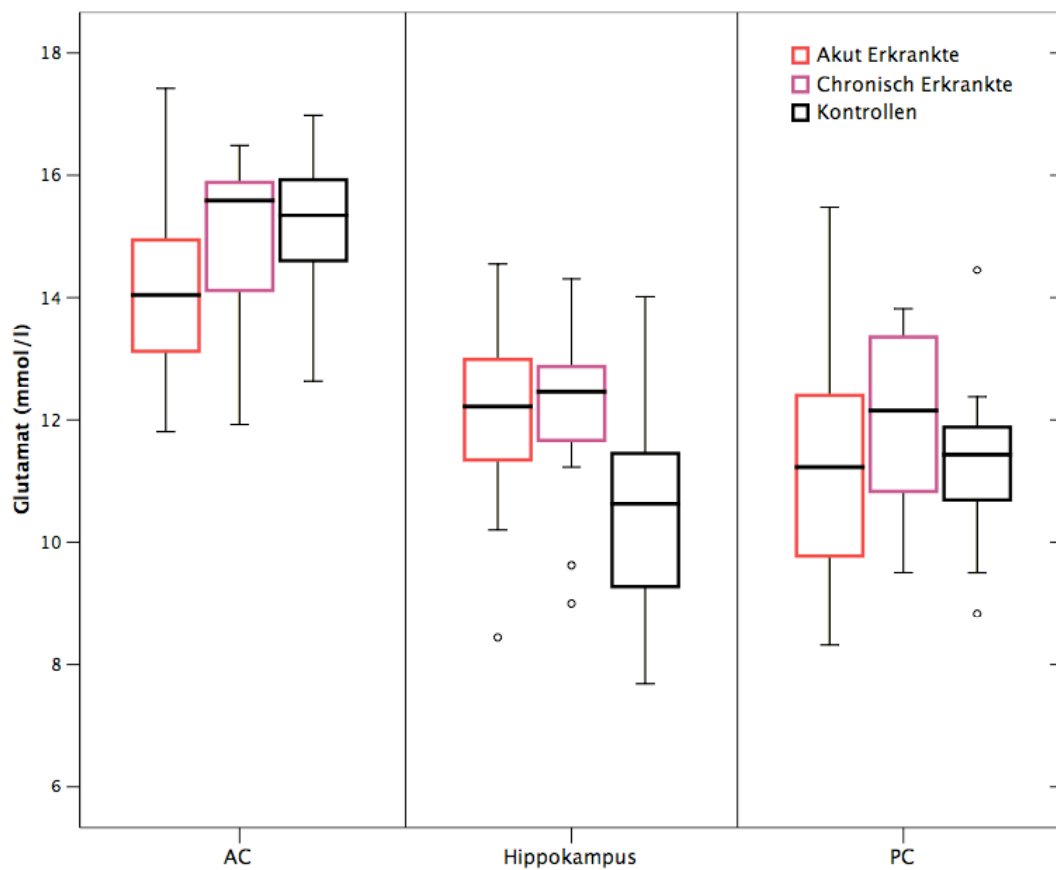
Voxel	„Akute Patienten“ (SD) [N]	„Chronische Patienten“ (SD) [N]
Anteriore Zingulum	14,24 (1,55) 16	14,93 (1,51) 12
Linker Hippokampus	12,08 (1,52) 16	12,15 (1,55) 12
Posteriore Zingulum	11,20 (1,82) 16	11,98 (1,57) 12

Bei gleicher Fallzahl der Gruppe der „akut Erkrankten“ (N = 16) und der Gruppe der „chronisch Erkrankten“ (N = 12) in den Glutamatkonzentrationen der drei Zielregionen wurde eine multivariate Kovarianzanalyse (MANCOVA) durchgeführt. Abhängige Variablen waren die Glutamatkonzentrationen im anterioren Zingulum, linken Hippokampus und posterioren

Zingulum. Die Gruppenzugehörigkeit („akute Patienten“ gegenüber „chronischen Patienten“) diene als Einflussfaktor sowie Alter und Geschlecht als Kovariaten.

Hierbei ergab sich kein signifikanter Einfluss der Gruppenzugehörigkeit auf die Glutamatwerte in den drei Voxeln (AC: $F = 0,657$; $df = 1$; $p = 0,425$; HC: $F = 0,091$; $df = 1$; $p = 0,765$; PC: $F = 0,923$; $df = 1$; $p = 0,346$). Vgl. hierzu Abbildung 6.

Abbildung 6 Vergleich der Glutamatkonzentrationen von akut Erkrankten (N=16), chronisch Erkrankten (N=12) und gesunden Kontrollprobanden (AC: N=29; HC: N=27; PC: N=21) in den 3 Voxeln (AC: anteriores Zingulum, linker Hippokampus, PC: posteriores Zingulum)



III.2. KORRELATIONEN ZU KLINISCHEN PARAMETERN

Korrelationen von Glutamatwerten zu den klinischen Parametern PANSS (Positive And Negative Syndrome Scale), Erkrankungsdauer und kumulativer Behandlungsdauer mit Neuroleptika wurden für die gesamte Patientengruppe, chronisch Erkrankte und akut Erkrankte, berechnet (siehe Tabelle 5). Zunächst erfolgte bei allen Daten eine Überprüfung auf Normalverteilung mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov Anpassungstests.

III.2.1. PANSS

Bei Betrachtung aller Patienten, von denen PANSS-Werte vorlagen (N = 28), ergaben sich keine signifikanten Korrelationen für PANSS-positiv, PANSS-negativ und PANSS-total zu den Glutamatwerten in den drei Voxeln. Da das Geschlecht der Patientengruppe mit dem PANSS-positiv-Wert signifikant korrelierte ($r = 0,432$; $p < 0,05$), wurden für diesen Wert partielle Korrelationen mit der Kontrollvariable Geschlecht gerechnet. Auch dies führte zu keinen signifikanten Ergebnissen.

Sowohl bei den akut erkrankten Patienten (N = 16) als auch bei den chronisch erkrankten Patienten (N = 12) korrelierten die einzelnen PANSS-Werte nicht signifikant mit den Glutamatwerten.

III.2.2. Erkrankungsdauer

Da die Erkrankungsdauer signifikant mit dem Alter der Patienten korrelierte ($r = 0,667$; $p < 0,001$), wurden partielle Korrelationen mit der Kontrollvariable Alter gerechnet.

In der gesamten Patientengruppe korrelierten die Glutamatwerte des anterioren und posterioren Zingulums signifikant mit der Erkrankungsdauer ($r = 0,403$; $p = 0,037$ und $r = 0,503$; $p = 0,007$; vergleiche hierzu Abbildung 7 und 8), nicht jedoch im Voxel des linken Hippokampus.

Sowohl in der Gruppe der akut Erkrankten als auch in der Gruppe der chronisch Erkrankten fand sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen den Glutamatwerten und der Erkrankungsdauer.

III.2.3. Kumulative Behandlungsdauer

Der Zusammenhang zwischen den gemessenen Glutamatkonzentrationen und den kumulativen Behandlungsjahren mit Neuroleptika wurde, auf Grund des ordinalen Skalenniveaus der Variable, mittels eines Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman berechnet. Innerhalb der Patientengruppe führte dies zu keinen signifikanten Ergebnissen. Bei ausschließlicher

Betrachtung der akut erkrankten Patienten und der chronisch erkrankten Patienten konnte ebenfalls keine signifikante Korrelation gezeigt werden.

Tabelle 5 Korrelationen der Glutamatkonzentrationen mit klinischen und neurokognitiven Parametern

	Gesamte Pat.-Gruppe			Akut Erkrankte			Chronisch Erkrankte		
	AC	HC	PC	AC	HC	PC	AC	HC	PC
PANSS-total	r=-0,19 p=0,33	r=-0,01 p=0,94	r=-0,26 p=0,18	r=-0,10 p=0,72	r=0,16 p=0,55	r=-0,26 p=0,32	r=-0,16 p=0,62	r=-0,36 p=0,25	r=-0,01 p=0,98
PANSS-positiv	r=-0,09 p=0,66	r=0,08 p=0,71	r=-0,13 p=0,51	r=0,16 p=0,56	r=0,45 p=0,08	r=-0,22 p=0,41	r=-0,15 p=0,65	r=-0,51 p=0,09	r=-0,13 p=0,69
PANSS-negativ	r=0,23 p=0,24	r=0,14 p=0,47	r=0,14 p=0,48	r=0,20 p=0,46	r=0,27 p=0,32	r=-0,08 p=0,78	r=-0,18 p=0,57	r=0,11 p=0,74	r=-0,10 p=0,75
Erkrankungsdauer	r=0,40 p=0,04	r=0,17 p=0,40	r=0,50 p=0,01	r=0,03 p=0,93	r=-0,20 p=0,45	r=0,10 p=0,73	r=0,23 p=0,47	r=-0,27 p=0,40	r=0,08 p=0,82
Kum. Beh.-Dauer	r=0,02 p=0,93	r=-0,26 p=0,18	r=0,25 p=0,20	r=-0,40 p=0,13	r=-0,40 p=0,12	r=-0,07 p=0,79	r=0,17 p=0,60	r=-0,10 p=0,75	r=0,45 p=0,14
VLMT(1)	r=-0,48 p=0,01	r=-0,31 p=0,12	r=-0,34 p=0,09	r=-0,37 p=0,20	r=-0,06 p=0,83	r=-0,31 p=0,28	r=-0,15 p=0,67	r=-0,28 p=0,41	r=0,42 p=0,20
VLMT(2)	r=-0,33 p=0,10	r=-0,21 p=0,32	r=-0,22 p=0,28	r=-0,38 p=0,16	r=-0,24 p=0,38	r=-0,25 p=0,36	r=-0,24 p=0,48	r=-0,11 p=0,74	r=-0,16 p=0,64
VLMT(3)	r=-0,04 p=0,85	r=-0,09 p=0,67	r=-0,14 p=0,50	r=-0,23 p=0,42	r=-0,23 p=0,41	r=-0,24 p=0,39	r=0,18 p=0,59	r=0,09 p=0,79	r=-0,05 p=0,88
Stroop-II	r=0,17 p=0,41	r=0,30 p=0,14	r=0,04 p=0,85	r=0,38 p=0,16	r=0,35 p=0,20	r=0,37 p=0,18	r=-0,02 p=0,96	r=0,51 p=0,09	r=-0,16 p=0,63
WCST(1)	r=0,14 p=0,51	r=0,08 p=0,70	r=0,24 p=0,27	r=0,21 p=0,47	r=0,13 p=0,66	r=0,46 p=0,10	r=0,21 p=0,56	r=0,08 p=0,84	r=0,07 p=0,85
WCST(2)	r=0,09 p=0,68	r=-0,00 p=0,99	r=-0,18 p=0,40	r=0,08 p=0,80	r=-0,47 p=0,09	r=-0,20 p=0,50	r=-0,04 p=0,91	r=0,17 p=0,66	r=-0,34 p=0,33
WCST(3)	r=-0,12 p=0,58	r=-0,23 p=0,29	r=-0,08 p=0,72	r=-0,22 p=0,46	r=-0,50 p=0,07	r=-0,09 p=0,77	r=-0,27 p=0,44	r=0,53 p=0,12	r=-0,15 p=0,68

Fett gedruckt bei $p < 0,05$

VLMT(1): Summe der Dg1-5; VLMT(2): Wiedererkennensleistung; VLMT(3): Verlust nach zeitlicher Verzögerung

WCST(1): perseverative errors; WCST(2): conceptual level responses; WCST(3): categories completed

AC: anteriores Zingulum; HC: linker Hippokampus; PC: posteriores Zingulum

III.3. KORRELATIONEN ZU NEUROKOGNITIVEN WERTEN

Korrelationen von Glutamatwerten zu den Leistungen im verbalen Lern- und Merkfähigkeitstest, Stroop-Test und im Wisconsin Card Sorting Test wurden für die gesamte Patientengruppe, chronisch Erkrankte und akut Erkrankte, berechnet (vergleiche Tabelle 5). Bei statistisch signifikanter Korrelation dienen Streudiagramme der Veranschaulichung.

III.3.1. VLMT

Von 26 Patienten lagen auswertbare Daten im verbalen Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT) vor. Korrelationen zu den drei Parametern (1) Summe der Dg1-5, (2) Wiedererkennensleistung und (3) Verlust nach zeitlicher Verzögerung wurden nach Pearson (zweiseitig) berechnet. In der Patientengruppe korrelierte signifikant die Summe der Dg1-5 mit dem Glutamatwert im anterioren Zingulum ($r = -0,480$; $p = 0,013$). Auch die Berechnung einer partiellen Korrelation mit Alter und Geschlecht als Kontrollvariable lieferte ein signifikantes Ergebnis ($r = -0,432$; $p = 0,035$). Zur graphischen Darstellung des Zusammenhangs siehe Abbildung 9. In der Gruppe der akut Erkrankten und chronisch Erkrankten konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen den Parametern des VLMT und den Glutamatleveln gezeigt werden.

III.3.2. Stroop

27 schizophrene Patienten absolvierten den Stroop-Test, wovon 15 der Untergruppe „akut Erkrankte“ und 12 der Untergruppe „chronisch Erkrankte“ zugerechnet werden konnten.

Nach Überprüfung der Verteilungsform mit dem Kolmogorov-Smirnov Anpassungstest wurden Produkt-Moment-Korrelationen nach Pearson für die Variable Stroop-II (Zeit in Sekunden für das Farbenennen) mit den Glutamatwerten im Hippokampus, anterioren Zingulum und posterioren Zingulum berechnet. Da die Variable Alter signifikant mit der Leistung im Stroop-Test ($r = -0,384$; $p = 0,048$) korrelierte, wurden partielle Korrelationen mit der Kontrollvariable Alter gerechnet. In der gesamten Patientengruppe und den zwei Untergruppen ergaben sich hiernach keine signifikanten Korrelationen.

III.3.3. WCST

Auswertbare Ergebnisse lagen im Wisconsin Card Sorting Test (WCST) für 24 Patienten vor. Bei den Parametern „perseverative errors“ (perseverative Fehler) und „conceptual level responses“ ergaben sich durch den KSA keine wesentlichen Abweichungen von der Normalverteilung. Der KSA lieferte jedoch für den Parameter „categories completed“ einen Z-Wert = 1,888 bei $p = 0,002$.

Folglich konnte nicht von einer Normalverteilung der Werte ausgegangen werden und es wurden für diesen Parameter Rangkorrelationen nach Spearman gebildet.

Die Anzahl der perseverativen Fehler („perseverative errors“) und die „conceptual level responses“ korrelierten nicht signifikant mit den Glutamatwerten in der Patientengruppe. Auch die Korrelation der vervollständigten Kategorien („categories completed“) mit den Glutamatwerten in dieser Gruppe führte zu keinen signifikanten Ergebnissen.

Innerhalb der Gruppe der akut erkrankten Patienten (N = 14) und der Gruppe der chronisch Erkrankten (N = 10) wurden keine signifikanten Korrelationen errechnet.

Abbildung 7 Streudiagramm der Glutamatkonzentrationen im anterioren Zingulum (AC) und der Erkrankungsdauer in Jahren; gesamte Patientengruppe, N = 28

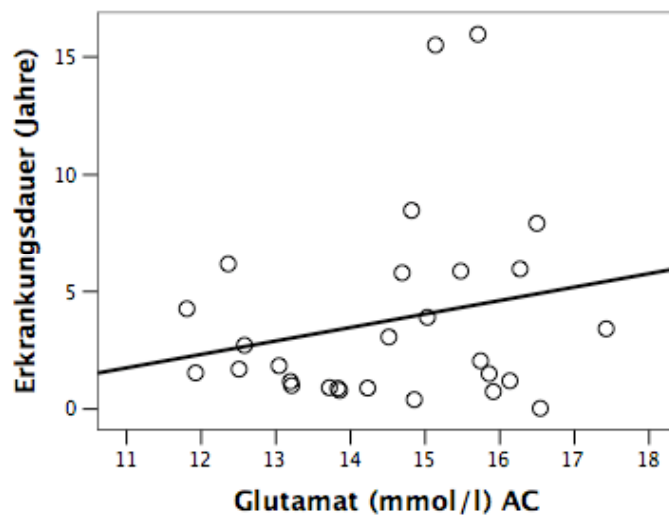


Abbildung 8 Streudiagramm der Glutamatkonzentrationen im posterioren Gyrus cinguli (PC) und der Erkrankungsdauer in Jahren; gesamte Patientengruppe, N = 28

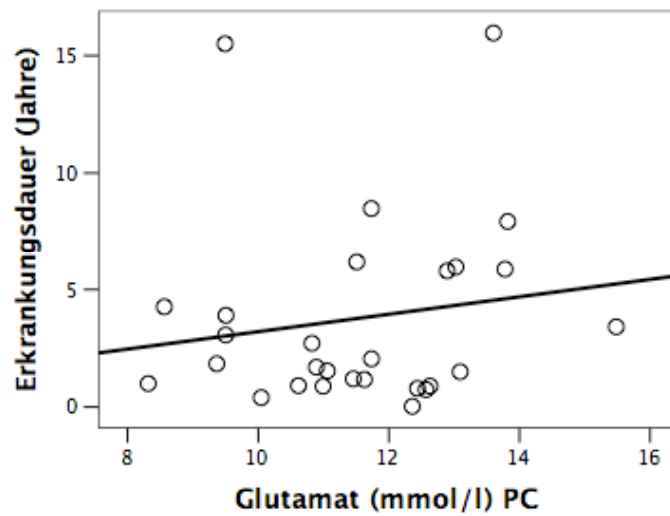
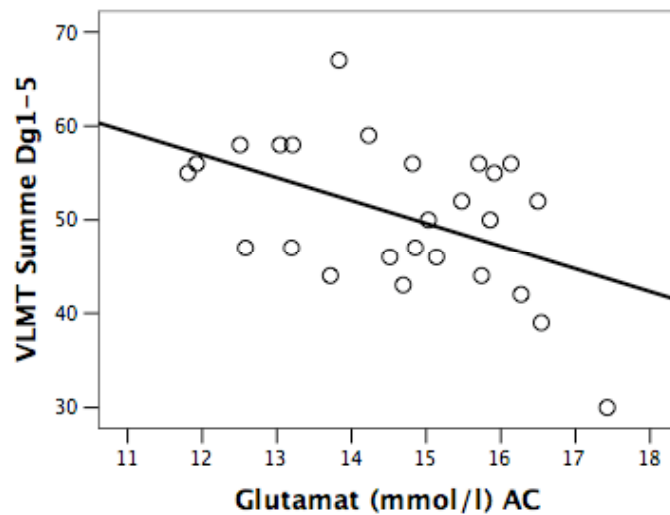


Abbildung 9 Streudiagramm der Glutamatkonzentrationen im anterioren Zingulum (AC) und der Summe der Dg1-5 im VLMT; gesamte Patientengruppe, N = 26



IV. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

IV.1. GLUTAMATKONZENTRATIONEN IM GRUPPENVERGLEICH

IV.1.1. Glutamat im Voxel des ACC

Im Vergleich der spektroskopisch gemessenen Glutamatkonzentrationen in der Zielregion des anterioren Gyrus cinguli unterschieden sich schizophrene Patienten signifikant von den gesunden Kontrollenprobanden ($F = 5,407$; $df = 1$; $p = 0,024$). Der Mittelwert lag bei 14,46 (1,56) mmol/l für die Patienten ($N = 29$) und 15,17 (1,11) mmol/l für die Kontrollen ($N = 29$). Fragestellung 1 kann damit positiv beantwortet werden.

Die Durchführung von univariaten Kovarianzanalysen für jedes Voxel wurde einer multivariaten Testung in Form einer MANCOVA vorgezogen, da sich die Fallzahl der gesunden Kontrollprobanden in den einzelnen Voxeln unterschied. Es ist anzumerken, dass bei drei Testungen eine Bonferroni-Korrektur (Bland und Altman, 1995) zur Vermeidung der Alphafehler-Kumulierung das Signifikanzniveau auf $p < 0,0167$ ($= 0,05/3$) senken würde. Diese sehr konservative Methode würde somit ein nicht signifikantes Ergebnis im Vergleich der Glutamatkonzentrationen im ACC bedeuten.

Eine Glutamatmangelhypothese, wie sie in der eingangs zitierten Literatur beschrieben wird, würde eine verminderte Konzentration von Glutamat in kortikalen Strukturen, wie dem anteriorem Zingulum, nahe legen. Insbesondere in dem viel beachteten Modell nach Carlsson (2006) geht man von einem glutamatergen Defizit in kortikalen Strukturen aus, welches zu einem Defekt im negativen Feedbackmechanismus der Dopaminfreisetzung im meso-limbischen Dopaminsystem führt. Es konnte gezeigt werden, dass NMDA-Rezeptorantagonisten wie Ketamin bei Gesunden die Dopaminfreisetzung im Striatum bei gleichzeitiger Amphetamingabe steigern und damit eine dysfunktionale dopaminerge Neurotransmission wie bei Schizophrenie induzieren (Kegeles et al., 2000).

Andere Arbeitsgruppen entwickelten jedoch ein Modell, in dem pharmakologisch verminderte Aktivität glutamaterger Neuronen über zwischengeschaltete GABAerge Nervenzellen andernorts eine erhöhte Aktivität glutamaterger Neuronen bewirken kann (Olney und Farber, 1995). Moghaddam und Adams (1998) beobachteten im Tiermodell, dass NMDA-Blockade zu verstärkter Glutamatfreisetzung im Präfrontalkortex führt.

Diese zwei, scheinbar widersprüchlichen, Modelle der Glutamat-Störung bei Schizophrenie, deuten auf die Komplexität des Problems hin. Beide Modelle beruhen jedoch lediglich auf einer

Vielzahl tierexperimenteller und pharmakologischer Untersuchungen. Der direkte experimentelle Nachweis eines gestörten Glutamatsystems beim Menschen mittels PET ist aus Mangel an praktikablen Radioliganden bisher nicht möglich. Weiterhin ist es fraglich, ob sich die genannten Modelle auf eine magnetresonanzspektroskopische Untersuchung, wie sie hier durchgeführt wurde, übertragen lassen. Mit der MRS wird die absolute Konzentration eines Metaboliten in einer Zielregion zu einem bestimmten Zeitpunkt gemessen. Das heißt, die errechnete Glutamatkonzentration spiegelt sowohl den Transmitterpool als auch den viel größeren metabolischen Pool wider. Das menschliche Gehirn enthält etwa 5 bis 15 mmol/l Glutamat, wovon nur etwa 3 bis 4 μM extrazellulär als Transmitter vorkommen (Schousboe, 1981). Dennoch weisen funktionelle Untersuchungen darauf hin, dass mr-spektroskopisch gemessene Glutamatkonzentrationen mit zerebraler Aktivität korreliert sind (Gallinat et al., 2006).

Nach derzeitigem Kenntnisstand liegen bisher vier Studien, mit insgesamt 56 Probanden, vor, in denen Glutamat direkt mit Hilfe der H-Magnetresonanzspektroskopie bei schizophrenen Patienten in einer das anteriore Zingulum enthaltenden Zielregion bestimmt wurde. Bartha et al. (1997) fanden, im Gegensatz zum vorliegenden Ergebnis, keine Veränderung der Glutamatkonzentration bei schizophrenen Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Die Übertragbarkeit dieses Befundes auf die vorliegende Arbeit ist jedoch nur sehr eingeschränkt möglich. Bartha et al. (1997) untersuchten ein $4,5 \text{ cm}^3$ großes Voxel, welches den linken medialen Präfrontalkortex (inklusive der Brodmann-Areale 24, 32 und 9) und somit nur einen Teil des linken ACC repräsentierte. Die Patientengruppe bestand aus noch nicht medizierten Patienten in der ersten Episode, während in vorliegender Untersuchung ausschließlich medizierte Patienten untersucht wurden. Darüber hinaus arbeiteten Bartha und Kollegen lediglich mit einem Scanner der Feldstärke 1,5 T, was, wie eingangs erwähnt, die Sensitivität eines MRS-Experiments erheblich beeinträchtigt.

Die Arbeitsgruppe um Théberge et al. fand bei 21 unmedizierten Ersterkrankten keinen Unterschied der Glutamatwerte im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden (Théberge et al., 2002). 21 chronisch schizophrene Patienten zeigten ein vermindertes Glutamatlevel im Vergleich zu Gesunden (Théberge et al., 2003). Dieser Befund konnte somit in vorliegender Untersuchung repliziert werden, wobei einige Unterschiede zur Methodik von Théberge et al. bestehen. In den zitierten Studien wurde ein MR-Scanner mit der Feldstärke 4,0 Tesla und STEAM-Sequenzen zur Erzeugung der Spektren verwendet. Das untersuchte Voxel des linken anterioren Zingulums hatte eine Größe von $1,5 \text{ cm}^3$ und war somit deutlich kleiner als dasjenige in vorliegender Untersuchung (20 cm^3). Die Anregung einer relativ großen Zielregion verbessert zwar das Signal-Rausch-Verhältnis des Experiments, jedoch auf Kosten der topografischen Spezifität. Das

heißt, dass die gemessene Glutamatkonzentration in einem großen Voxel, wie in vorliegender Untersuchung, nicht nur die Konzentration des Metaboliten im ACC, sondern auch in angrenzenden Bereichen widerspiegeln könnte.

Ein weiterer Unterschied zur Methodik von Théberge et al. und ein möglicher Nachteil vorliegender Untersuchung könnte die Position des ACC-Voxels (siehe Abbildung 2) sein. Die Zielregion für das anteriore Zingulum der vorliegenden Arbeit befindet sich oberhalb des Corpus callosum und umfasst sowohl linken als auch rechten Gyrus cinguli. Dies könnte problematisch sein, da einige Studien von unterschiedlichen Veränderungen des linken und rechten anterioren zingulären Kortex berichten (siehe zum Beispiel Yücel et al., 2002).

Auch bei Betrachtung des Patientenkollektivs der Studie von Théberge et al. (2003) und vorliegender Untersuchung fallen Unterschiede auf. Die chronisch erkrankten Patienten der zitierten Untersuchung haben eine durchschnittliche Erkrankungsdauer von 15,7 Jahren und ein Durchschnittsalter von 37 Jahren. In vorliegender Untersuchung lag die durchschnittliche Erkrankungsdauer bei 3,8 Jahren und das Durchschnittsalter bei 27,6 Jahren.

27 von 29 Patienten der vorliegenden Untersuchung wurden mit einem atypischen Neuroleptikum (Risperidon) behandelt. 14 der 21 Patienten bei Théberge et al. (2003) waren auf ein konventionelles Neuroleptikum eingestellt und nur 7 bekamen atypische Neuroleptika. Dies ist insofern interessant, als dass Goff et al. (2002) einen Anstieg glutamaterger Konzentrationen (jedoch inklusive Glutamin und GABA) im Zingulum nach Wechsel von konventioneller zu atypischer Medikation zeigen konnten.

Im Gegensatz zur Untersuchung von Théberge et al. (2003) und dem vorliegenden Ergebnis zeigt eine weitere, kürzlich veröffentlichte, Longitudinalstudie der gleichen Arbeitsgruppe (Théberge et al., 2007b) keinen Unterschied der Glutamatwerte im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden bei einer Erkrankungsdauer von 4,7 Jahren und überwiegender Medikation mit atypischen Neuroleptika. Die Arbeiten von Théberge et al. (2002, 2003, 2007b) legen insgesamt nahe, dass es bei schizophrenen Patienten zu einer Reduktion glutamaterger Synapsen erst ab einer gewissen Erkrankungsdauer kommen könnte. Die vorliegende Arbeit zeigt wiederum, dass verminderte Glutamatkonzentrationen auch schon bei Patienten mit einer relativ kurzen Erkrankungsdauer (3,8 Jahre) und überwiegend atypischer Neuroleptikamedikation zu beobachten sind.

Dem anterioren Zingulum, als Teil des präfrontalen Kortex und limbischen Systems, wird eine entscheidende Rolle in der Pathophysiologie der Schizophrenie zugeschrieben. Neben einer Volumenreduktion (Baiano et al., 2007) und vermindertem Metabolismus (Haznedar et al., 2004) konnten verminderte NAA- (Steen et al., 2005) und Glutamatkonzentrationen (Théberge et al.,

2003) in der H-MRS gezeigt werden. Dieses Ergebnis, zusammen mit dem theoretischen Konstrukt eines kortikalen Glutamatmangels bei Schizophrenie, konnte in der vorliegenden Arbeit bestätigt werden. Bei nur sehr wenigen Studien, die sich bis jetzt mit der direkten Bestimmung von Glutamat im ACC schizophrener Patienten auseinander gesetzt haben, und teils widersprüchlichen Ergebnissen, ist es dringend erforderlich, dass weitere Untersuchungen mit zuverlässiger Methodik initiiert werden.

IV.1.2. Glutamat im Voxel des linken Hippokampus

Bei 29 schizophrenen Patienten zeigten sich im Voxel des linken Hippokampus signifikant erhöhte Glutamatkonzentrationen im Vergleich zu 27 gesunden Kontrollprobanden ($F = 14,581$; $df = 1$; $p < 0,001$). Die Mittelwerte lagen bei 12,10 (1,47) mmol/l für die Patienten und 10,42 (1,53) mmol/l für die Kontrollen. Damit kann Fragestellung 2a positiv beantwortet werden.

Die direkte Bestimmung von Glutamat mittels H-MRS im Hippokampus schizophrener Patienten wird, nach derzeitigem Wissenstand, in drei Untersuchungen beschrieben. Diese drei Studien stammen aus der gleichen Arbeitsgruppe, greifen auf die gleiche MRS-Methodik zurück und einige Patientendaten in Rüscher et al. (2008) sind auch in den Studien von Tebartz van Elst et al. (2005) und Olbrich et al. (2008) enthalten.

Tebartz van Elst et al. (2005) zeigten signifikant erhöhte Glutamatwerte im linken anterioren Hippokampus chronisch erkrankter Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden. Dieses Ergebnis konnte somit in der vorliegenden Arbeit repliziert werden, wobei der Vergleich dieser beiden Untersuchungen nur eingeschränkt möglich ist.

Bei Tebartz van Elst et al. (2005) wurden 21 Patienten mit chronischer Schizophrenie eingeschlossen, welche aufgrund akuter Exazerbation hospitalisiert waren. Allerdings erfolgte der Gruppenvergleich der Glutamatkonzentrationen mit lediglich 8 Patienten. Die Patientengruppe hatte ein Durchschnittsalter von 28,5 Jahren und eine durchschnittliche Erkrankungsdauer von 5,3 Jahren. Der BPRS-Wert lag bei 33,9. Im Vergleich hierzu war in vorliegender Studie der Großteil des Patientenkollektivs in ambulanter Behandlung (16 ambulant und 13 stationär). Das Durchschnittsalter lag bei 27,6 und die Erkrankungsdauer bei 3,8 Jahren. Der durchschnittliche BPRS-Wert betrug 42,9. Auch bei Betrachtung des MRS-Protokolls von Tebartz van Elst et al. (2005) zeigen sich einige Unterschiede zur vorliegenden Untersuchung. Bei gleicher Sequenz (PRESS) und T_R (3 s) wurde die Echozeit $T_E = 30$ ms deutlich kürzer

gewählt, als in der vorliegenden Arbeit ($T_E = 80$ ms), und ein MR-Scanner der Feldstärke 2 Tesla verwendet. Vorteil einer etwas längeren Echozeit ist es, dass die Resonanzen von störenden Makromolekülen zum Messzeitpunkt bereits größtenteils abgeklungen sind (Schubert et al., 2004). Während Tebartz van Elst und Kollegen keine Einteilung in graue Substanz, weiße Substanz und zerebrospinale Flüssigkeit vornahmen, konnte in vorliegender Untersuchung eine Gewebssklassifizierung und anschließende Bereinigung der Zielregion um den Anteil der zerebrospinalen Flüssigkeit erfolgen, was zu etwas höheren Glutamatkonzentrationen in der Zielregion führt (siehe Schubert et al., 2004). Tebartz van Elst et al. (2005) wählten ein 8 cm^3 großes Voxel im anterioren Anteil des linken Hippokampus. Das Voxel der vorliegenden Arbeit hatte eine Größe von 12 cm^3 , wie bereits erwähnt, zugunsten eines besseren Signal-Rausch-Verhältnisses, bei geringerer topografischer Spezifität. In der Studie von Tebartz van Elst et al. (2005) fallen deutlich geringere Konzentrationsmittelwerte als in vorliegender Untersuchung auf. In der Patientengruppe lag dieser bei $4,34 (1,00) \text{ mmol/kg}$ (entspricht $4,51 \text{ mmol/l}$) und in der Kontrollgruppe bei $2,37 (0,20) \text{ mmol/kg}$ ($2,46 \text{ mmol/l}$). Dieser Umstand wurde unter anderem in einer Korrespondenz von Théberge et al. (2007a) kritisiert. Die Werte der vorliegenden Arbeit von $12,10 (1,47) \text{ mmol/l}$ und $10,42 (1,53) \text{ mmol/l}$ sind im Bereich der Literaturwerte von postmortem-Untersuchungen (Banay-Schwartz et al., 1992) und in-vivo H-MRS-Studien (etwa $7\text{-}12 \text{ mmol/l}$; Übersicht siehe Schubert et al., 2004).

Da in vorliegender Studie Glutamatkonzentrationen von schizophrenen Patienten im Sinne einer Querschnittsstudie zu einem bestimmten Zeitpunkt gemessen wurden, lässt sich nicht sagen, ob die erhöhten Glutamatwerte in diesem Kollektiv ein „state“- oder „trait“-Marker sind, das heißt, ob Glutamat nur in bestimmten Krankheitsphasen oder als ein grundsätzliches Merkmal der Erkrankung konstant erhöht ist. Die Subtypisierung der Patienten nach vorherrschender Positiv- („akut Erkrankte“) bzw. Negativsymptomatik („chronisch Erkrankte“) legt, bei nicht signifikantem Gruppenunterschied der Glutamatwerte ($F = 0,091$; $df = 1$; $p = 0,765$), nahe, dass ein Glutamatexzess zumindest in unterschiedlichen Krankheitsstadien zu beobachten ist. Darüber hinaus spricht die fehlende Korrelation zu psychopathologischen Parametern (siehe Kapitel III.2.1.) dafür, dass erhöhte Glutamatkonzentrationen ein „trait“-Marker der Erkrankung sein könnten. Inwiefern Veränderungen der Glutamatlevel einen Effekt chronischer Medikation darstellen, ist ein weiterer Punkt, der in einigen Arbeiten diskutiert wird (z.B. Théberge et al., 2003, 2007b). Im vorliegenden Patientenkollektiv korrelierten die Glutamatwerte nicht mit der Anzahl kumulativer Behandlungsjahre mit Neuroleptika, was gegen einen solchen Effekt sprechen würde.

Dass der Hippokampus eine zentrale Rolle in der Neuropathologie und Pathophysiologie der Schizophrenie spielt, gilt als gesichert (Übersicht siehe Harrison, 2004). Sowohl in-vivo-Befunde, wie eine Volumenreduktion, als auch post-mortem-Befunde, wie histologische Veränderungen, sprechen für diesen Umstand. Man geht davon aus, dass eine Veränderung in der Organisation und dem Funktionieren neuronaler Kreisläufe innerhalb des Hippokampus und in Verbindungen zu anderen Strukturen, vor allem dem Präfrontalkortex, besteht. Unter anderem der Befund einer verminderten Dichte der Kainat- und AMPA-Rezeptoren im Hippokampus (Übersicht siehe Meador-Woodruff und Healy, 2000) spricht dafür, dass vor allem glutamaterge Neuronen und Synapsen betroffen sind. Dies wiederum steht in Einklang mit dem Ergebnis veränderter Glutamatlevel bei schizophrenen Patienten in vorliegender Untersuchung. AMPA- und Kainatrezeptoren könnten, bei sekundärem Glutamatexzess nach NMDA-Unterfunktion, gegenregulatorisch reduziert sein (Konradi und Heckers, 2003).

Der Nachweis erhöhter Glutamatlevel im Hippokampus schizophrener Erkrankter passt also gut zu anderen Befunden dieser Hirnstruktur und bestätigt das Ergebnis der bislang einzigen H-MRS-Studie bei vergleichbarem Patientenkollektiv und direkter Glutamat-Bestimmung (Tebartz van Elst et al., 2005). Zukünftige Studien sollten insbesondere klären, ob glutamaterge Veränderungen im Hippokampus schizophrener Patienten nur zu bestimmten Zeitpunkten oder über die gesamte Erkrankungsdauer bzw. schon davor zu beobachten sind. Hierfür würde sich die Durchführung von Longitudinalstudien anbieten.

IV.1.3. Glutamat im Voxel des PC

Der explorative Vergleich der Glutamatkonzentrationen im Voxel des posterioren Zingulums ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollen.

Zum jetzigen Zeitpunkt liegen nach umfassender Literaturrecherche keine Studien vor, in denen eine direkte Bestimmung von Glutamat mittels Magnetresonanzspektroskopie im posterioren Zingulum schizophrener Patienten durchgeführt wurde.

Eine Einschränkung des vorliegenden negativen Ergebnisses könnte, wie im Bereich des ACC, die Position des PC-Voxels sein. Dieses liegt medial und umfasst sowohl linke als auch rechte Anteile des posterioren Zingulums (siehe Abbildung 2). Haznedar et al. (2004) zeigten

erniedrigte Glukosestoffwechsel-Raten bei schizophrenen Patienten lediglich im rechten Anteil des PC.

NMDA-Rezeptorantagonisten können zu neuropathologischen Veränderungen im posterioren Zingulum bzw. retrosplenialen Kortex der Ratte führen (Olney und Farber, 1995). Dieser Umstand, der ursprünglich im tierexperimentellen Schlaganfallmodell entdeckt wurde und mit einer sekundären Disinhibition glutamaterger Neurone erklärt wird, könnte, bei angenommener NMDA-Unterfunktion, für veränderte Glutamatlevel schizophrener Patienten in diesem Gehirnbereich sprechen. Auch der Befund verminderter NAA/Cr-Level im PC schizophrener Patienten (Shimizu et al., 2007) impliziert metabolische Veränderungen in diesem Areal. Die vorliegende Arbeit konnte dies nicht bestätigen. Ob es tatsächlich eine Verbindung zwischen dem erwähnten pharmakologischen Tiermodell und MRS-Befunden beim Patienten im posterioren Zingulum gibt, sollte Gegenstand weiterer Untersuchungen sein.

IV.2. KORRELATIONEN ZU KLINISCHEN UND NEUROKOGNITIVEN WERTEN

Die Berechnung von Korrelationen der Glutamatwerte zu klinischen Werten der gesamten Patientengruppe ergab statistisch signifikante Zusammenhänge zwischen der Erkrankungsdauer und den Glutamatkonzentrationen von anteriorem ($r = 0,403$; $p = 0,037$) und posteriorem Zingulum ($r = 0,503$; $p = 0,007$). Von den neurokognitiven Werten korrelierte die Summe der Dg1-5 im VLMT signifikant mit den Glutamatwerten im anterioren Zingulum ($r = -0,480$; $p = 0,013$). Innerhalb der Untergruppe der „akut Erkrankten“ und der „chronisch Erkrankten“ ergaben sich keine signifikanten Korrelationen.

Aufgrund des explorativen Charakters der Korrelations-Berechnungen wurde in der vorliegenden Arbeit für jedes Voxel insgesamt 36-mal auf signifikanten Zusammenhang getestet. Um dem Problem der Alphafehler-Kumulierung bei multipler Signifikanz-Testung zu begegnen, wurde eine Bonferroni-Korrektur (Bland und Altman, 1995) durchgeführt. Demnach führt eine Anpassung des Signifikanzniveaus von 0,05 auf $0,05/36$ ($\approx 0,0014$) zu keinen signifikanten Ergebnissen in sämtlichen in dieser Arbeit gerechneten Korrelationen.

IV.2.1. Klinische Parameter

Zu diesem Zeitpunkt liegen keine Studien vor, in denen Werte der Positive And Negative Syndrome Scale (PANSS) mit denen einer direkten Glutamat-Bestimmung mittels H-MRS

korreliert wurden. Théberge et al. (2002) fanden, ähnlich der vorliegenden Studie, keine signifikante Korrelation zwischen der Glutamatkonzentration und den vergleichbaren klinischen Parametern SANS (Scale for the Assessment of Negative Symptoms) und SAPS (Scale for the Assessment of Positive Symptoms) bei unmedizierten ersterkrankten Patienten. In einer Untersuchung von Ohrmann et al. (2005) konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Glx (Glutamat/Glutamin) im dorsolateralen Präfrontalkortex und den PANSS-Werten schizophrener Patienten festgestellt werden. Die vorliegende Arbeit legt nahe, dass es keinen Zusammenhang zwischen psychopathologischen Parametern und den Glutamatkonzentrationen in den drei Zielregionen bei schizophrenen Patienten gibt, allerdings ist dieses negative Ergebnis, bei geringer Probandenzahl, mit Vorsicht zu interpretieren und bedarf einer Bestätigung durch nachfolgende Untersuchungen.

Die nach Bonferroni-Korrektur fehlende statistisch signifikante Korrelation zwischen der Erkrankungsdauer und den Glutamatleveln der vorliegenden Arbeit bestätigt die Ergebnisse von Théberge et al. (2003, 2007b) und Tebartz van Elst et al. (2005). Die Glutamatlevel in den untersuchten Zielregionen scheinen sich, zumindest bis zum Untersuchungszeitpunkt, nicht kontinuierlich mit zunehmender Erkrankungsdauer zu verändern. Wahrscheinlicher erscheint, dass eine erhöhte Glutamatkonzentration im Hippokampus, wie sie in der vorliegenden Arbeit gezeigt wurde, ein Merkmal bestimmter Krankheitsepisoden ist bzw. relativ konstant ab Erkrankungsbeginn vorkommt. Wie bereits erwähnt, würden sich zur Klärung dieser Frage, insbesondere Longitudinalstudien anbieten.

Die Anzahl der Behandlungsjahre mit Neuroleptika korrelierte in vorliegender Arbeit nicht signifikant mit den gemessenen Glutamatkonzentrationen. Auch Ohrmann et al. (2005, 2007) fanden hier keinen signifikanten Zusammenhang, wobei in diesen Studien der dorsolaterale Präfrontalkortex untersucht wurde und Glx (Glutamat/Glutamin), statt direkt Glutamat, bestimmt wurde. Veränderte Glutamatwerte, wie sie in dieser Untersuchung im anterioren Zingulum und Hippokampus beobachtet wurden, scheinen kein Ergebnis antipsychotischer Medikation zu sein. Einschränkend muss erwähnt werden, dass in vorliegender Studie ausschließlich medizierte Patienten untersucht wurden und das Fehlen einer signifikanten Korrelation auch durch einen Deckeneffekt bedingt sein könnte.

IV.2.2. Neurokognitive Werte

Wie eingangs beschrieben, kann eine Modulation des glutamatergen Systems durch NMDA-Blockade zu Veränderungen im Lernen und Erinnern verbaler Information führen (Morgan und

Curran, 2006). Areale im Gehirn, welche für diesen Bereich menschlicher Neurokognition verantwortlich gemacht werden, sind insbesondere der Hippokampus und der Präfrontalkortex (Weis und Krug, 2008). In der vorliegenden Arbeit konnte eine Veränderung der Glutamatkonzentration im linken Hippokampus bei Schizophrenie gezeigt werden. Diese Glutamatkonzentrationen korrelierten jedoch nicht signifikant mit Werten des VLMT, einem Test des deklarativen Verbalgedächtnisses. Ebenso fand sich nach statistischer Korrektur kein signifikanter Zusammenhang zu Glutamatwerten des anterioren und posterioren Zingulums. Zum jetzigen Zeitpunkt sind keine anderen Studien bekannt, in denen spektroskopisch gewonnene Glutamatwerte mit Ergebnissen verbaler Gedächtnistests korreliert wurden. Ohrmann et al. (2007) fanden signifikante Korrelationen zwischen Glx- und AVL (Auditory Verbal Learning Test)-Werten schizophrener Patienten in einem Voxel des linken dorsolateralen Präfrontalkortex. Das Ergebnis vorliegender Untersuchung kann diesen, nur eingeschränkt vergleichbaren, Befund somit nicht bestätigen.

Eine Blockade des glutamatergen NMDA-Rezeptors führt in den meisten Studien zu keiner signifikanten Verschlechterung der Leistungen im Stroop-Test bei gesunden Probanden (Rowland et al., 2005a). Jedoch zeigten ebenfalls Rowland et al. (2005b), dass erhöhte Glutaminlevel im anterioren Zingulum zumindest geringfügig signifikant mit Stroop-Leistungen bei Gesunden korrelieren. Das Ergebnis wurde als Hinweis für eine erhöhte Glutamatfreisetzung im anterioren Zingulum nach NMDA-Blockade und damit verbundener Beeinträchtigung kognitiver Funktionen interpretiert, wobei sich die Glutamatlevel selbst nicht signifikant unterschieden. In vorliegender Arbeit konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Leistung im Stroop-Test und den Glutamatkonzentrationen im ACC und den anderen Zielregionen gefunden werden. Vergleichbare Studien mit schizophrenen Patienten liegen nicht vor. Der Stroop-Test existiert in unterschiedlichen Formaten (Lezak, 1995) und es gibt Hinweise darauf, dass sich die klassische Testform mit spaltenweise vorgegebenen Items von der computergestützten Variante in ihren psychometrischen Eigenschaften unterscheidet (Perlstein et al., 1998). Da in der vorliegenden Arbeit eine klassische Variante des Tests mit 100 Items verwendet wurde, könnte dies eine mögliche Schwachstelle der Untersuchung sein. Darüber hinaus gibt es unterschiedliche Möglichkeiten der Testauswertung: nach Zeit, Anzahl der Fehler oder Anzahl der genannten Items nach einer bestimmten Zeit. Es wurde berichtet, dass die Fehleranzahl schizophrener Patienten bei Interferenz vergleichsweise konsistenter erhöht ist als die Bearbeitungszeit, wie sie in vorliegender Untersuchung gemessen wurde (Müller, 2008), was wiederum eine mögliche Fehlerquelle sein könnte.

Die Leistungen der schizophrenen Patienten im Wisconsin Card Sorting Test korrelierten nicht signifikant mit den Glutamatwerten in den drei Voxeln. Insbesondere die Funktion des dorsolateralen Präfrontalkortex gilt als entscheidend für diesen Test zur Untersuchung der kognitiven Flexibilität bei Konzeptwechseln. Keine der Zielregionen der vorliegenden Untersuchung umfasste dieses Areal. Jedoch deuten einige Befunde auf eine Störung der funktionellen Konnektivität verschiedener Kortextbereiche im Gegensatz zu primärer Dysfunktion des Frontalkortex als neurobiologische Grundlage der veränderten WCST-Leistungen bei Schizophrenie hin (Kubicki et al., 2007). In einer Studie von Rüscher et al. (2008) korrelierten die Parameter „perseverative errors“, „categories completed“ und „conceptual level responses“ signifikant mit spektroskopisch gemessenen Glutamatwerten im linken Hippokampus schizophrener Patienten und wurden als Hinweis für gestörte fronto-temporale Konnektivität gedeutet. Dieses Ergebnis konnte somit in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden. Im Vergleich der Untersuchungen fallen deutlich schlechtere Leistungen in den drei Kategorien des WCST bei Rüscher et al. (2008) im Gegensatz zu vorliegender Studie auf. Die durchschnittliche Anzahl der perseverativen Fehler betrug beispielsweise 24,8 (23,4) gegenüber 12,7 (7,3). Das Fehlen eines signifikanten Zusammenhangs zwischen der Leistung im WCST und Glutamat könnte durch einen Floor-Effekt geringer perseverativer Fehler bzw. durch einen Deckeneffekt hoher „categories completed“- und „conceptual level responses“-Werte bedingt sein.

IV.3. AUSBLICK

Die bisher wirksamste und gängigste Therapie schizophrener Störungen ist die antidopaminerge Pharmakotherapie. Die Entwicklung dieser Medikamente beruhte im Wesentlichen auf präklinischen Tiermodellen und einem, wie wir heute wissen, unvollständigen Verständnis der Pathophysiologie der Schizophrenie (McGuire et al., 2008). Bildgebende Verfahren wie die Protonen-Magnetresonanztomographie können nicht-invasiv und in-vivo zu einem besseren Verständnis schizophrener Neurobiologie und somit der Entwicklung neuer antipsychotischer Medikamente führen. Untersuchungen, wie die vorliegende, bestätigen die Theorie eines dysfunktionalen Glutamatsystems und können so Grundlage für die Entwicklung Glutamat-aktiver Substanzen in der Behandlung der Schizophrenie sein. Dass dies ein vielversprechender Weg ist, konnte jüngst durch eine Studie mit dem mGlu2/3-Agonisten LY2140023 gezeigt werden (Patil et al., 2007). Sowohl Positiv-, als auch Negativsymptomatik gingen in ähnlichem Ausmaß zurück wie in der Vergleichsgruppe mit Olanzapin bei gleichzeitig geringerer

Prolaktinerhöhung, Extrapyramidalsymptomatik und Gewichtszunahme. Weitere Glutamat-aktive Substanzen sind in der Entwicklung und könnten zu einer neuen Form antipsychotischer Therapie jenseits der Dopaminmodulation führen.

Die Diagnose einer Schizophrenie wird derzeit alleine anhand von klinischen Befunden erhoben, auch weil auf neurobiologischer Ebene ein pathophysiologischer Kernmechanismus bisher fehlt.

Dies schränkt die Anwendung bildgebender Verfahren, wie der H-MRS, in Diagnostik und klinischem Gebrauch, zusätzlich zu den hohen Kosten und der geringen Verfügbarkeit, ein.

Allerdings ist es denkbar, dass die metabolische Bildgebung mittels Magnetresonanztomographie in Zukunft eine Rolle in der möglichst frühen Detektion pathophysiologischer Veränderungen bei prodromalen Patienten noch vor dem Ausbruch florider psychotischer Symptome spielen könnte. Tibbo et al. (2004) fanden beispielsweise veränderte Glutamat/Glutamin-Werte bei Personen mit hohem genetischen Risiko für Schizophrenie. Weitere Studien, insbesondere auch bei Patienten in der Prodromalphase, wären hier hilfreich.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Es gibt eine Vielzahl von Hinweisen, dass eine Störung des Glutamatsystems eine entscheidende Rolle in der Pathophysiologie der Schizophrenie spielt. Hierzu gehören pharmakologische Untersuchungen mit NMDA-Rezeptorantagonisten, Tiermodelle, Veränderungen in der Expression von Glutamatrezeptoren in post-mortem-Untersuchungen, Kandidatengene mit Verbindung zum Glutamatsystem, Interaktionen zwischen Dopamin und Glutamat und die Wirksamkeit Glutamat-aktiver Substanzen bei Schizophrenie.

Die Protonen-Magnetresonanzspektroskopie bietet die Möglichkeit einer in-vivo-Messung von Glutamat im menschlichen Gehirn. Untersuchungen bei schizophrenen Patienten sind weder zahlreich noch ergibt sich aus ihnen bisher ein einheitliches Bild, inwiefern der Glutamatgehalt verschiedener zerebraler Strukturen zu unterschiedlichen Krankheitsstadien verändert ist.

In der vorliegenden Studie wurden 29 Patienten mit Schizophrenie und 29 gesunde Kontrollprobanden untersucht. Die Patientengruppe ließ sich in die zwei Untergruppen der akut und der chronisch Erkrankten einteilen. Es erfolgte die Aufnahme von PRESS-Spektren in den drei Zielregionen: anteriores Zingulum, linker Hippokampus und posteriores Zingulum. Darauf folgend wurde die absolute Glutamatkonzentration berechnet.

Zusätzlich zu klinischen Parametern wurden neurokognitive Werte der Patientengruppe im verbalen Lern- und Merkfähigkeitstest, Stroop-Test und Wisconsin Card Sorting Test erhoben und mit den Glutamatwerten korreliert.

Die absoluten Konzentrationen von Glutamat waren im anterioren Zingulum der schizophrenen Patienten signifikant erniedrigt. In der Zielregion des linken Hippokampus ergaben sich signifikant erhöhte Glutamatkonzentrationen. Kein signifikanter Unterschied der Glutamatwerte zeigte sich im posterioren Zingulum und im Vergleich der akut und der chronisch erkrankten Patienten in allen drei Zielregionen.

Keine der Korrelationen zwischen den klinischen und neurokognitiven Werten einerseits und den Glutamatleveln andererseits erreichte nach Bonferroni-Korrektur statistische Signifikanz.

Erniedrigte Glutamatkonzentrationen im anterioren Zingulum chronischer Patienten, wie angenommen und in einer anderen Studie gezeigt, passen gut zur Theorie eines glutamatergen Defizits in kortikalen Strukturen bei Schizophrenie. In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt

werden, dass erniedrigte Glutamatwerte auch bei Patienten mit relativ kurzer Erkrankungsdauer und überwiegend atypischer Neuroleptikamedikation zu beobachten sind.

Erhöhte Glutamatkonzentrationen im Hippokampus bestätigen das Ergebnis einer anderen Studie und lassen sich mit neuropathologischen Veränderungen in post-mortem-Untersuchungen des Hippokampus verbinden. Ein erhöhter Glutamatgehalt im Hippokampus scheint in unterschiedlichen Krankheitsphasen vorzukommen.

Die Störung des Glutamatsystems bei Schizophrenie zeigt sich abhängig von der Zielregion und dem Krankheitsstadium unterschiedlich ausgeprägt. Weitere MRS-Untersuchungen mit zuverlässiger Methodik sollten die absoluten Glutamatveränderungen in Zielregionen, welche für die Pathophysiologie der Schizophrenie entscheidend sind, aufdecken. Hinsichtlich der Frage, inwiefern diese Veränderungen im Laufe der Erkrankung variieren, würden sich insbesondere Longitudinalstudien anbieten.

VI. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACC, AC:	Anteriorer Cingulärer Cortex (Anteriores Zingulum)
AMPA:	Alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-Isoxazolpropionat
ANCOVA:	Analysis of Covariance (Kovarianzanalyse)
BPRS:	Brief Psychiatric Rating Scale
DA:	Dopamin
(DL)PFC:	(Dorsolateraler) Präfrontalkortex
GABA:	Gamma-Aminobuttersäure
HC:	Hippokampus
H-MRS:	Protonen-Magnetresonanztomographie
KSA:	Kolmogorov-Smirnov Anpassungstest
MANCOVA:	Multivariate Analysis of Covariance (multivariate Kovarianzanalyse)
MR:	Magnetresonanz
MRS:	Magnetresonanztomographie
MRT:	Magnetresonanztomographie
NAA:	N-Acetylaspartat
NMDA:	N-methyl-D-Aspartat
PANSS:	Positive And Negative Syndrome Scale
PC:	Posteriorer Cingulärer Cortex (Posteriores Zingulum)
PCP:	Phenzyklidin
PET:	Positronenemissionstomographie
PPM:	parts per million
PRESS:	Point Resolved Spectroscopy
STEAM:	Stimulated Echo Acquisition Method
T _E :	Echozeit
T _R :	Repetitionszeit
VLMT:	Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest
VOI:	volume of interest
WCST:	Wisconsin Card Sorting Test
ZNS:	Zentralnervensystem

VII. LITERATURVERZEICHNIS

- Abbott, C. & Bustillo, J. (2006). What have we learned from proton magnetic resonance spectroscopy about schizophrenia? A critical update. *Curr Opin Psychiatry*, 19(2), 135-139.
- Abi-Dargham, A. (2003). Evidence from brain imaging studies for dopaminergic alterations in schizophrenia. *Dopamine in the Pathophysiology and Treatment of Schizophrenia*. (pp. 15-47). London: Martin Dunitz.
- Ashburner, J. & Friston, K. (1997). Multimodal image coregistration and partitioning--a unified framework. *Neuroimage*, 6(3), 209-217.
- Baiano, M., David, A., Versace, A., Churchill, R., Balestrieri, M., & Brambilla, P. (2007). Anterior cingulate volumes in schizophrenia: a systematic review and a meta-analysis of MRI studies. *Schizophr Res*, 93(1-3), 1-12.
- Ballard, T. M., Pauly-Evers, M., Higgins, G. A., Ouagazzal, A. M., Mutel, V., Borroni, E., et al. (2002). Severe impairment of NMDA receptor function in mice carrying targeted point mutations in the glycine binding site results in drug-resistant nonhabituating hyperactivity. *J Neurosci*, 22(15), 6713-6723.
- Banay-Schwartz, M., Lajtha, A., & Palkovits, M. (1992). Regional distribution of glutamate and aspartate in adult and old human brain. *Brain Res*, 594(2), 343-346.
- Barch, D. M. (2006). What can research on schizophrenia tell us about the cognitive neuroscience of working memory? *Neuroscience*, 139(1), 73-84.
- Bartha, R., Williamson, P. C., Drost, D. J., Malla, A., Carr, T. J., Cortese, L., et al. (1997). Measurement of glutamate and glutamine in the medial prefrontal cortex of never-treated schizophrenic patients and healthy controls by proton magnetic resonance spectroscopy. *Arch Gen Psychiatry*, 54(10), 959-965.
- Bland, J. M. & Altman, D. G. (1995). Multiple significance tests: the Bonferroni method. *BMJ*, 310(6973), 170.

- Buchanan, R. W., Javitt, D. C., Marder, S. R., Schooler, N. R., Gold, J. M., McMahon, R. P., et al. (2007). The Cognitive and Negative Symptoms in Schizophrenia Trial (CONSIST): the efficacy of glutamatergic agents for negative symptoms and cognitive impairments. *Am J Psychiatry*, *164*(10), 1593-1602.
- Bustillo, J. R., Rowland, L. M., Lauriello, J., Petropoulos, H., Hammond, R., Hart, B., et al. (2002). High choline concentrations in the caudate nucleus in antipsychotic-naive patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*, *159*(1), 130-133.
- Cardno, A. G., Marshall, E. J., Coid, B., Macdonald, A. M., Ribchester, T. R., Davies, N. J., et al. (1999). Heritability estimates for psychotic disorders: the Maudsley twin psychosis series. *Arch Gen Psychiatry*, *56*(2), 162-168
- Carlsson, A. (2003). Historical aspects and future directions. In S. Kapur & Y. Leclercq (Eds.), *Dopamine in the Pathophysiology and Treatment of Schizophrenia*. (pp. 1-13). London: Martin Dunitz.
- Carlsson, A. (2006). The neurochemical circuitry of schizophrenia. *Pharmacopsychiatry*, *39 Suppl 1*, S10-4.
- Carpenter, W. T., Jr. & Buchanan, R. W. (1994). Schizophrenia. *N Engl J Med*, *330*(10), 681-690.
- Carr, D. B. & Sesack, S. R. (2000). Projections from the rat prefrontal cortex to the ventral tegmental area: target specificity in the synaptic associations with mesoaccumbens and mesocortical neurons. *J Neurosci*, *20*(10), 3864-3873.
- Cepeda, C., Hurst, R. S., Altemus, K. L., Flores-Hernandez, J., Calvert, C. R., Jokel, E. S., et al. (2001). Facilitated glutamatergic transmission in the striatum of D2 dopamine receptor-deficient mice. *J Neurophysiol*, *85*(2), 659-670.
- Cepeda, C. & Levine, M. S. (2006). Where do you think you are going? The NMDA-D1 receptor trap. *Sci STKE*, *2006*(333), pe20.
- Chowdari, K. V., Mirnics, K., Semwal, P., Wood, J., Lawrence, E., Bhatia, T., et al. (2002). Association and linkage analyses of RGS4 polymorphisms in schizophrenia. *Hum Mol Genet*, *11*(12), 1373-1380.

- Chumakov, I., Blumenfeld, M., Guerassimenko, O., Cavarec, L., Palicio, M., Abderrahim, H., et al. (2002). Genetic and physiological data implicating the new human gene G72 and the gene for D-amino acid oxidase in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *99*(21), 13675-13680.
- Creese, I., Burt, D. R., & Snyder, S. H. (1976). Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of antischizophrenic drugs. *Science*, *192*(4238), 481-483.
- Davis, K. L., Kahn, R. S., Ko, G., & Davidson, M. (1991). Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am J Psychiatry*, *148*(11), 1474-1486.
- Deng, X., Shibata, H., Takeuchi, N., Rachi, S., Sakai, M., Ninomiya, H., et al. (2007). Association study of polymorphisms in the glutamate transporter genes SLC1A1, SLC1A3, and SLC1A6 with schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, *144*(3), 271-278.
- Egan, M. F., Straub, R. E., Goldberg, T. E., Yakub, I., Callicott, J. H., Hariri, A. R., et al. (2004). Variation in GRM3 affects cognition, prefrontal glutamate, and risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *101*(34), 12604-12609.
- Elster, C., Schubert, F., Link, A., Walzel, M., Seifert, F., & Rinneberg, H. (2005). Quantitative magnetic resonance spectroscopy: semi-parametric modeling and determination of uncertainties. *Magn Reson Med*, *53*(6), 1288-1296.
- First, M. B., Gibbon, M., Spitzer, R. L., & Williams, J. M. B. (1996). *User's guide for the SCID-I for DSM-IV Axis I Disorders - Research Version*. New York: Biometrics Research.
- Gadian, D. G. (1995). *NMR and its applications to living systems* (2nd ed.). Oxford: Oxford University Press.
- Gallinat, J., Kunz, D., Senkowski, D., Kienast, T., Seifert, F., Schubert, F., et al. (2006). Hippocampal glutamate concentration predicts cerebral theta oscillations during cognitive processing. *Psychopharmacology (Berl)*, *187*(1), 103-111.
- Gallinat, J. & Schubert, F. (2007). Regional cerebral glutamate concentrations and chronic tobacco consumption. *Pharmacopsychiatry*, *40*(2), 64-67.
- Glantz, L. A. & Lewis, D. A. (2000). Decreased dendritic spine density on prefrontal cortical pyramidal neurons in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, *57*(1), 65-73.

- Glantz, L. A., Gilmore, J. H., Lieberman, J. A., & Jarskog, L. F. (2006). Apoptotic mechanisms and the synaptic pathology of schizophrenia. *Schizophr Res*, *81*(1), 47-63.
- Goff, D. C. & Coyle, J. T. (2001a). The emerging role of glutamate in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry*, *158*(9), 1367-1377.
- Goff, D. C., Leahy, L., Berman, I., Posever, T., Herz, L., Leon, A. C., et al. (2001b). A placebo-controlled pilot study of the ampakine CX516 added to clozapine in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*, *21*(5), 484-487.
- Goff, D. C., Hennen, J., Lyoo, I. K., Tsai, G., Wald, L. L., Evins, A. E., et al. (2002). Modulation of brain and serum glutamatergic concentrations following a switch from conventional neuroleptics to olanzapine. *Biol Psychiatry*, *51*(6), 493-497.
- Goff, D. C., Lamberti, J. S., Leon, A. C., Green, M. F., Miller, A. L., Patel, J., et al. (2008). A placebo-controlled add-on trial of the Ampakine, CX516, for cognitive deficits in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, *33*(3), 465-472.
- Gold, J. M. (2004). Cognitive deficits as treatment targets in schizophrenia. *Schizophr Res*, *72*(1), 21-28.
- Green, M. F., Kern, R. S., Braff, D. L., & Mintz, J. (2000). Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the "right stuff"? *Schizophr Bull*, *26*(1), 119-136.
- Green, M. F. & Nuechterlein, K. H. (1999). Should schizophrenia be treated as a neurocognitive disorder? *Schizophr Bull*, *25*(2), 309-319.
- Gupta, D. S., McCullumsmith, R. E., Beneyto, M., Haroutunian, V., Davis, K. L., & Meador-Woodruff, J. H. (2005). Metabotropic glutamate receptor protein expression in the prefrontal cortex and striatum in schizophrenia. *Synapse*, *57*(3), 123-131.
- Harrison, P. J. (2004). The hippocampus in schizophrenia: a review of the neuropathological evidence and its pathophysiological implications. *Psychopharmacology (Berl)*, *174*(1), 151-162.
- Harrison, P. J. & Weinberger, D. R. (2005). Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence. *Mol Psychiatry*, *10*(1), 40-68.

- Haznedar, M. M., Buchsbaum, M. S., Hazlett, E. A., Shihabuddin, L., New, A., & Siever, L. J. (2004). Cingulate gyrus volume and metabolism in the schizophrenia spectrum. *Schizophr Res*, 71(2-3), 249-262.
- Heaton, R. K., Chelune, G. J., Talley, J. L., Kay, G. G., & Curtiss, G. (1993). *Wisconsin Card Sorting Test Manual, Revised and Expanded* (2nd). Odessa, Florida: Psychological Assessment Resources.
- Heaton, R. K., Gladsjo, J. A., Palmer, B. W., Kuck, J., Marcotte, T. D., & Jeste, D. V. (2001). Stability and course of neuropsychological deficits in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 58(1), 24-32.
- Heinrichs, R. W. & Zakzanis, K. K. (1998). Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology*, 12(3), 426-445.
- Helmstaedter, C., Lendt, M., & Lux, S. (2001). *VLMT Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest - Manual*. Göttingen: Beltz Test GmbH.
- Heydebrand, G., Weiser, M., Rabinowitz, J., Hoff, A. L., DeLisi, L. E., & Csernansky, J. G. (2004). Correlates of cognitive deficits in first episode schizophrenia. *Schizophr Res*, 68(1), 1-9.
- Hirsch, S. R. & Weinberger, D. R. (2003). *Schizophrenia* (2nd ed.). Oxford: Blackwell Publishing.
- Ikonomidou, C., Bosch, F., Miksa, M., Bittigau, P., Vockler, J., Dikranian, K., et al. (1999). Blockade of NMDA receptors and apoptotic neurodegeneration in the developing brain. *Science*, 283(5398), 70-74.
- Jablensky, A. V. (2003). The epidemiological horizon. In S. R. Hirsch & D. R. Weinberger (Eds.), *Schizophrenia*. (2nd ed., pp. 203-231). Oxford: Blackwell.
- Javitt, D. C. & Zukin, S. R. (1991). Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 148(10), 1301-1308.
- Javitt, D. C. (2004). Glutamate as a therapeutic target in psychiatric disorders. *Mol Psychiatry*, 9(11), 984-97, 979.
- Jentsch, J. D., Redmond, D. E. J., Elsworth, J. D., Taylor, J. R., Youngren, K. D., & Roth, R. H. (1997). Enduring cognitive deficits and cortical dopamine dysfunction in monkeys after long-term administration of phencyclidine. *Science*, 277(5328), 953-955.

- Jentsch, J. D. & Roth, R. H. (1999). The neuropsychopharmacology of phencyclidine: from NMDA receptor hypofunction to the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 20(3), 201-225.
- Kay, S. R., Fiszbein, A., & Opler, L. A. (1987). The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*, 13, 261-276.
- Kegeles, L. S., Abi-Dargham, A., Zea-Ponce, Y., Rodenhiser-Hill, J., Mann, J. J., Van Heertum, R. L., et al. (2000). Modulation of amphetamine-induced striatal dopamine release by ketamine in humans: implications for schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 48(7), 627-640.
- Keshavan, M. S., Stanley, J. A., & Pettegrew, J. W. (2000). Magnetic resonance spectroscopy in schizophrenia: methodological issues and findings--part II. *Biol Psychiatry*, 48(5), 369-380.
- Kim, J. S., Kornhuber, H. H., Schmid-Burgk, W., & Holzmüller, B. (1980). Low cerebrospinal fluid glutamate in schizophrenic patients and a new hypothesis on schizophrenia. *Neurosci Lett*, 20(3), 379-382.
- Kircher, T. & Gauggel, S. (2008). *Neuropsychologie der Schizophrenie - Symptome, Kognition, Gehirn*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- Konradi, C. & Heckers, S. (2003). Molecular aspects of glutamate dysregulation: implications for schizophrenia and its treatment. *Pharmacol Ther*, 97(2), 153-179.
- Kremer, I., Vass, A., Gorelik, I., Bar, G., Blanaru, M., Javitt, D. C., et al. (2004). Placebo-controlled trial of lamotrigine added to conventional and atypical antipsychotics in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 56(6), 441-446.
- Krystal, J. H., Abi-Dargham, A., Laruelle, M., & Moghaddam, B. (1999). Pharmacologic models of psychoses. In D. S. Charney, E. J. Nestler, & B. S. Bunney (Eds.), *Neurobiology of mental illness*. New York, Oxford: Oxford University Press.
- Krystal, J. H., Bennett, A., Abi-Saab, D., Belger, A., Karper, L. P., D'Souza, D. C., et al. (2000). Dissociation of ketamine effects on rule acquisition and rule implementation: possible relevance to NMDA receptor contributions to executive cognitive functions. *Biol Psychiatry*, 47(2), 137-143.

- Kubicki, M., McCarley, R., Westin, C. F., Park, H. J., Maier, S., Kikinis, R., et al. (2007). A review of diffusion tensor imaging studies in schizophrenia. *J Psychiatr Res*, *41*(1-2), 15-30.
- Lahti, A. C., Koffel, B., LaPorte, D., & Tamminga, C. A. (1995). Subanesthetic doses of ketamine stimulate psychosis in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, *13*(1), 9-19.
- Lahti, A. C., Weiler, M. A., Tamara Michaelidis, B. A., Parwani, A., & Tamminga, C. A. (2001). Effects of ketamine in normal and schizophrenic volunteers. *Neuropsychopharmacology*, *25*(4), 455-467.
- Lambert, M. (2005). Symptomatik und klinische Subtypisierung. In D. F. Braus (Ed.), *Schizophrenie*. (pp. 3-15). Stuttgart: Schattauer.
- Lane, H. Y., Chang, Y. C., Liu, Y. C., Chiu, C. C., & Tsai, G. E. (2005). Sarcosine or D-serine add-on treatment for acute exacerbation of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry*, *62*(11), 1196-1204.
- Lang, U. E., Hellweg, R., Seifert, F., Schubert, F., & Gallinat, J. (2007). Correlation between serum brain-derived neurotrophic factor level and an in vivo marker of cortical integrity. *Biol Psychiatry*, *62*(5), 530-535.
- Laruelle, M. (2003a). dopamine transmission in the schizophrenic brain. In S. R. Hirsch & D. R. Weinberger (Eds.), *Schizophrenia*. (2nd ed., pp. 365-387). Oxford: Blackwell.
- Laruelle, M., Kegeles, L. S., & Abi-Dargham, A. (2003b). Glutamate, dopamine, and schizophrenia: from pathophysiology to treatment. *Ann N Y Acad Sci*, *1003*, 138-158.
- Lewis, D. A. & Levitt, P. (2002). Schizophrenia as a disorder of neurodevelopment. *Annu Rev Neurosci*, *25*, 409-432.
- Lezak, M. D. (1995). *Neuropsychological Assessment* (Third Edition). New York: Oxford University Press, Inc.
- Li, D. & He, L. (2007). Association study between the NMDA receptor 2B subunit gene (GRIN2B) and schizophrenia: a HuGE review and meta-analysis. *Genet Med*, *9*(1), 4-8.
- Liddle, P. F. (1987). The symptoms of chronic schizophrenia. A re-examination of the positive-negative dichotomy. *Br J Psychiatry*, *151*, 145-151.

- Lieberman, J. A., Kane, J. M., & Alvir, J. (1987). Provocative tests with psychostimulant drugs in schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)*, *91*(4), 415-433.
- Lieberman, J. A. (1999). Is schizophrenia a neurodegenerative disorder? A clinical and neurobiological perspective. *Biol Psychiatry*, *46*(6), 729-739.
- Lodge, D. & Anis, N. A. (1982). Effects of phencyclidine on excitatory amino acid activation of spinal interneurons in the cat. *Eur J Pharmacol*, *77*(2-3), 203-204.
- Lopez, A. D. & Murray, C. C. (1998). The global burden of disease, 1990-2020. *Nat Med*, *4*(11), 1241-1243.
- Luby, E. D., Gottlieb, J. S., Cohen, B. D., Rosenbaum, G., & Domino, E. F. (1962). Model psychoses and schizophrenia. *Am J Psychiatry*, *119*, 61-67.
- Malhotra, A. K., Pinals, D. A., Adler, C. M., Elman, I., Clifton, A., Pickar, D., et al. (1997). Ketamine-induced exacerbation of psychotic symptoms and cognitive impairment in neuroleptic-free schizophrenics. *Neuropsychopharmacology*, *17*(3), 141-150.
- Malhotra, A. K., Pinals, D. A., Weingartner, H., Sirocco, K., Missar, C. D., Pickar, D., et al. (1996). NMDA receptor function and human cognition: the effects of ketamine in healthy volunteers. *Neuropsychopharmacology*, *14*(5), 301-307.
- McGlashan, T. H. & Hoffman, R. E. (2000). Schizophrenia as a disorder of developmentally reduced synaptic connectivity. *Arch Gen Psychiatry*, *57*(7), 637-648.
- McGrath, J. J. & Murray, R. M. (2003). risk factors for schizophrenia: from conception to birth. In S. R. Hirsch & D. R. Weinberger (Eds.), *Schizophrenia*. (2nd ed., pp. 232-251). Oxford: Blackwell.
- McGuire, P., Howes, O. D., Stone, J., & Fusar-Poli, P. (2008). Functional neuroimaging in schizophrenia: diagnosis and drug discovery. *Trends Pharmacol Sci*, *29*(2), 91-98.
- Meador-Woodruff, J. H. & Healy, D. J. (2000). Glutamate receptor expression in schizophrenic brain. *Brain Res Brain Res Rev*, *31*(2-3), 288-294.

- Miyamoto, Y., Yamada, K., Noda, Y., Mori, H., Mishina, M., & Nabeshima, T. (2001). Hyperfunction of dopaminergic and serotonergic neuronal systems in mice lacking the NMDA receptor epsilon1 subunit. *J Neurosci*, *21*(2), 750-757.
- Moghaddam, B., Adams, B., Verma, A., & Daly, D. (1997). Activation of glutamatergic neurotransmission by ketamine: a novel step in the pathway from NMDA receptor blockade to dopaminergic and cognitive disruptions associated with the prefrontal cortex. *J Neurosci*, *17*(8), 2921-2927.
- Moghaddam, B. & Adams, B. W. (1998). Reversal of phencyclidine effects by a group II metabotropic glutamate receptor agonist in rats. *Science*, *281*(5381), 1349-1352.
- Moghaddam, B. & Jackson, M. E. (2003). Glutamatergic animal models of schizophrenia. *Ann N Y Acad Sci*, *1003*, 131-137.
- Mohamed, S., Paulsen, J. S., O'Leary, D., Arndt, S., & Andreasen, N. (1999). Generalized cognitive deficits in schizophrenia: a study of first-episode patients. *Arch Gen Psychiatry*, *56*(8), 749-754.
- Mohn, A. R., Gainetdinov, R. R., Caron, M. G., & Koller, B. H. (1999). Mice with reduced NMDA receptor expression display behaviors related to schizophrenia. *Cell*, *98*(4), 427-436.
- Morgan, C. J. & Curran, H. V. (2006). Acute and chronic effects of ketamine upon human memory: a review. *Psychopharmacology (Berl)*, *188*(4), 408-424.
- Müller, B. (2008). Exekutivfunktionen-Psychologie. In T. Kircher & S. Gauggel (Eds.), *Neuropsychologie der Schizophrenie - Symptome, Kognition, Gehirn*. (pp. 285-302). Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- Mueser, K. T. & McGurk, S. R. (2004). Schizophrenia. *Lancet*, *363*(9426), 2063-2072.
- Nakanishi, S. (1992). Molecular diversity of glutamate receptors and implications for brain function. *Science*, *258*(5082), 597-603.
- Newcomer, J. W. & Krystal, J. H. (2001). NMDA receptor regulation of memory and behavior in humans. *Hippocampus*, *11*(5), 529-542.

- Niendam, T. A., Bearden, C. E., Rosso, I. M., Sanchez, L. E., Hadley, T., Nuechterlein, K. H., et al. (2003). A prospective study of childhood neurocognitive functioning in schizophrenic patients and their siblings. *Am J Psychiatry*, *160*(11), 2060-2062.
- Ohnuma, T., Tessler, S., Arai, H., Faull, R. L., McKenna, P. J., & Emson, P. C. (2000). Gene expression of metabotropic glutamate receptor 5 and excitatory amino acid transporter 2 in the schizophrenic hippocampus. *Brain Res Mol Brain Res*, *85*(1-2), 24-31.
- Ohrmann, P., Siegmund, A., Suslow, T., Spitzberg, K., Kersting, A., Arolt, V., et al. (2005). Evidence for glutamatergic neuronal dysfunction in the prefrontal cortex in chronic but not in first-episode patients with schizophrenia: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *Schizophr Res*, *73*(2-3), 153-157.
- Ohrmann, P., Siegmund, A., Suslow, T., Pedersen, A., Spitzberg, K., Kersting, A., et al. (2007). Cognitive impairment and in vivo metabolites in first-episode neuroleptic-naive and chronic medicated schizophrenic patients: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *J Psychiatr Res*, *41*(8), 625-634.
- Olbrich, H. M., Valerius, G., Rusch, N., Buchert, M., Thiel, T., Hennig, J., et al. (2008). Frontolimbic glutamate alterations in first episode schizophrenia: evidence from a magnetic resonance spectroscopy study. *World J Biol Psychiatry*, *9*(1), 59-63.
- Olney, J. W. & Farber, N. B. (1995). Glutamate receptor dysfunction and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, *52*(12), 998-1007.
- Olney, J. W., Newcomer, J. W., & Farber, N. B. (1999). NMDA receptor hypofunction model of schizophrenia. *J Psychiatr Res*, *33*(6), 523-533.
- Ozawa, S., Kamiya, H., & Tsuzuki, K. (1998). Glutamate receptors in the mammalian central nervous system. *Prog Neurobiol*, *54*(5), 581-618.
- Patil, S. T., Zhang, L., Martenyi, F., Lowe, S. L., Jackson, K. A., Andreev, B. V., et al. (2007). Activation of mGlu2/3 receptors as a new approach to treat schizophrenia: a randomized Phase 2 clinical trial. *Nat Med*, *13*(9), 1102-1107.

- Pardo, J. V., Pardo, P. J., Janer, K. W., & Raichle, M. E. (1990). The anterior cingulate cortex mediates processing selection in the Stroop attentional conflict paradigm. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 87(1), 256-259.
- Perlstein, W. M., Carter, C. S., Barch, D. M., & Baird, J. W. (1998). The Stroop task and attention deficits in schizophrenia: a critical evaluation of card and single-trial Stroop methodologies. *Neuropsychology*, 12(3), 414-425.
- Rowland, L. M., Astur, R. S., Jung, R. E., Bustillo, J. R., Lauriello, J., & Yeo, R. A. (2005a). Selective cognitive impairments associated with NMDA receptor blockade in humans. *Neuropsychopharmacology*, 30(3), 633-639.
- Rowland, L. M., Bustillo, J. R., Mullins, P. G., Jung, R. E., Lenroot, R., Landgraf, E., et al. (2005b). Effects of ketamine on anterior cingulate glutamate metabolism in healthy humans: a 4-T proton MRS study. *Am J Psychiatry*, 162(2), 394-396.
- Ruf, M. & Braus, D. F. (2005). Physikalische Grundlagen der Magnetresonanztomographie. In D. F. Braus (Ed.), *Schizophrenie*. (pp. 101-113). Stuttgart: Schattauer.
- Rüsch, N., Tebartz van Elst, L., Valerius, G., Buchert, M., Thiel, T., Ebert, D., et al. (2008). Neurochemical and structural correlates of executive dysfunction in schizophrenia. *Schizophr Res*, 99(1-3), 155-163.
- Schousboe, A. (1981). Transport and metabolism of glutamate and GABA in neurons and glial cells. *Int Rev Neurobiol*, 22, 1-45.
- Schubert, F., Gallinat, J., Seifert, F., & Rinneberg, H. (2004). Glutamate concentrations in human brain using single voxel proton magnetic resonance spectroscopy at 3 Tesla. *Neuroimage*, 21(4), 1762-1771.
- Selemon, L. D. & Goldman-Rakic, P. S. (1999). The reduced neuropil hypothesis: a circuit based model of schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 45(1), 17-25.
- Sheehan, D. V., Lecrubier, Y., Sheehan, K. H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., et al. (1998). The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry*, 59 Suppl 20, 22-33;quiz 34-57.

- Shimizu, E., Hashimoto, K., Ochi, S., Fukami, G., Fujisaki, M., Koike, K., et al. (2007). Posterior cingulate gyrus metabolic changes in chronic schizophrenia with generalized cognitive deficits. *J Psychiatr Res*, *41*(1-2), 49-56.
- Spooren, W., Ballard, T., Gasparini, F., Amalric, M., Mutel, V., & Schreiber, R. (2003). Insight into the function of Group I and Group II metabotropic glutamate (mGlu) receptors: behavioural characterization and implications for the treatment of CNS disorders. *Behav Pharmacol*, *14*(4), 257-277.
- Stanley, J. A., Williamson, P. C., Drost, D. J., Rylett, R. J., Carr, T. J., Malla, A., et al. (1996). An in vivo proton magnetic resonance spectroscopy study of schizophrenia patients. *Schizophr Bull*, *22*(4), 597-609.
- Stanley, J. A., Pettegrew, J. W., & Keshavan, M. S. (2000). Magnetic resonance spectroscopy in schizophrenia: methodological issues and findings--part I. *Biol Psychiatry*, *48*(5), 357-368.
- Steen, R. G., Hamer, R. M., & Lieberman, J. A. (2005). Measurement of brain metabolites by 1H magnetic resonance spectroscopy in patients with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychopharmacology*, *30*(11), 1949-1962.
- Stefani, M. R. & Moghaddam, B. (2005). Transient N-methyl-D-aspartate receptor blockade in early development causes lasting cognitive deficits relevant to schizophrenia. *Biol Psychiatry*, *57*(4), 433-436.
- Stefansson, H., Sigurdsson, E., Steinthorsdottir, V., Bjornsdottir, S., Sigmundsson, T., Ghosh, S., et al. (2002). Neuregulin 1 and susceptibility to schizophrenia. *Am J Hum Genet*, *71*(4), 877-892.
- Straub, R. E., Jiang, Y., MacLean, C. J., Ma, Y., Webb, B. T., Myakishev, M. V., et al. (2002). Genetic variation in the 6p22.3 gene DTNBP1, the human ortholog of the mouse dysbindin gene, is associated with schizophrenia. *Am J Hum Genet*, *71*(2), 337-348.
- Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, *18*, 643-662.
- Takahata, R. & Moghaddam, B. (2000). Target-specific glutamatergic regulation of dopamine neurons in the ventral tegmental area. *J Neurochem*, *75*(4), 1775-1778.

- Tamminga, C. A. (2006). The neurobiology of cognition in schizophrenia. *J Clin Psychiatry*, *67 Suppl 9*, 9-13; discussion 36-42.
- Tebartz van Elst, L., Valerius, G., Buchert, M., Thiel, T., Rusch, N., Bubl, E., et al. (2005). Increased prefrontal and hippocampal glutamate concentration in schizophrenia: evidence from a magnetic resonance spectroscopy study. *Biol Psychiatry*, *58*(9), 724-730.
- Théberge, J., Bartha, R., Drost, D. J., Menon, R. S., Malla, A., Takhar, J., et al. (2002). Glutamate and glutamine measured with 4.0 T proton MRS in never-treated patients with schizophrenia and healthy volunteers. *Am J Psychiatry*, *159*(11), 1944-1946.
- Théberge, J., Al-Semaan, Y., Williamson, P. C., Menon, R. S., Neufeld, R. W., Rajakumar, N., et al. (2003). Glutamate and glutamine in the anterior cingulate and thalamus of medicated patients with chronic schizophrenia and healthy comparison subjects measured with 4.0-T proton MRS. *Am J Psychiatry*, *160*(12), 2231-2233.
- Théberge, J., Jensen, J. E., & Rowland, L. M. (2007a). Regarding "Increased prefrontal and hippocampal glutamate concentration in schizophrenia: evidence from a magnetic resonance spectroscopy study". *Biol Psychiatry*, *61*(10), 1218-9; author reply 1219-20.
- Théberge, J., Williamson, K. E., Aoyama, N., Drost, D. J., Manchanda, R., Malla, A. K., et al. (2007b). Longitudinal grey-matter and glutamatergic losses in first-episode schizophrenia. *Br J Psychiatry*, *191*, 325-334.
- Tibbo, P., Hanstock, C., Valiakalayil, A., & Allen, P. (2004). 3-T proton MRS investigation of glutamate and glutamine in adolescents at high genetic risk for schizophrenia. *Am J Psychiatry*, *161*(6), 1116-1118.
- Tochigi, M., Suga, M., Ohashi, J., Otowa, T., Yamasue, H., Kasai, K., et al. (2006). No association between the metabotropic glutamate receptor type 3 gene (GRM3) and schizophrenia in a Japanese population. *Schizophr Res*, *88*(1-3), 260-264.
- Tsai, G., Lane, H. Y., Yang, P., Chong, M. Y., & Lange, N. (2004). Glycine transporter I inhibitor, N-methylglycine (sarcosine), added to antipsychotics for the treatment of schizophrenia. *Biol Psychiatry*, *55*(5), 452-456.

- Tseng, K. Y. & O'Donnell, P. (2004). Dopamine-glutamate interactions controlling prefrontal cortical pyramidal cell excitability involve multiple signaling mechanisms. *J Neurosci*, 24(22), 5131-5139.
- Tuominen, H. J., Tiihonen, J., & Wahlbeck, K. (2006). Glutamatergic drugs for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2), CD003730.
- Wang, C. Z. & Johnson, K. M. (2007). The role of caspase-3 activation in phencyclidine-induced neuronal death in postnatal rats. *Neuropsychopharmacology*, 32(5), 1178-1194.
- Weber-Fahr, W. & Braus, D. F. (2005). Metabolische Bildgebung. In D. F. Braus (Ed.), *Schizophrenie*. (pp. 215-228). Stuttgart: Schattauer.
- Weickert, C. S., Straub, R. E., McClintock, B. W., Matsumoto, M., Hashimoto, R., Hyde, T. M., et al. (2004). Human dysbindin (DTNBP1) gene expression in normal brain and in schizophrenic prefrontal cortex and midbrain. *Arch Gen Psychiatry*, 61(6), 544-555.
- Weis, S. & Krug, A. (2008). Gedächtnis-Bildgebung. In T. Kircher & S. Gauggel (Eds.), *Neuropsychologie der Schizophrenie - Symptome, Kognition, Gehirn*. (pp. 270-284). Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- Weishaupt, D., Köchli, V. D., & Marincek, B. (2003). *Wie funktioniert MRI?* (4. Auflage ed.). Berlin: Springer.
- Wiedholz, L. M., Owens, W. A., Horton, R. E., Feyder, M., Karlsson, R. M., Hefner, K., et al. (2007). Mice lacking the AMPA GluR1 receptor exhibit striatal hyperdopaminergia and 'schizophrenia-related' behaviors. *Mol Psychiatry*.
- Wood, S. J., Berger, G., Velakoulis, D., Phillips, L. J., McGorry, P. D., Yung, A. R., et al. (2003). Proton magnetic resonance spectroscopy in first episode psychosis and ultra high-risk individuals. *Schizophr Bull*, 29(4), 831-843.
- Yucel, M., Stuart, G. W., Maruff, P., Wood, S. J., Savage, G. R., Smith, D. J., et al. (2002). Paracingulate morphologic differences in males with established schizophrenia: a magnetic resonance imaging morphometric study. *Biol Psychiatry*, 52(1), 15-23.

Zoccali, R., Muscatello, M. R., Bruno, A., Cambria, R., Mico, U., Spina, E., et al. (2007). The effect of lamotrigine augmentation of clozapine in a sample of treatment-resistant schizophrenic patients: a double-blind, placebo-controlled study. *Schizophr Res*, 93(1-3), 109-116.

VIII. ANHANG**VIII.1. ERKLÄRUNG AN EIDES STATT**

„Ich, Jonas Kohler, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Veränderungen des Glutamatgehalts zerebraler Strukturen bei Schizophrenie“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift

VIII.2. DANKSAGUNG

Herrn Prof. Dr. Jürgen Gallinat danke ich für die freundliche Überlassung des Themas und die engagierte und zeitaufwendige Betreuung dieser Arbeit.

Ich bedanke mich bei allen Mitgliedern der Arbeitsgruppe an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie sowie der Physikalisch-Technischen Bundesanstalt, ohne deren Mitarbeit und Hilfe die Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Besonderen Dank schulde ich hier Frau Dr. Karolina Leopold und Frau Ines Häke für die Mitarbeit bei der Rekrutierung und neurokognitiven Testung der Patienten. Herrn Dr. Florian Schubert bin ich speziell für die jederzeit gern gewährten Ratschläge und die kritische Durchsicht des Manuskripts dankbar.

Schließlich danke ich meiner gesamten Familie sowie meiner Freundin Lena für die andauernde Unterstützung und Ermutigung in allen Phasen dieser Arbeit.

VIII.3. LEBENSLAUF

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.