

Aus der Psychiatrischen Klinik und Hochschulambulanz
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**P300-Amplitudenreduktion bei Patienten mit Schizophrenie
und Gesunden in Abhängigkeit von einem
Polymorphismus im NR3A-Gen**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Susanne Prinz
aus München

Gutachter/in: 1. Prof. Dr. med. J. Gallinat
 2. Prof. Dr. med. M. Bajbouj
 3. Priv.-Doz. Dr. med. O. Pogarell

Datum der Promotion: 09.09.2011

Inhaltsverzeichnis

I	Einleitung	6
II	Einführung	7
1	Die Schizophrenie	7
1.1	Bedeutung, Klassifikation, klinisches Bild	7
1.2	Kognitive Störungen, Aufmerksamkeitsstörungen	8
1.3	Neurobiologische Grundlagen der Schizophrenie: Genetik, strukturelle und funktionelle Veränderungen des Gehirns	10
2	Die NR3A-Untereinheit des Glutamat-Rezeptors	14
2.1	Glutamaterge Neurotransmission und Frontalhirnstörungen bei Schizophrenie	14
2.2	Bedeutung der NR3A-Untereinheit	18
2.3	NR3A-Genetik	20
3	Das Konzept der Endophänotypen	21
4	Die akustisch evozierte P300-Komponente	23
4.1	Das EEG und evozierte Potentiale und deren Bedeutung für die psychiatrische Forschung	23
4.2	Die akustisch evozierte P300-Komponente im oddball-Paradigma	25
4.3	Biologische Grundlagen der P300-Komponente	29
5	Zusammenführung der Konzepte	30
III	Fragestellungen dieser Untersuchung und abgeleitetes Untersuchungsdesign	32
IV	Material und Methoden	34
1	Ablauf der Untersuchung	34

2	Beschreibung der Stichprobe und Rekrutierung	34
2.1	Rekrutierung	34
2.2	Ein- und Ausschlusskriterien	35
2.3	Beschreibung der Stichprobe	35
3	Ethik	36
4	EEG-Aufzeichnung und Auswertung	37
4.1	Aufzeichnung des EEG und der P300-Komponente	37
4.2	Analyse der P300-Komponente	38
5	Genetische Analyse	38
6	Datenanalyse und Statistik	39
V	Ergebnisse	40
1	Allel- und Genotypenhäufigkeiten	40
2	Unterschiede zwischen den P300-Amplituden in den Diagnosegruppen	41
3	Einfluss von Alter und Geschlecht auf die P300-Amplituden	42
4	Multivariate Testung der Effekte von Diagnose und Genotyp und des Effekts einer Interaktion von Genotyp und Diagnose auf die P300-Amplituden	42
5	Effekt des Genotyps in den Teilstichproben	46
VI	Diskussion	49
1	Zusammenfassung der Befunde	49
2	Diskussion der Operationalisierung	50
3	Diskussion der einzelnen Befunde	52
3.1	Zu den Allel- und Genotypenhäufigkeiten in den beiden Subgruppen	52
3.2	Zu den Unterschieden zwischen den Amplituden der P300-Komponente in den beiden Diagnosegruppen	52

Inhaltsverzeichnis

3.3	Zum Effekt von Alter und Geschlecht auf die P300-Amplitude	53
3.4	Zum Effekt des Genotyps auf die P300-Amplitude insgesamt	54
3.5	Zum Effekt des Genotyps auf die P300-Amplitude bei den Gesunden	55
3.6	Zum Effekt des Genotyps auf die P300-Amplitude bei den Patienten mit Schizophrenie	60
3.7	Zum Effekt der Interaktion zwischen Genotyp und Diagnose auf die P300-Amplitude	67
4	Schlussfolgerungen und Ausblick	68
4.1	Zentrale Aussage nach dieser Studie	68
4.2	Kritik an der vorliegenden Studie	69
4.3	Andere geeignete Untersuchungsmethoden	72
4.4	Implikationen für die Therapie	74
VII	Zusammenfassung	77
VIII	Literaturverzeichnis	79
	Lebenslauf	99
	Selbständigkeitserklärung	101
	Danksagung	102

I Einleitung

Kognitive Defizite spielen bei der Schizophrenie eine wichtige Rolle. Während die Positivsymptomatik für Außenstehende meist eindrücklicher ist, sind es eher die Negativsymptomatik und die kognitiven Defizite, die den Betroffenen im Alltagsleben auf längere Sicht beeinträchtigen. Man fand unter anderem, dass Defizite in den kognitiven Bereichen „verbales logisches Denken“ und „Konzeptbildung“ mit einer bereits vor Ausbruch der floriden Psychose vorhandenen Beeinträchtigung korrelierten, was wiederum auf einen starken genetischen Effekt bzw. einen Endophänotypen hinweist (Addington & Addington 1993). Aber auch auf die Prognose hatte in der genannten Untersuchung die kognitive Beeinträchtigung einen signifikanten Effekt.

Halluzinationen und Wahnvorstellungen treten in floriden psychotischen Phasen auf und sprechen in den meisten Fällen gut auf Antipsychotika (vor allem D2-Antagonisten) an. Für die kognitiven Defizite gibt es hingegen bislang nur ziemlich unbefriedigende medikamentöse Therapieansätze. Daher ist es notwendig, die pathophysiologischen und biochemischen Entstehungsmechanismen von kognitiven Störungen inklusive der genetischen Grundlagen der Pathophysiologie mit Hilfe von geeigneten Methoden zu erforschen.

II Einführung

1 Die Schizophrenie

1.1 Bedeutung, Klassifikation, klinisches Bild

In einer Untersuchung von Goldner wurde für schizophrene Psychosen eine Lebenszeitprävalenz von 0,55% angegeben (Goldner et al., 2002), während die jährliche Inzidenzrate bei 0,05% liegt (Möller, 2005). Die große Differenz zwischen Prävalenz und Inzidenz weist darauf hin, dass es sich um eine Erkrankung handelt, die sich über einen längeren Zeitraum erstreckt. Die Defizite, die bei zwei Drittel der Betroffenen zurückbleiben, führen nicht nur zu Ausfällen aus dem Arbeitsleben, häufig kommt es zu Frühberentungen. So ist die Psychose eine der Hauptursachen von Behinderung bzw. Erwerbsminderung. In einer Studie, in der 14 Länder mit berücksichtigt wurden (Ustun et al., 1999) stand Psychose an dritter Stelle der behindernden Erkrankungen nach Tetraplegie und Demenz und damit noch vor Paraplegie und Blindheit.

Da viele verschiedene Symptome in unterschiedlicher Art miteinander auftreten können, ist es schwer, ein einheitliches klinisches Bild zu beschreiben. Die Symptome einer Schizophrenie können in Positiv- oder Plussymptome und Negativ- oder Minussymptome unterschieden werden. Mit Positivsymptomatik ist die Symptomatik gemeint, die zum normalen Erleben und Verhalten einer Person hinzukommt. Es handelt sich meist um Symptome einer floriden Psychose, wie Wahnvorstellungen, Halluzinationen, aber auch Feindseligkeit oder Zerfahrenheit im Denken. Der Ausdruck Negativsymptomatik bezieht sich auf einen Mangel an Erleben oder Verhalten, wie affektive Verflachung, soziale Rückzüglichkeit, Antriebsmangel, Mangel an Abstraktionsfähigkeit. Dabei zeigt die Negativsymptomatik einen engen Zusammenhang mit typischen kognitiven Defiziten (Andreasen et al., 1997). Letztere beinhalten zum Beispiel Aufmerksamkeits- und Gedächtnisstörungen und erhalten insbesondere in der neueren Forschung besondere Beachtung. Sie sind gut zu untersuchen und im Gegensatz zu anderen Symptomen zum Beispiel mit Hilfe von neuropsychologischen Tests vergleichsweise gut quantifizierbar.

1.2 Kognitive Störungen, Aufmerksamkeitsstörungen

Etwa 85% aller Patienten mit Schizophrenie leiden unter stark beeinträchtigenden kognitiven Störungen (Widschwendter & Fleischhacker, 2005; Andreasen, 1997; Meltzer & McGurk, 1999). Folgende kognitive Dysfunktionen erhielten in der Schizophrenie-Forschung in den letzten Jahren besondere Aufmerksamkeit: Arbeitsgedächtnis (Gottesman & Gould, 2003), exekutive Funktionen wie planendes Verhalten, Zielauswahl, Leistungsüberwachung, Aufmerksamkeit und Daueraufmerksamkeit (Chen & Faraone, 2000; Li et al., 2002), verbales episodisches Gedächtnis (Cirillo & Seidmann, 2003) und Blickfolgebewegungen (z.B. Holzman, 2000).

Störungen der Informationsverarbeitung, die bei schizophrenen Psychosen gefunden werden, sind vor allem Störungen der (selektiven) Aufmerksamkeit sowie der Filterfunktion, aber auch Störungen der Reaktionshierarchien und der Assoziationshierarchien. Aufmerksamkeitsdefizite manifestieren sich häufig schon lange vor Ausbruch einer floriden Psychose. Dies ist ein Hinweis darauf, dass die kognitiven Defizite auf bereits zuvor vorhandenen strukturellen und/oder funktionellen Veränderungen beruhen, die wiederum als Trait Marker anzusehen sind (z.B. Addington & Addington, 1993).

In einer Studie haben Cornblatt und Malhotra (2001) gefunden, dass Aufmerksamkeit ein reliabler, stabiler Trait ist, der eine biologische Suszeptibilität für Schizophrenie darstellt.

Coull und Kollegen (1997) definieren Aufmerksamkeit (attention) als die adäquate Zuwendung von Informationsverarbeitungsressourcen zu relevanten Stimuli. Coull zitiert William James, der 1890 sagte:

“Everyone knows what attention is. It is the taking possession by the mind in clear and vivid form of one out of what seem several simultaneous objects or trains of thought.”

(W. James, *The Principles of Psychology*, Dover, New York, 1890.)

Coull selbst unterscheidet Aufmerksamkeitszuwendung (zu einem Stimulus), selektive (oder fokussierte) Aufmerksamkeit, geteilte Aufmerksamkeit (zwischen zwei oder mehreren Stimuli) und Daueraufmerksamkeit (Aufmerksamkeit auf einen Stimulus über einen längeren Zeitraum).

Nachdem 1958 die „Filtertheorie“ als bedeutendste psychologische Theorie zu Aufmerksamkeit von Broadbent formuliert wurde, folgten einige Modifikationen, insbesondere durch Treisman (1964) und Kahneman (1973).

In den 80er Jahren waren Theorien aufgekommen, die die neurologischen Grundlagen von Aufmerksamkeit zu erklären versuchten. Posner und Petersen unterschieden 1990 ein Aufmerksamkeitsnetzwerk, das in zwei Subsysteme unterteilt werden kann: das anteriore Aufmerksamkeitssystem, das insbesondere in der Erkennung von Zielreizen involviert ist (hierzu gehört das anteriore Cingulum), und das posteriore Aufmerksamkeitssystem, das der Orientierung von visueller Aufmerksamkeit dient. Zusätzlich war Arousal eine wichtige Komponente, die durch die Formatio reticularis im Hirnstamm gesteuert wird, und beide Systeme beeinflussen kann. Weiterentwicklungen dieser Theorie, bei denen Aufmerksamkeit zunehmend als Netzwerk aufgefasst wird, formulierten unter anderem Fan und Posner (2004) oder Posner und Rothbart (2007). In den neueren Modellen werden zunehmend auch genetische und entwicklungsbiologische Konzepte integriert (z.B. Posner und Rothbart, 2009; Posner et al., 2007).

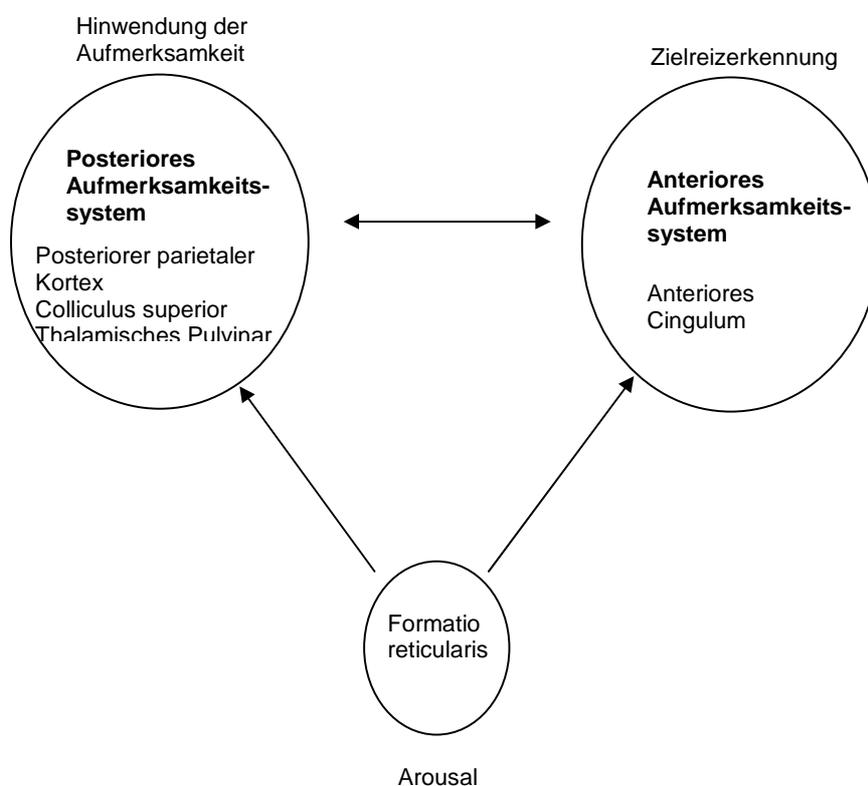


Abbildung 1: Neuropsychologisches Modell der Aufmerksamkeit nach Posner und Petersen (1990)

Außer dem anterioren Cingulum (Sarter et al., 2006; Posner & Petersen 1990; Posner & Dohaene 1994; Bench et al. 1993) scheinen auch Parietalkortex (u.a. Corbetta et al., 1995; Coull et al., 1997) und Thalamus (u.a. Schiff, 2008; Pinault, 2004; Frith & Friston, 1996) für Aufmerksamkeitsprozesse von Bedeutung zu sein.

Laut Heinz et al. (2004) bearbeitet das Arbeitsgedächtnis Reizmaterial, das nur für einen begrenzten Zeitraum relevant ist. Dafür seien der dorsolaterale präfrontale Kortex (DLPFC) und dessen enge Verbindung mit temporolimbischem, parietalem und cingulärem Kortex wichtig (auch Weinberger et al., 2001; Goldman-Rakic, 1999; Levy & Goldman-Rakic, 2000). Dort passiert die Online-Überwachung von Handlungen und der Abgleich von gegenwärtigen Prozessen und vergangener Erfahrung, die bei Patienten mit Schizophrenie beeinträchtigt ist (Goldman-Rakic, 1994).

Viele Studien weisen auf Störungen in diesem Areal bei Schizophrenie hin (Callicott et al., 2003; Barch & Carter, 1998; Gold et al., 1997; Stone et al., 1998).

1.3 Neurobiologische Grundlagen der Schizophrenie:

Genetik, strukturelle und funktionelle Veränderungen des Gehirns

Auch wenn man weiß, dass es sich um eine neurobiologisch basierte Erkrankung handelt, gibt es keinen einzelnen beweisenden Labortest. Die meisten Kliniker und Forscher sprechen heutzutage von einer multifaktoriellen Genese, bei der verschiedene Vulnerabilitäten dazu prädisponieren, bei Auftreten äußerer Faktoren (stressful life events), eine schizophrene Psychose zu entwickeln. Dies bezeichnet man auch als Vulnerabilitäts-Stress-Modell (z.B. Zubin & Spring, 1977).

Es ist bekannt, dass bestimmte Genotypen mit Schizophrenie assoziiert sind, wobei man nicht sagen kann, dass ein einzelnes Gen den Ausbruch der Erkrankung zur Folge hat. Vielmehr ist eine große Anzahl von genetischen Veränderungen bekannt, die alle mehr oder weniger Einfluss auf die Neurotransmission im Gehirn haben, und die in komplexer Weise interagieren.

Meehl (1962) und Weinberger (1987) erklären, dass ein genetischer Polymorphismus zu strukturellen, funktionellen und biochemischen Abweichungen führt. Dieser Prozess, der wahrscheinlich schon sehr früh in der Hirnentwicklung stattfindet, sei hauptsächlich für die

biologische Vulnerabilität für eine spätere Erkrankung verantwortlich. Diese Vulnerabilität manifestiert sich zwar häufig erst in der späten Adoleszenz oder im jungen Erwachsenenalter. Dennoch kann sich die zugrundeliegende Neuropathologie schon in Form von diskreten neurokognitiven Defiziten zeigen, bevor klinische Symptome manifest werden.

Einige Familienstudien (Park et al., 1995; Conklin et al., 2000; Callicott et al., 2003) und Zwillingsstudien (Cannon et al., 2000; Goldberg et al., 1994) weisen auf eine Erbllichkeit von Störungen des Arbeitsgedächtnisses bzw. der Funktion des DLPFC bei Patienten mit Schizophrenie hin. Durch große Familienstudien kann man auch das relative Risiko berechnen, an einer Schizophrenie zu erkranken und relevante Genorte identifizieren (für einen Überblick siehe Zobel & Meier, 2004). Bisher sind schon etwa 20 solcher Genorte gefunden worden.

Grundsätzlich lassen sich zwei Typen von Untersuchungen unterscheiden: Assoziationsanalysen und Kopplungsanalysen.

Bei den Assoziationsanalysen handelt es sich um Studien, die zeigen, dass Varianten von bestimmten kodierenden Genen einen relevanten Einfluss auf Funktionen haben, die für die Krankheitsentstehung maßgeblich sind. Für die Schizophrenie sind bereits viele derartiger Kandidatengene identifiziert worden (z.B. COMT, ein Enzym, das den Abbau von Dopamin im präfrontalen Kortex steuert, z.B. Gallinat et al., 2003). Für Übersichtsartikel zu Kandidatengenen siehe Harrison und Weinberger (2005), Cherlynn et al. (2010), Williams et al. (2009). Wenn man bestimmte krankheitsrelevante Gene identifiziert hat, kann man auch knock-out-Individuen im Tierexperiment herstellen und deren veränderte Eigenschaften gegenüber dem Wildtyp untersuchen (z.B. Corti et al., 2007; Bjarnadottir et al., 2007; Bickel et al., 2007; Heldt et al., 2004).

Bei der Suche nach Kandidatengenen gewinnen zunehmend Untersuchungen zu genetischen Veränderungen der Glutamat-Rezeptoren an Bedeutung. Verschiedene Studien fanden Zusammenhänge mit Genen, die für die Eigenschaften der Rezeptoren relevant sein können (siehe hierzu Übersichtsartikel von Sodhi et al., 2008; Boks et al., 2007).

Kopplungsanalysen korrelieren im Gegensatz zu Assoziationsuntersuchungen nicht einzelne Gene und deren Varianten mit dem Auftreten eines bestimmten Phänotyps, sondern ganze Regionen auf Chromosomen. Aussagekräftiger sind insofern Assoziationsanalysen.

Morphologische Veränderungen des Frontallappens wurden unter anderem von Andreasen et al. (1986) in einer MRT-Studie gefunden. Auch PET-Untersuchungen (Buchsbaum et al., 1982; 1990) wiesen schon früh auf die Hypofrontalitäts-Hypothese der Schizophrenie hin. Die Annahme der Hypofrontalität reicht bis in die 70er Jahre zurück, als erstmals eine verminderte Durchblutung der präfrontalen Areale bei Patienten mit Schizophrenie gefunden wurde (z.B. Jacqy et al., 1976).

In späteren Untersuchungen fand man erniedrigte präfrontale NAA-Konzentrationen, die auf einen verminderten frontalen Metabolismus hindeuten (Callicott et al., 2000; Pae et al., 2004). Aber auch andere Methoden bestätigten die Annahme der Hypofrontalität bei Schizophrenie (Andreasen et al., 1992; Wang et al., 2003; Snitz et al., 2005.) Glahn et al. (2005) und Hill et al. (2004) liefern Meta-Analysen zu Bildgebungsstudien.

Aufgrund intensiver Forschung mit Hilfe neuer Methoden geht man heutzutage davon aus, dass einer Störung der Neurotransmission (Dopamin, Glutamat, Serotonin) in der Ätiopathogenese der Schizophrenie eine zentrale Bedeutung zukommt.

Als vor etwa 50 Jahren der D2-Rezeptor-Antagonist Chlorpromazin als erstes Antipsychotikum (Widschwendter & Fleischhacker, 2005) zur Verbesserung der Plus-Symptomatik bei Patienten mit Schizophrenie führte, kam erstmalig die Idee auf, dass ein Überschuss an Dopamin ursächlich an der Entstehung von Psychosen beteiligt sein könnte. Dieses Erklärungsmodell wird als Dopaminhypothese bezeichnet (z.B. Snyder, 1976; genauer nachzulesen in Freedman, 2003).

Eine revidierte Dopaminhypothese geht von einem dopaminergen Ungleichgewicht kortiko-subkortikal aus, wobei die Negativsymptomatik auf fehlende bzw. verminderte Stimulation von D1-Rezeptoren im präfrontalen Kortex zurückzuführen sei, während in mesolimbischen Strukturen dopaminerge Hyperaktivität (durch Überstimulation von D2-Rezeptoren) zur Positivsymptomatik führt. Außerdem geht man davon aus, dass die verminderte mesokortikale dopaminerge Aktivität zu einer Enthemmung mesolimbischer Dopaminaktivität führt. Als bedeutsame Schleife wird dabei die zerebrostriatale-thalamokortikale Schleife angesehen. Diese Schleife soll mit Hilfe von protektiven Feedbackmechanismen den Kortex vor Reizüberflutung schützen.

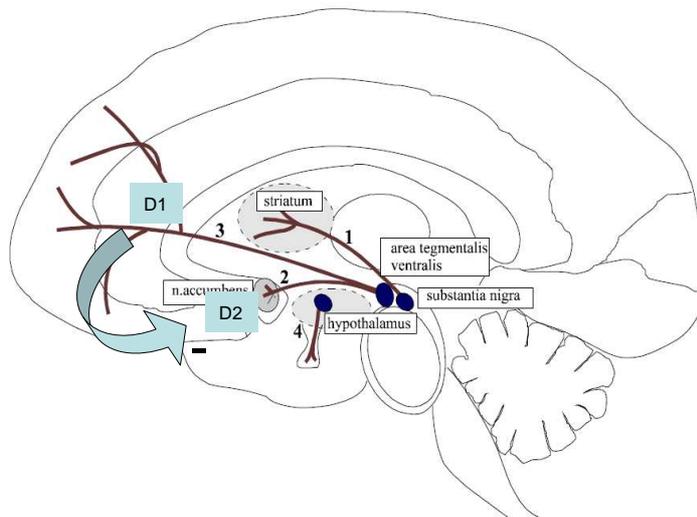


Abbildung 2a: Physiologische dopaminerge Neurotransmission (bei Gesunden)

Aus den Abbildungen 2a und 2b erkennt man, dass bei Patienten mit Schizophrenie die limbische D2-Aktivierung erhöht ist bei gleichzeitig erniedrigter D1-Aktivierung im frontalen Kortex. Diese veränderte dopaminerge Funktion hat sowohl eine Beeinträchtigung der frontalen und damit kognitiven Funktionen zur Folge, andererseits durch eine verminderte Hemmung der D2-Aktivierung eine zusätzliche überschießende Aktivierung im limbischen System.

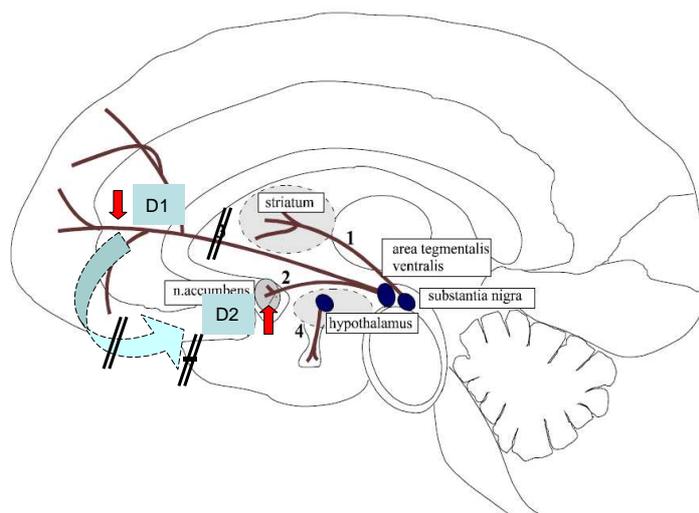


Abbildung 2b: Pathologische dopaminerge Neurotransmission (bei Patienten mit Schizophrenie)

Der Thalamus hat dabei die Funktion eines Filters, welche durch eine GABAerge Inhibition vom Striatum aufrechterhalten wird. Wenn diese Funktion beeinträchtigt ist, kommt es zu Reizüberflutung und psychotischem Erleben.

Neuere Studien haben gefunden, dass ein hypoglutamaterger Input die Ursache für das dopaminerge Ungleichgewicht sein könnte. In dieser neueren Sichtweise wird angenommen, dass erst eine komplexe Interaktion verschiedener Neurotransmitter (Serotonin, Glutamat, Dopamin) zu einer Veränderung der gemeinsamen Endstrecke Dopamin führt. So sind laut Stone et al. (2007) glutamaterge und dopaminerge Dysregulation bei der Schizophrenie gekoppelt. Die glutamaterge Exitotoxizität wird von den Autoren als Schlüsselprozess in der Entstehung und dem Fortschreiten der Erkrankung gesehen.

Das aktuelle Konzept der NMDA-Rezeptor-Unterfunktion besagt, dass bei der Störung dieser komplexen Wechselwirkung zwischen Glutamat und Dopamin der NMDA (N-Methyl-D-Aspartat)-Rezeptor (zur Einteilung der Glutamat-Rezeptoren siehe 2.2), insbesondere an Interneuronen, wesentlich beteiligt ist (v.a. Olney et al., 1999; Olney & Farber, 1995; Harrison & Weinberger, 2005; Farber et al., 1998; Rujescu et al., 2006).

Javitt (2007) schlägt vor, dass die dopaminerge Dysregulation in relevanten Hirnregionen (s.o. also striatär und präfrontal) auf der Unterfunktion bzw. dem Verlust dieser Rezeptoren beruht (siehe auch Abbildung 2b). Weiter geht die Theorie davon aus, dass dieser Verlust/Mangel an Inhibition zu einer sekundären Überstimulation der glutamatergen und monoaminergen Neurotransmittersysteme führt.

2 Die NR3A-Untereinheit des Glutamat-Rezeptors

2.1 Glutamaterge Neurotransmission und Frontalhirnstörungen bei Schizophrenie

Die Glutamathypothese wurde zuerst von Kim et al. im Jahr 1980 aufgestellt, welche fanden, dass die Glutamatkonzentrationen im Liquor von Patienten mit Schizophrenie reduziert waren. Aber auch eine Reihe anderer Befunde deutet auf die Rolle des NMDA-Rezeptors (im Folgenden auch

abgekürzt mit NMDAR) hin.

Laut Sesack und Carr (2002) aktivieren im gesunden Zustand frontale glutamaterge Projektionsbahnen GABAerge Interneurone, die die striatäre Ausschüttung von Dopamin und (frontalem) Glutamat hemmen. Wird nun der NMDA-Rezeptor blockiert (oder funktioniert dieser nicht so gut), so kommt es zur Aufhebung dieser normalerweise bestehenden GABAergen Inhibition, weil die Aktivierung der GABAergen Interneurone durch Glutamat nicht mehr (so gut) stattfindet. Es kommt also zu einer Disinhibition und in der Folge zu einer exzessiven Ausschüttung von Acetylcholin und Glutamat (Farber et al., 2002). Dies wiederum ist assoziiert mit einer Überaktivität in kortikolimbischen Schleifen, was letztendlich zur typischen Symptomatik der durch NMDAR-Inhibitoren verursachten Modellpsychose führt.

Für die überschießende Dopaminausschüttung als Folge dieser Disinhibition fanden auch Kegeles et al. (2000) Hinweise: bei gesunden Probanden kam es durch die Gabe des NMDAR-Antagonisten Ketamin zu einer übermäßigen striatären Dopaminausschüttung, ebenso wie sie bei Patienten mit Schizophrenie gefunden wird.

Im Gegensatz dazu wird im frontalen Bereich die Dopaminausschüttung direkt durch die glutamatergen Projektionen aus den frontalen Bereichen aktiviert, so dass es bei Hemmung bzw. Verminderung dieses glutamatergen Inputs zu einer verminderten dopaminergen Aktivierung kommt.

Heinz et al. (2004) deuteten darauf hin, dass eine Funktionsstörung im glutamatergen System auf diese Weise sowohl die erhöhte striatäre Dopaminkonzentration als auch die verminderte frontale Dopaminkonzentration bei schizophrenen Psychosen in einem gemeinsamen Modell erklären könnte.

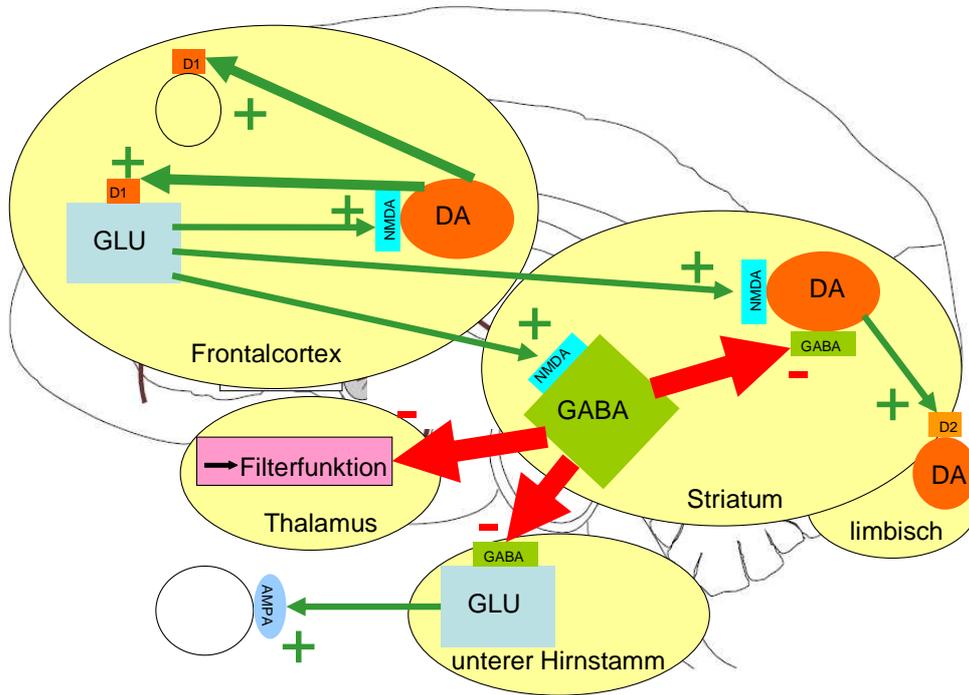


Abbildung 3a: Physiologischer Neurotransmitterregelkreislauf bei erhaltener NMDAR-Funktion

Wenn man ein vereinfachtes Schema zugrunde legt, bei dem andere Einflüsse durch z.B. Serotonin sowie Acetylcholin außer Acht gelassen werden, kann man die Interaktionen zwischen Glutamat und Dopamin folgendermaßen beschreiben:

Bei Gesunden wirken glutamaterge Outputs aus dem frontalen Kortex über NMDA-Rezeptoren aktivierend auf dopaminerge Zellen im frontalen Kortex und im Striatum sowie auf GABAerge Zellen im Striatum. Durch die dopaminerge Aktivierung werden einerseits kognitive Funktionen im frontalen Kortex (über D1-Rezeptoren) positiv beeinflusst, andererseits kommt es zu einem positiven Feedback auf die glutamatergen Zellen selbst. Da Glutamat über die NMDA-Rezeptoren im Striatum einerseits aktivierend auf dopaminerge Zellen, andererseits über den Umweg über GABAerge Zellen hemmend bzw. regulierend wirkt, kommt es zu keiner überschießenden Aktivierung von Dopamin im Striatum und im limbischen System. Gleichzeitig führt die Regulierung über GABAerge Aktivierung zur Aufrechterhaltung der Filterfunktion des Thalamus sowie zu einer Hemmung glutamatergen Outputs aus dem unteren Hirnstamm. Auf diese Weise wird über ein komplexes Wechselspiel eine geregelte Informationsverarbeitung gewährleistet.

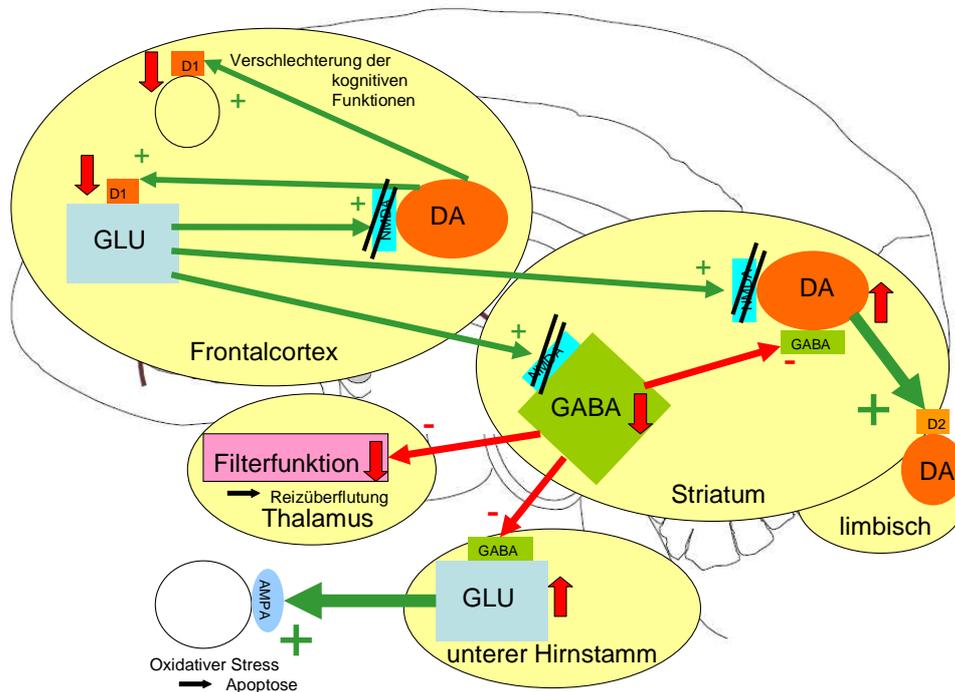


Abbildung 3b: Pathologischer Neurotransmitter-Regelkreislauf bei gestörter NMDAR-Funktion

Bei einem Patienten mit Schizophrenie liegt nach den neueren Erklärungsmodellen die Grundlage der Störung dieses komplexen Wechselspiels vor allem in der Störung des NMDA-Rezeptors. Deshalb kann über die normalerweise stattfindende Aktivierung der dopaminergen Zellen im frontalen Kortex nicht mehr eine physiologische kognitive Leistung gewährleistet werden. Andererseits fällt das positive Feedback weg, so dass an den NMDA-Rezeptoren, die ohnehin nach diesem Modell gestört sind, zusätzlich noch eine im Vergleich zum Gesunden verminderte glutamaterge Aktivierung erfolgt. Durch die mangelnde Aktivierung der GABAergen Hemmungen geht einerseits die Regulierung einer überschießenden dopaminergen Aktivierung im limbischen System, andererseits die Filterfunktion im Thalamus verloren. Schließlich hat die - durch verminderte GABAerge Aktivierung - verminderte Hemmung im unteren Hirnstamm überschießendes Glutamat und damit generell eine neuronale Exozytose zur Folge.

2.2 Bedeutung der NR3A-Untereinheit

Glutamatrezeptoren, NMDA-Rezeptoren

Glutamatrezeptoren können in ionotrope und metabotrope Rezeptoren eingeteilt werden. Während bei ionotropen Glutamatrezeptoren eine direkte Aktivierung von Ionenkanälen (über Kationen, v.a. Kalziumionen und Natriumionen) stattfindet, kommt es bei den metabotropen erst durch eine intrazelluläre Kaskade zum Öffnen oder Schließen der Ionenkanäle.

Bei den ionotropen Glutamatrezeptoren kann eine Unterscheidung in NMDA-, AMPA- und Kainat-Rezeptoren getroffen werden, wobei die letzten beiden Gruppen manchmal auch zu den non-NMDA-Rezeptoren zusammengefasst werden. Die Bezeichnung dieser drei Subgruppen beruht auf den Liganden, die zum jeweiligen Rezeptor eine hohe Affinität haben. So heißen die Rezeptoren, an die N-Methyl-D-Aspartat bindet, NMDA-Rezeptoren. Obwohl sich die Aminosäuren der verschiedenen ionotropen Rezeptoren untereinander nur zu 20-30% ähneln, haben sie dennoch gemeinsame strukturelle Eigenschaften, die sie zu Angehörigen einer Großfamilie machen (Kew & Kemp, 2005).

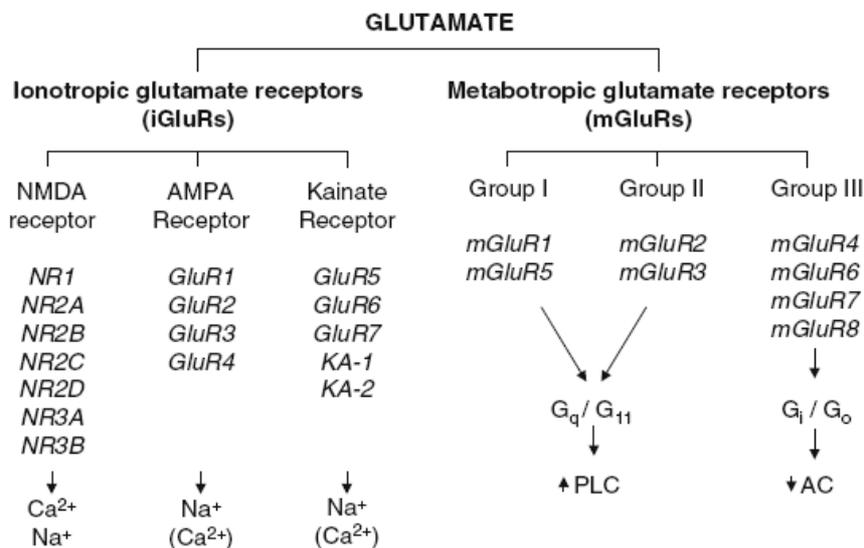


Abbildung 4: Übersicht über die bekannten Glutamatrezeptoren, modifiziert aus Kew und Kemp (2005)

Einführung

Die NMDA-Rezeptoren spielen nicht nur, wie oben angedeutet, eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie der Schizophrenie, sondern sind auch wichtig für die synaptische Plastizität, die die Grundlage für Lernen und Gedächtnis bildet, und für die synaptische Feinabstimmung während der fetalen Entwicklung.

NMDA-Rezeptoren sind heteromere Aggregate aus verschiedenen Untereinheiten (Monyer et al., 1994; Hollmann & Heinemann, 1994; McBain & Mayer, 1994; Kutsuwada et al., 1992): NR1, NR2A, NR2B, NR2C, NR2D, NR3A, NR3B. Es gibt Hinweise darauf, dass es sich um ein Tetramer handelt, das immer aus NR1-Untereinheiten und einer Familie von NR2-Untereinheiten (NR2A-NR2D) zusammengesetzt ist (siehe Abbildung 5).

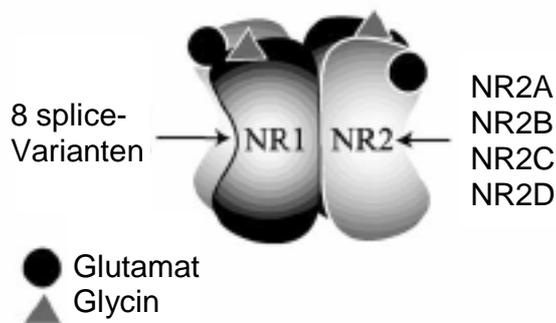


Abbildung 5: Aufbau eines NMDA-Rezeptors, nach Konradi und Heckers (2003)

Jede der Untereinheiten wird durch ein Gen kodiert und ist verantwortlich für bestimmte Eigenschaften, die Pharmakologie, Physiologie und Signal-Weiterleitung betreffen.

Die grundlegenden Eigenschaften der einzelnen NMDA-Rezeptoren werden also vor allem durch deren Zusammensetzung aus den jeweiligen Untereinheiten bestimmt. Sowohl die NR1- als auch die NR2-Untereinheit tragen dabei zur molekularen Diversität der NMDA-Rezeptoren bei, indem sie die Aktivität, die Sensitivität und die Effizienz der NMDA-Rezeptoren verändern (Hollmann & Heinemann, 1994).

Während NMDA-Rezeptoren, die aus NR1 und NR2 bestehen, sowohl Glutamat als auch Glyzin benötigen, um zu funktionieren, respondieren NMDA-Rezeptoren, die aus NR1 und NR3A bestehen, als Kalzium-impermeable exzitatorische Glyzin-Rezeptoren nur sehr wenig auf Agonisten (Madry et al., 2007).

Die NMDAR-Untereinheit NR3A (früher bekannt unter dem Namen chi-1 oder NMDAR-L) ist noch nicht lange bekannt (Das et al., 1998; Sucher et al., 1996). Sie ist in hoher Dichte an der postsynaptischen Membran gefunden worden (Das et al., 1998) und wird sowohl im fetalen als auch im erwachsenen menschlichen Kortex robust exprimiert (Mueller & Meador-Woodruff, 2003 & 2004).

2.3 NR3A-Genetik

Bei einem Genotyp kann entweder zwei Mal dasselbe Allel vorhanden sein oder zwei unterschiedliche Allele. Ein Allel ist eine mögliche Ausprägung eines Gens, das sich an einem bestimmten Ort eines Genoms befindet. Es kann von anderen Allelen desselben Gens anhand der Unterschiede in der Nukleotidsequenz differenziert werden (vergleiche hierzu die einschlägigen Kapitel aus Mathews & van Holde, 1996).

Es kommt häufig vor, dass es innerhalb eines Gens in der Population unterschiedliche Ausprägungen gibt. Zum Beispiel kann an einer bestimmten Stelle eine Base durch eine andere ausgetauscht sein, was auch zum Austausch der Aminosäure - und damit zur Veränderung des gesamten Produktes, des Proteins - führen kann, wenn der SNP in einem kodierenden Bereich der Gen-Sequenz liegt. Es gibt verschiedene Arten von Sequenzvariationen bzw. Polymorphismen. Wenn diese Veränderung in der Sequenz auf ein Nukleotid beschränkt bleibt, nennt man dies einen Einzelnukleotidpolymorphismus („single nucleotide polymorphism“, SNP). Solche SNPs stellen die häufigste Art der genetischen Variation dar, die wir im Genom finden. So kann man etwa alle 100 bis 300 Basenpaare einen solchen SNP antreffen (NCBI, 2009).

SNPs werden als erfolgreiche Punktmutationen bezeichnet, da sie sich zu etwa 1% im Genpool einer bestimmten Population durchsetzen. Sie sind in der Wissenschaft deshalb von Bedeutung, da sie zur Bestimmung von Chromosomenabschnitten dienen, die Einfluss auf die Ausprägung eines bestimmten Merkmals haben. Ein Polymorphismus ist das Auftreten einer Genvariante in einer Population. Ist die Auftretenswahrscheinlichkeit größer als 1% spricht man von Polymorphismus, ansonsten von Mutation (Wikipedia, 2009).

Man weiß, dass auch die Funktionalität des glutamatergen Systems bedeutend von Genotypen beeinflusst wird. Dabei können sowohl die Gene, die für Transport- oder Abbauenzyme oder Bindungsstellen, als auch die Gene, die für die jeweiligen Bausteine der Rezeptoren kodieren, von Bedeutung sein.

Das NR3A-Gen, also das Gen, das für die NR3A-Untereinheit kodiert, ist auf Chromosom 9q34 zu finden. Es besteht aus 9 kodierenden Exons. In Exon 2 dieses Gens ist ein SNP, also ein single nucleotide polymorphism, gefunden worden, bei dem an Position 362 die Aminosäure Methionin durch Valin ersetzt ist (rs10989591, Val362Met) (Andersson et al., 2001). Durch seine Lage in einem Exon des NR3A-Gens kann dieser SNP die NMDAR-Funktion entscheidend modifizieren.

3 Das Konzept der Endophänotypen

Es stellt sich die Frage, wie der Zusammenhang zwischen genetischen Variablen (Genetik) und manifestem Verhalten (Phänotyp) hergestellt werden kann.

Während der Genotyp mit Hilfe von molekularbiologischen Techniken eindeutig bestimmt wird, ist der Phänotyp das gemeinsame Produkt von Genotyp und häufig schwer erfassbaren Umwelteinflüssen. Nur bei einem reinen Mendel-Erbgang können die Genotypen als Indikatoren für Phänotypen angesehen werden. Die meisten psychischen Erkrankungen haben allerdings komplexe Erbgänge und sind multifaktoriell bedingt (Gottesman & Gould, 2003).

Hinzu kommt, dass die ätiologischen Faktoren von Patient zu Patient eine hohe Varianz aufweisen. Der Hauptgrund dafür, dass es in der Psychiatrie so schwer war, zu Krankheiten disponierende Gene oder Genregionen zu finden, war die Tatsache, dass psychiatrische Klassifikationssysteme heterogene Krankheiten beschreiben.

Auf der Suche nach Suszeptibilitätsgenen ist man daher erfolgreicher, wenn der kategoriale diagnostische Phänotyp durch ein quantitativ ausgeprägtes Kernsymptom ersetzt werden kann, da auf diese Weise eine Subtypisierung mit genetisch homogeneren Krankheitsgruppen erreicht werden kann. So ist auch das Konzept des Kandidatensymptoms bzw. –syndroms entstanden, als bestimmte Untergruppenbildungen besonders erfolgreich waren.

Seit einigen Jahren erweist sich das Konzept der Endophänotypen als sehr viel versprechend. Im Gegensatz zum neurobiologischen Marker, geht man davon aus, dass der Endophänotyp nicht nur ein neurobiologisches Korrelat der spezifischen Erkrankung darstellt, sondern mit letzterer sogar in einem Kausalzusammenhang steht und gleichzeitig eine genetische Basis besitzt, bzw. bestimmte Erbliehkeitskriterien erfüllt.

Der Endophänotyp oder intermediäre Phänotyp tritt also als (kausaler) Mediator zwischen Genotyp und Phänotyp auf und repräsentiert die dem Phänotypen zugrunde liegende, ggf. gestörte biologische oder neurophysiologische Funktion. Viele verschiedene Endophänotypen können dann in ihrer Kombination behaviorale Phänotypen bzw. letztlich einen diagnostischen Phänotypen ergeben.

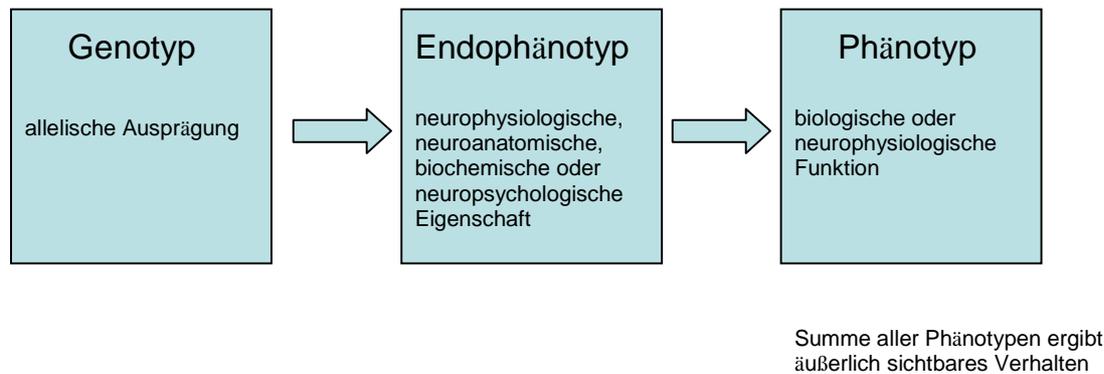


Abbildung 6: Endophänotyp als intermediärer Phänotyp

Nach Gottesman und Gould (2003) ist ein Endophänotyp eine neurophysiologische, neuroanatomische, biochemische oder neuropsychologische Eigenschaft (wie ein trait), die mit einer bestimmten Erkrankung (z.B. Schizophrenie) assoziiert, ständig vorhanden und vererbbar ist. Die Eigenschaft ist in gesunden Angehörigen von Betroffenen häufiger anzutreffen als in der Normalbevölkerung.

Der Begriff „Endophänotyp“ wurde von Gottesman und Shields (1973) in die Psychiatrie eingeführt, um in einer Zusammenfassung zu genetischen Theorien der Schizophrenie einen biochemisch oder mikroskopisch messbaren internen Phänotypen von einem externen, offen beobachtbaren Phänotypen abzugrenzen.

Es gibt einige Endophänotypen, die häufig repliziert sind, wie langsame Blickfolgebewegungen, die P50-Suppression oder die Amplitude der P300-Komponente (Zobel & Meier, 2004). Die kontinuierlich verteilte Amplitude der P300-Komponente (s.u.) erwies sich nicht nur bei der Schizophrenie, sondern auch bei anderen psychiatrischen Erkrankungen wie Alkoholismus in Kopplungsstudien als effizient in der Genortsuche.

4 Die P300-Komponente akustisch evozierter Potentiale

4.1 Das EEG und evozierte Potentiale und deren Bedeutung für die psychiatrische Forschung

Bedeutung des Elektroenzephalogramms und der evozierten Potentiale in der Psychiatrie

Viele Untersuchungsmethoden weisen auf die biologischen Ursachen kognitiver Störungen hin, allerdings erreicht keine biophysikalische Messmethode die zeitliche Auflösung des Elektroenzephalogramms (EEG). In der Tat sind EEG und evozierte Potentiale (EP) trotz der ständigen Entwicklung neuer Methoden weiterhin bedeutend in der Untersuchung der normalen und krankhaften Physiologie des Gehirns. Schließlich stellt das EEG eine leicht durchzuführende, billige und vor allem direkte Echtzeit-Abbildung neuronaler Aktivitäten mit einer Auflösung im Millisekunden-Bereich zur Verfügung. Aufgrund dieser hervorragenden zeitlichen Auflösung ist es geeignet, um die sich schnell verändernden Muster von Hirnaktivitäten zu untersuchen, die physiologischen und pathologischen kognitiven Prozessen zugrunde liegen. Ein weiterer Vorteil des EEG ist die Nicht-Invasivität.

Die Entstehung des Elektroenzephalogramms

Heute weiß man, dass das EEG die elektrischen Spannungsschwankungen des Kortex abbildet, die sich aus den exzitatorischen und inhibitorischen postsynaptischen Potentialen der Pyramidenzellen ergeben.

Damit ein Signal entsteht, das groß genug ist, um noch auf der Schädeloberfläche messbar zu sein, müssen größere Zellhaufen synchron feuern, damit sich die elektrischen Felder um die einzelnen Zellhaufen aufsummieren. Das EEG entspricht also nicht der Erregung einzelner Somata, sondern der synchronen Erregung großer Neuronenpopulationen. Dies wiederum hat zur Voraussetzung, dass die Neuronen gleich ausgerichtet sind, wie es bei der Großhirnrinde der Fall ist.

Gehirnströme lassen sich in spontane und ereignisbezogene Komponenten unterscheiden.

Im Spontan-EEG oder Ruhe-EEG kann man grundsätzlich verschiedene Frequenzbänder unterscheiden (delta, teilweise subdelta, theta, alpha, beta, gamma). Diese Frequenzbänder sind physiologischerweise assoziiert mit verschiedenen behavioralen Stadien, von Tiefschlaf über entspannten Wachzustand bis hin zu erhöhter Wachsamkeit und bewusster Informationsverarbeitung.

Während das Spontan-EEG insbesondere in der klinischen Beurteilung Hinweise auf neuropathologische Prozesse liefern kann, werden ereigniskorrelierte Veränderungen vor allem in der Erforschung kognitiver Prozesse verwendet, wo sie sich als sehr reliabel erwiesen haben.

Auch wenn elektrophysiologische Untersuchungen eine Vielzahl von replizierbaren Unterschieden zwischen Patienten mit Schizophrenie und gesunden Kontrollen gezeigt haben (z.B. Spencer et al., 2004; Spencer et al., 2008; Hoffmann et al., 1996; Tauscher et al., 1998; Sponheim et al., 2000), zählen die Veränderungen der verschiedenen Komponenten evozierter Potentiale zu den prominentesten.

Die ereignisbezogenen oder evozierten Potentiale (EPs) treten in Erwartung oder als Folge eines bestimmten Reizes auf. Bei EPs stehen die Veränderungen der elektrischen Hirnaktivität in einem zeitlichen Bezug zu einem Stimulus. Sie können nach den Sinnesmodalitäten in visuell (VEP), akustisch (AEP), somatosensorisch (SEP) und olfaktorisch evozierte Potentiale (OEP) eingeteilt werden.

Da die Amplituden der EP im Vergleich zum Spontan-EEG verschwindend klein sind (EEG wenige bis 100 Mikrovolt, EP ein Zehntel bis zu wenigen Mikrovolt), ist es notwendig, das Signal-Rausch-Verhältnis durch folgende Strategie zu erhöhen: Wird dasselbe Ereignis (ein bestimmter Reiz,

dessen elektrophysiologische Antwort untersucht werden soll) wiederholt, so zeigt das Gehirn immer eine ähnliche individuell spezifische Antwort, wobei das Hintergrundrauschen (das Spontan-EEG) zufällig verteilt ist. Das bedeutet, man kann Signale mit sehr geringer Amplitude, sichtbar machen, indem man gleich große Zeitabschnitte um den zu untersuchenden Reiz bzw. die zu untersuchende Reaktion mittelt. Dabei wird das Signal-Rausch-Verhältnis verbessert. Umso kleiner das Signal ist, umso mehr Stimulusantworten müssen gemittelt werden (Pfurtscheller & Lopes da Silva, 1999).

4.2 Die akustisch evozierte P300-Komponente im oddball-Paradigma

Bei evozierten Potentialen werden nach Auftretenslatenz und Valenz ihrer Amplituden kleinere „Subkurven“ beschrieben. Sie werden als Komponenten bezeichnet und können als die elektrophysiologische Abbildung eines spezifischen Verarbeitungsprozesses angesehen werden (Näätänen, 1978). Nach einer Klassifikation von Donchin, Ritter und McCallum (1978) werden diese Komponenten in endogene und exogene Potentiale differenziert. Während exogene Komponenten von den physikalischen Stimuluseigenschaften abhängig sind (z.B. Frequenz, Lautstärke), sind endogene Komponenten abhängig vom Kontext der Stimulusverarbeitung und des Aufmerksamkeits- und Erregungsniveaus (Polich & Kok, 1995) und können insofern durch psychologische Variablen beeinflusst werden.

Die prominentesten Komponenten in der Erforschung psychiatrischer Erkrankungen sind die Komponenten P50, die N100, die P200 und die P300. Als ein sehr stabiles Maß hat sich die P300-Komponente (im Folgenden nur noch P300 genannt) erwiesen (van Beijsterveldt & Boomsma, 1994; Linden, 2005).

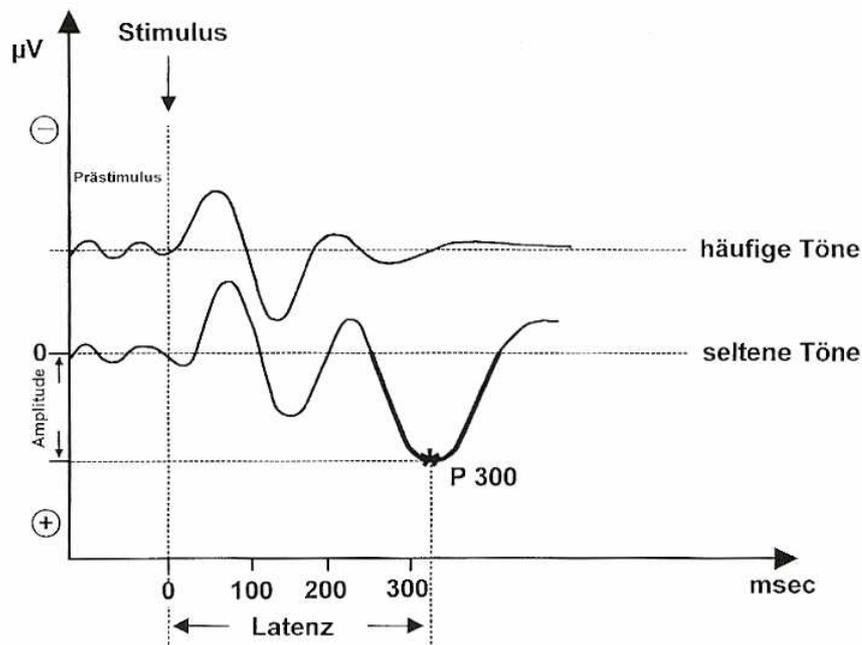


Abbildung 7: Idealisiertes ereigniskorreliertes Potential, aus Hegerl (1998)

In den ersten 10ms wären Hirnstammpotentiale (in Abbildung 7 nicht abgebildet) zu finden. Diese sind allerdings nicht durch psychologische Variablen beeinflussbar, so dass sich die Forschung auf die darauf folgenden Potentiale konzentriert.

Die P300 ist eine positive Komponente eines EPs, die etwa 300ms (bis zu 900ms) nach einem Stimulus auftritt. Sie hat eine vergleichsweise hohe Amplitude von über 10uV und tritt am deutlichsten in parietozentralen Bereichen hervor (Pz- oder Cz-Elektrode im internationalen 10-20-System), wobei ihr Maximum zu den Seiten hin abfällt (Linden, 2005).

Bei der P300 kann wiederum eine eher frontozentral und früher auftretende P300a- und eine eher spätere parietozentrale P300b-Komponente unterschieden werden. Während die P300a-Komponente vor allem auftritt, wenn ein völlig unerwarteter, einzigartiger Stimulus auftritt, und somit als elektrophysiologisches Korrelat der Orientierungsreaktion angesehen werden kann (Soltani & Knight 2000), ist die P300b-Komponente der klassische Anteil der P300 und wird als Maß für Aufmerksamkeit und kognitive Kapazität (Verleger, 1988) interpretiert. Die P300b wird vor allem durch handlungsrelevante abweichende Stimuli hervorgerufen, denen (bewusst) Aufmerksamkeit

geschenkt wird.

Erstmals beschrieben von Sutton et al. (1965), wurde die P300 in späteren Studien hauptsächlich mit Hilfe des „oddball“-Paradigmas untersucht. In diesem Paradigma sollen seltene handlungsrelevante (target) Stimuli von häufigen nicht-relevanten (standard) Stimuli unterschieden werden, die in randomisierter Weise dargeboten werden. Am häufigsten werden bei der Untersuchung der P300 akustische Stimuli verwendet. Der Proband wird dabei instruiert, bei den seltenen Tönen eine Aufgabe zu erfüllen, wie die seltenen Töne zu zählen oder bei Auftreten eines seltenen Tons mit einem Knopfdruck zu reagieren. Damit wird der seltene Stimulus mit Aufmerksamkeit belegt und handlungsrelevant.

Die Amplitude der P300 wird umso höher, umso weniger wahrscheinlich und umso besser unterscheidbar die seltenen Stimuli (von den Standardstimuli) sind. Ebenso wird die Latenz größer, wenn die Unterscheidung schwieriger wird.

Laut Polich (2003) ist die P300 ein neuronaler Ausdruck der Mechanismen, die benötigt werden, um das mentale Bild (Modell) der Umwelt so zu ändern, dass eine adäquate Reaktion (auf die sich ändernden Umweltgegebenheiten) ermöglicht wird.

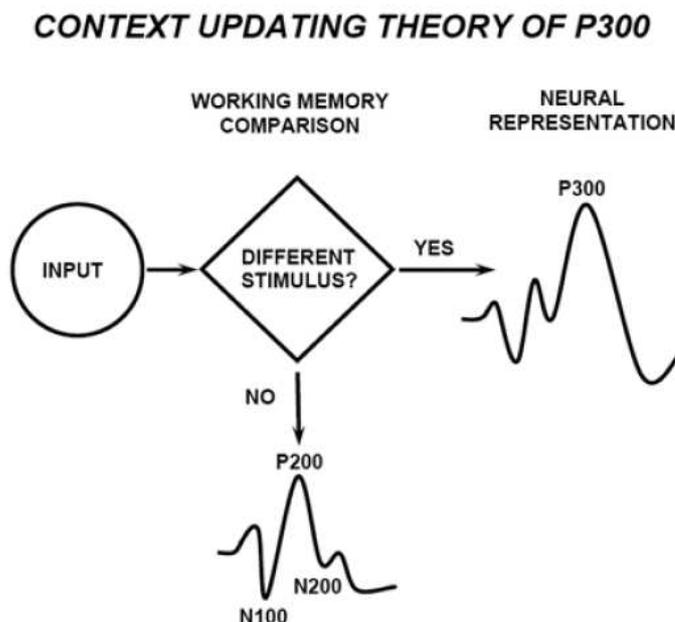


Abbildung 8: Das P300-Context-Updating-Modell nach Polich (2003), aus Linden (2005)

Nach der Context Updating Theory (Donchin, 1981) evaluiert ein aufmerksamkeitsgesteuerter Prozess Stimuli, die in das prozessierende System eindringen, und vergleicht diesen aktuellen Stimulus mit dem vorhergegangenen Stimulus, der im Arbeitsgedächtnis repräsentiert ist. Ist der neue Stimulus gleich, so kommt es lediglich zu sensorisch evozierten Potentialen, wie der N100, der P200 oder der N200. Unterscheidet er sich allerdings und die Versuchsperson wendet dem neuen Stimulus Aufmerksamkeit zu, so wird die neuronale Repräsentation der Stimulusumgebung verändert, aktualisiert, und es wird zusätzlich zu den bereits vorhandenen sensorischen Potentialen die P300 generiert.

Insofern sind sowohl Aufmerksamkeitsprozesse (die Unterscheidung eines abweichenden Stimulus von einer Serie irrelevanter Stimuli) als auch Arbeitsgedächtnisprozesse (das Aufrechterhalten der Eigenschaften der Stimuli, um einen Abgleich zu ermöglichen) involviert.

Aufgrund der Widerspiegelung kognitiver Mechanismen, eignet sich die P300 natürlich dazu, diese beim Gesunden zu untersuchen. Aber auch in klinischen Studien hat die P300 sich als neurophysiologischer Marker etabliert. So wurde sie mit vielen neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen in Zusammenhang gebracht. Für einen Übersichtsartikel zu klinischen Studien mit der P300 siehe Polich (2004).

P300 und Schizophrenie

EEG-Veränderungen finden sich bei Patienten mit Schizophrenie sowohl im Spontan-EEG (Itil, 1977; Herrmann & Winterer, 1996) als auch bei evozierten Potentialen. Dass die Eigenschaften der P300 bei Patienten mit Schizophrenie verändert sein können, weiß man schon, seit Roth und Cannon (1972) bei Patienten mit Schizophrenie eine veränderte Wellenform, reduzierte Amplitude und verlängerte Latenz fanden.

Die P300-Amplitude ist sowohl in akuten Phasen einer schizophrenen Psychose als auch bei einer chronifizierten Schizophrenie mit oder ohne Medikation reduziert (Hegerl et al., 1995; Gallinat et al., 2001; Frodl et al., 2002; Winterer et al., 2001; Meisenzahl, et al., 2004). Dabei fanden Ozgürdal et al. (2008), dass die Amplitude der P300 im Vergleich zu Gesunden sowohl bei Patienten mit einer

manifesten Schizophrenie als auch bei Patienten im Prodromalstadium reduziert war. Einige Autoren fanden, dass ein enger Zusammenhang zwischen der P300 und Denkstörungen bei Schizophrenie besteht (Juckel et al., 1996; Frodl et al., 2002). Bei Higashima et al. (1998) war der Zusammenhang der Reduktion der Amplitude der P300 sogar beschränkt auf die kognitiven Störungen bei Schizophrenie. Andere Autoren fanden einen Zusammenhang von Symptomschwere (Ford et al., 1999) und Dauer der Erkrankung (Mathalon et al., 2000) mit der Reduktion der P300-Amplitude.

P300-Veränderungen, die bei Patienten mit Schizophrenie gefunden wurden, werden allerdings auch bei deren gesunden Geschwistern gefunden (Winterer et al., 2003), was auf eine genetische Grundlage der P300-Veränderungen hinweist.

4.3 Biologische Grundlagen der P300

Die P300-Amplitude ist zu einem beträchtlichen Teil genetisch determiniert und hat Trait-Charakter mit einer hohen Retest-Stabilität (van Beijsterveldt et al., 1998; Segalowitz & Barnes, 1993; Blackwood, 2000). So haben Zwillings- und Familienstudien gezeigt, dass Charakteristiken von Spontan-EEG-Signalen, aber auch Charakteristiken von ERPs (P300) in hohem Maße vererbbar sind (van Beijsterveldt & van Baal, 2002).

Auch sind verschiedene chromosomale Loci identifiziert worden, die die Amplitude der visuellen P300 beeinflussen (Begleiter et al., 1998). Unter anderem fanden sich dort Kandidatengene (siehe auch oben), die auch für verschiedene Neurotransmitter-Rezeptoren kodieren (Porjesz et al., 2002).

Hall et al. (2006, 2007) fanden, dass die P300-Amplitude einen sehr engen genetischen Zusammenhang zur Schizophrenie hatten und beschrieben sie deshalb als geeigneten Endophänotypen für Schizophrenie mit hoher Heritabilität (etwa 69%).

Studien mit intrakraniellen Ableitungen (Halgren et al., 1980) und neuere Untersuchungen (Linden, 2005) zeigten verschiedene Generatoren in neokorticalen und limbischen Arealen, während Läsionsstudien auf die Bedeutung von temporoparietalen Verbindungsarealen (temporoparietal junction) für die handlungsrelevante P300 hinweisen.

Laut Linden (2005) ist es zwar schier unmöglich, die sich teilweise widersprechenden Ergebnisse der verschiedenen Untersuchungsmethoden in ein umfassendes Modell zu integrieren, dennoch kann man Tendenzen ausmachen: Areale im inferioren Parietallappen und der temporoparietalen Verbindungsareale, insbesondere der supramarginale Gyrus, scheinen als neuronale Generatoren für die Entstehung der P300a und P300b wesentlich zu sein. Dabei sind laterale präfrontale Bereiche eher für die Entstehung der P300a von Bedeutung (Knight & Scabini, 1998), während in superioren und posterioren parietale Bereiche die Ziel-Antworten ausgeprägter waren.

5 Zusammenführung der Konzepte

Die Tatsache, dass Veränderungen der präfrontalen Informationsverarbeitung (Grove et al., 1991; Cornblatt & Malhotra, 2001; Chen & Faraone, 2000; Egan et al., 2001) und z.B. auch von fMRI-Signalen (Callicott et al., 2003) auch in nicht betroffenen Geschwistern von Patienten mit Schizophrenie gefunden wurden, impliziert, dass möglicherweise genetische Polymorphismen, die die präfrontale Funktion beeinträchtigen, Vulnerabilitätsallele (susceptibility alleles) für Schizophrenie sind.

So weisen auch verschiedene Familienstudien (Park et al., 1995; Conklin et al., 2000) und Zwillingsstudien (Cannon et al., 2000; Goldberg et al., 1994) auf eine Erblichkeit von kognitiven Störungen bei Patienten mit Schizophrenie hin.

Aber es gibt auch Zusammenhänge zwischen einzelnen Genorten, die zum Beispiel relevant sind für den Abbau oder Transport von Neurotransmittern oder den Aufbau von Rezeptoren, die bei der Schizophrenie eine Rolle spielen, und kognitiven Störungen. So hatte der COMT-Genotyp Einfluss auf präfrontale Funktionen und exekutive Kontrolle bei Schizophrenie-Spektrum-Störungen (Ehli et al., 2007; Gallinat et al., 2003). Eine Beeinträchtigung präfrontaler Funktionen durch den COMT-Val158MET-Genotyp konnte auch bei phänotypisch gesunden Allelträgern hergestellt werden (Gallinat et al., 2003; Tsai et al., 2003).

Bei der speziellen Betrachtungen des Konstruktes „Aufmerksamkeit“ kann zwar laut Coull (1997) kein eigener elektrophysiologischer Niederschlag (elektrokortikale Abbildung) definiert werden -

was daran liegen mag, dass es eben ein Konstrukt ist, das nicht biologischen Gegebenheiten entspricht - aber man kann behaupten, dass Aufmerksamkeit sich auf verschiedene ERPs, z.B. auf die N100, die P300 und die N400 auswirkt. Dementsprechend fand sich kein Zusammenhang zwischen einer verminderten präfrontalen kognitiven Leistung und der P300-Amplitude bei Patienten mit Schizophrenie (Merrin et al., 2006).

Kéri und Janka (2004) bezeichnen die P300-Komponente als ein bedeutsames Maß für generelle kognitive Fähigkeiten: So zeigen Verwandte von Schizophrenie-Patienten mit einer normalen P300 auch normale Leistungen in kognitiven Testungen. Haben die Verwandten eine reduzierte P300-Amplitude, so weisen diese in denselben kognitiven Testungen bedeutsame Dysfunktionen auf (Roxborough et al., 1993). Und auch Weisbrod et al. (1999) fanden, dass die Amplitude der auditorischen P300b vererbbar, und sowohl bei Patienten mit Schizophrenie als auch bei deren nicht betroffenen Zwillingen reduziert war.

Wenn die P300, wie oben beschrieben, als ein Maß für kognitive Funktionen gesehen werden kann, und wenn die kognitiven Veränderungen, wie wir sie bei der Schizophrenie finden, einen Zusammenhang mit genetischen Veränderungen des glutamatergen Systems aufweisen, wäre zu vermuten, dass Polymorphismen in Genen, die mit dem glutamatergen System assoziiert sind, sich in den Maßen der P300 niederschlagen.

Folgendes Schaubild soll den Zusammenhang zwischen genetischen Polymorphismen, Endophänotypen, verschiedenen behavioralen Maßen und dem klinischen Gesamtbild veranschaulichen.

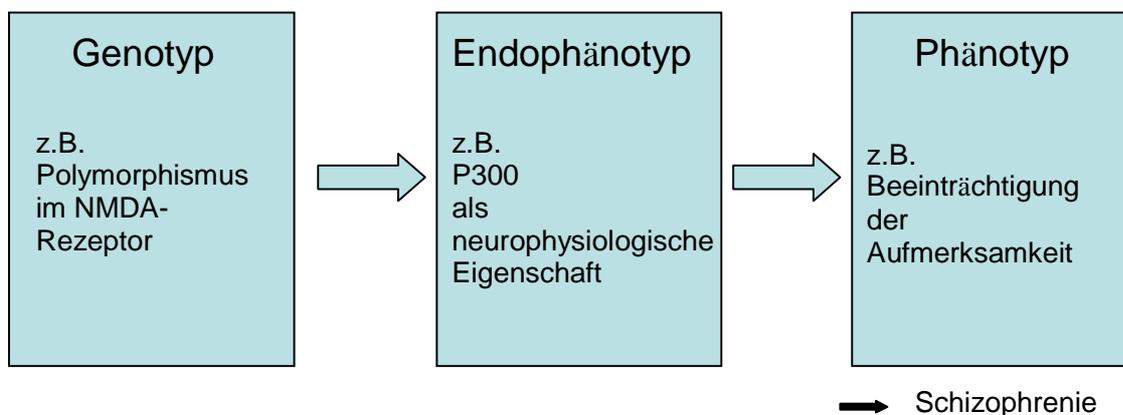


Abbildung 9: Endophänotypen P300 und NMDA

III Fragestellungen dieser Untersuchung und abgeleitetes Untersuchungsdesign

In der vorliegenden Untersuchung wird die Hypothese aufgestellt, dass die genetische Variation der NR3A-Untereinheit die Aktivität des frontalen Kortex in Menschen derart verändert, dass es sich in der P300-Amplitude niederschlagen wird.

Zudem wird die Hypothese aufgestellt, dass der veränderte glutamaterge Mechanismus, der auf dem genetischen Polymorphismus der NR3A-Untereinheit hervorgerufen wird, einen Einfluss hat auf das Ausmaß der Reduktion der P300-Amplituden bei Patienten mit Schizophrenie. Es werden folgende Fragestellungen differenziert untersucht werden:

- 1 Haben in der vorliegenden Stichprobe Alter und Geschlecht einen signifikanten Effekt auf die Amplituden der P300 an den drei untersuchten Ableiteorten (Fz, Cz und Pz)?
- 2 Gibt es einen Effekt des genetischen NR3A-Polymorphismus (SNP) auf die Diagnose (Schizophrenie – gesund)?
- 3 Kann die vorliegende Untersuchung den aus vielen Publikationen bekannten Unterschied von Patienten mit Schizophrenie und Gesunden in den P300-Amplituden replizieren?
- 4 Gibt es einen Effekt des Genotyps auf die P300-Amplituden a) in der gesamten Stichprobe, in den beiden Substichproben der b) Patienten mit Schizophrenie und der c) Gesunden?
- 5 Gibt es eine Interaktion zwischen Diagnose und Genotyp in ihrem Einfluss auf die P300-Amplituden?

Um die oben genannten Hypothesen zu testen, ist es grundsätzlich erforderlich, eine ausreichend große Stichprobe an gesunden Probanden und Patienten mit der gesicherten Diagnose einer Schizophrenie ohne relevante Komorbiditäten zu untersuchen. Bei den gesunden Probanden sind psychiatrische Störungen auszuschließen, ebenso andere Erkrankungen, Drogenkonsum oder

Konsum von Medikamenten, die in gravierendem Maße Einfluss auf das EEG haben könnten. Auch sollten idealerweise die Altersverteilung und die Verteilung des Geschlechts keine größeren Unterschiede in den Gruppen aufweisen.

Von der Gesamtstichprobe wurden in der vorliegenden Untersuchung sowohl die Amplituden der P300 (an den drei Ableiteorten Fz, Cz, Pz) als auch die allelische Ausprägung des NR3A-Polymorphismus gemessen. Schließlich wurden die Zusammenhänge der verschiedenen Faktoren bzw. die Auswirkung der unterschiedlichen Faktoren auf die abhängige Variable P300-Amplitude statistisch ermittelt und diskutiert.

IV Material und Methoden

1 Ablauf der Untersuchung

Für die vorliegende Studie wurden insgesamt 658 Studienteilnehmer, bei denen eine auswertbare oddball-Paradigma EEG-Aufzeichnung vorlag, aus einem größeren Patienten- und Probandenkollektiv übergeordneter Studien ausgewählt. Darunter befanden sich 208 Patienten mit der Diagnose einer Schizophrenie sowie 450 gesunde Probanden. Die Untersuchungen wurden an der Psychiatrischen Universitätsklinik der Charité sowohl am Campus Mitte als auch im örtlichen Bereich Moabit (an der Sankt-Hedwig-Klinik) durchgeführt. Die Leitung der Studie hatte Herr Prof. Dr. Jürgen Gallinat.

Nach Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien und Einschluss in die Studie erfolgte zunächst die Entnahme der Blutproben durch Fachkräfte, gefolgt von der genetischen Sequenzierung im Labor des Virchow-Klinikums zu Berlin.

Die EEG-Aufzeichnungen wurden am Campus Mitte und im örtlichen Bereich Moabit durch studentische Mitarbeiter und MTAs der Arbeitsgruppe durchgeführt.

2 Beschreibung der Stichprobe und Rekrutierung

2.1 Rekrutierung

Die Rekrutierung der stationären Patienten erfolgte durch behandelnde Ärzte und studentische Mitarbeiter in den beiden Psychiatrischen Universitätskliniken der Charité Campus Mitte und des örtlichen Bereichs Moabit. Sie erteilten ihr schriftliches Einverständnis über die Teilnahme an der Untersuchung. Ebenso wurden ambulante Patienten aus der Ambulanz der Psychiatrischen Universitätsklinik der Charité Campus Mitte in die Studie eingeschlossen.

Gesunde Probanden wurden über Anzeigen in Tageszeitungen für die Studie rekrutiert. Nach einem Telefoninterview, in dem ein Vorab-Screening erfolgte, wurden sie in die Klinik eingeladen, wo die Untersuchungen durchgeführt wurden.

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Für die Gruppe der Patienten mit Schizophrenie wurden Patienten beiderlei Geschlechts mit einer Schizophrenie (ICD-10: F20) eingeschlossen. Die Diagnose wurde von unabhängigen Psychiatern gestellt und vor der Untersuchung von Herrn Prof. Dr. Jürgen Gallinat als Facharzt validiert.

Ausschlusskriterien der Patienten mit Schizophrenie waren relevante internistische Erkrankungen (z.B. Zustand nach Herzinfarkt, mehr als zwei internistische Medikamente pro Tag, nicht behandelte Schilddrüsen-, Kreislauferkrankungen), Erkrankungen des Nervensystems (z. B. Multiple Sklerose, Epilepsie, Parkinson, Demenz, unklare neurologische Symptome, SHT, bekannte pathologische Veränderungen in bildgebenden Untersuchungen des Gehirns), maligne Erkrankungen, Substanzmittelmissbrauch in den letzten 12 Monaten und Hörstörungen. Außerdem wurden Patienten ausgeschlossen, wenn zusätzliche psychiatrische Erkrankungen oder klinisch relevante laborchemische Abweichungen vorlagen oder wenn die psychiatrische Diagnose unklar war.

Ausschlusskriterien der gesunden Probanden waren relevante internistische Erkrankungen, Erkrankungen des Nervensystems, maligne Erkrankungen, Hörstörungen, Achse-I- oder Achse-II-Störungen nach DSM-IV, relevanter Missbrauch von Alkohol oder Drogen oder andere schwerwiegende klinische Veränderungen.

2.3 Beschreibung der Stichprobe

Alle gesunden Probanden waren deutscher Abstammung. Sie wurden von einem Forschungspsychiater mit dem strukturierten klinischen Interview (Mini International Neuropsychiatric Interview, Sheehan et al., 1998) auf psychische Störungen hin untersucht. Es wurden 392 Männer und 266 Frauen in die Untersuchung eingeschlossen (vgl. Tabelle 1).

Tabelle 1: Gruppenvergleiche der demographischen Daten

	Gesunde Probanden	Patienten mit Schizophrenie
n (männlich/weiblich) ^a	450 (239/211)	208 (153/55)
Alter (in Jahren) ^b	38,5 ± 13,9	34,5 ± 11,3

Daten als Mittelwert ± SD

a $\chi^2(1) = 24,7; p < 0,01$

b $t = -3,63; df = 656; p < 0,01$

Während sich also in der Stichprobe der Patienten mit Schizophrenie fast drei Mal so viele Männer wie Frauen befanden, war die Geschlechtsverteilung in der Gruppe der Gesunden etwa ausgeglichen. Auch im Altersdurchschnitt unterschied sich die Patientengruppe mit 34,5 Jahren signifikant von der Probandengruppe mit 38,5 Jahren.

3 Ethik

Die Studie wurde genehmigt vom Ethik-Komitee des Universitätsklinikums Benjamin-Franklin der Freien Universität zu Berlin.

Die EEG-Untersuchung erfolgte durch instruiertes Personal und dauerte insgesamt etwa 90 min. Bei Bedarf konnte die Untersuchung unterbrochen oder auch abgebrochen werden. Die Blutentnahme erfolgte durch Fachpersonal und wurde nach klinischen Standards durchgeführt.

Die Patienten wurden ebenso wie die gesunden Kontrollprobanden darüber informiert, dass die Untersuchung freiwillig ist, dass die Daten anonymisiert und ausschließlich für wissenschaftliche Zwecke verwendet werden. Nach der Aufklärung über Ablauf, Inhalt und Zweck der Studie, sowie darüber, dass ihnen keine Nachteile aus einem Abbruch entstehen würden, gaben alle Studienteilnehmer ihr schriftliches Einverständnis.

Die gesunden Probanden erhielten für die Teilnahme eine finanzielle Aufwandsentschädigung.

4 EEG-Aufzeichnung und Auswertung

4.1 Aufzeichnung des EEG und der P300-Komponente

Die Aufzeichnung des EEG fand in einem geräuscharmen, leicht abgedunkelten und elektrisch abgeschirmten Raum statt. Während der Ableitung saßen die Probanden in halb liegender Position in einem bequemen Sessel mit Kopf- und Armstützen. Sie wurden gebeten, die Augen während der Ableitung geschlossen zu halten, sich so gut wie möglich zu entspannen und sich möglichst wenig zu bewegen.

Für die Messung wurden Ringelektroden verwendet, die über Adapter an einer Subtemporalhaube Easy-Cap (Firma Falk Minow Services in Herrsching-Breitbrunn, Deutschland) befestigt und gemäß dem Internationalen 10/20-System verteilt waren. Als Referenzelektrode wurde Cz verwendet. Zusätzliche Elektroden waren unter anderem FC1, FC2, FC5, FC6, T1, T2, CP5, CP6, PO9, PO10. Die Fpz-Elektrode diente zur Erdung. Anstelle von A1 und A2 wurden TP9 und TP10 verwendet. Außerdem wurde eine Elektrode Lo1 1cm neben dem linken äußeren Augenwinkel angebracht, um Augenbewegungen zu erfassen. Beim Anbringen der Elektroden wurde salzfreies abrasives Elektrodengel Abralyt (Firma Falk Minow Services in Herrsching-Breitbrunn, Deutschland) verwendet, um den Elektrodenwiderstand auf unter 10 kOhm zu senken.

Die evozierten Potentiale wurden mit Synamps-Neuroscan[®] mit einer Sampling-Rate von 500 Hz, gain 75000 und einem analogen Bandpass-Filter von 0,16 bis 50 Hz aufgezeichnet. Zur Evokation der P300 wurde ein auditorisches Oddball-Paradigma bei geschlossenen Augen durchgeführt. Dabei wurden den Probanden in pseudo-randomisierter Reihenfolge häufige Standard-Töne (175 Doppelklicks mit einem Interstimulus-Intervall von 500 ms, und 1 ms "square waves" mit 83 dB Lautstärke) und seltene Ziel-Töne (Target-Töne) (55 Sinustöne mit einer Frequenz von 1000 Hz, einer Lautstärke von 83 dB SPL (sound pressure level) und insgesamt 40 ms Dauer, die je 10 ms Tonanstieg und Tonabfall beinhaltete) dargeboten. Das durchschnittliche Interstimulus-Intervall lag zwischen 1,5 und 4,6 s. Alle Töne wurden binaural über Kopfhörer präsentiert.

Die Zuwendung der Aufmerksamkeit war dadurch gegeben, dass die Probanden auf die seltenen „target“-Töne mit einem Knopfdruck reagieren sollten, sobald sie diesen wahrnahmen.

Zur Verstärkung diente ein Brain-Amp-MR. Die EEG-Daten wurden auf einem Pentium-III-Computer unter Benutzung des Brain Vision Recorder Version 1.02[®] (Brain Products GmbH, München, Deutschland) aufgezeichnet.

4.2 Analyse der P300-Komponente

Die Weiterverarbeitung der Daten nach der Aufzeichnung erfolgte mit Hilfe des Brain Vision Analyzer Version 1.05[®] (Brain Products GmbH, München, Deutschland). Für jeden Durchgang (für jeden Sweep) wurde ein Zeitfenster von 350ms vor und 800 ms nach dem Stimulus mit berücksichtigt. Um Artefakte zu reduzieren, wurden alle Sweeps aus der Mittelung ausgeschlossen, deren Spannung 100 μ V in mindestens einer der 32 Elektroden während der Mittelungsperiode überstieg. Ebenso wurden alle Sweeps ausgeschlossen, bei denen nicht innerhalb von 1800 ms ein Knopfdruck folgte (da man bei diesen nicht unbedingt von Aufmerksamkeitszuwendung ausgehen konnte). Die verbleibenden Sweeps wurden für jeden Probanden gemittelt. Nur wenn die Mittelungszahl mindestens 30 betrug, wurden die entstandenen Wellenformen akzeptiert und in die Berechnung mit einbezogen. Anschließend wurde bei diesen evozierten Potentialen die P300 semi-automatisch bestimmt: d.h. der Computer suchte nach der größten positiven Amplitude im Zeitfenster zwischen 250 und 500 ms post-stimulus. Und anschließend wurde an den Elektroden Fz, Cz und Pz manuell kontrolliert. Dabei waren diese Elektroden gegen die gemittelten Mastoidelektroden (TP9 und TP10) referenziert.

5 Genetische Analyse

Allen Studienteilnehmern wurden je 2 Röhrchen mit 9ml venösem EDTA-Blut abgenommen. Die Blutentnahme wurde von Fachpersonal durchgeführt.

Aus diesen Blutproben wurde gemäß Standardprotokollen die genomische DNA extrahiert. Ein TaqMan-Nuclease-Assay {Livak, 1999 17080 /id} diente unter Verwendung von TaqMan-MGB-Proben und Primern, zur Verfügung gestellt von dem Assays-on-Demand-Service (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) dazu, die Genotypisierung des kodierenden SNP rs10989591

(Met362Val) durchzuführen. Die Proben wurden mit Hilfe von GeneAmp-PCR-System-9700-Thermocyclers (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) amplifiziert. Danach wurde die Allel-Bestimmung durchgeführt, indem die Fluoreszenz-Intensität der Marker am PCR-Endpunkt bestimmt wurde. Hierzu wurde ein ABI-Prism-7900-HT-System und die SDS-Software Version 2.1 (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) verwendet.

6 Datenanalyse und Statistik

Statistische Berechnungen wurden mit Hilfe des statistischen Pakets SPSS für Windows® durchgeführt. Mit Hilfe von Anova und t-Tests wurde untersucht, ob Alter und Geschlecht einen signifikanten Einfluss auf die Amplituden haben. Zu den Fragen, ob Diagnose oder Genotyp oder die Interaktion Diagnose x Genotyp signifikante Effekte auf die P300-Amplituden haben, wurde eine MANCOVA unter Einbeziehung der Kovariaten Alter und Geschlecht gerechnet.

V Ergebnisse

Bei den Analysen wurden die folgenden Variablen analysiert:

Tabelle 2: Verwendete Variablen

Variable	Skala	Kodierung
Alter	Verhältnisskala, kontinuierlich	in Jahren
Geschlecht	nominal, dichotom	0 = männlich 1 = weiblich
Diagnose	nominal, dichotom	1 = gesund 11 = schizophran
Genotyp	Ordinal (Anzahl der G-Allele), dreiwertig	0 = A/A 1 = A/G 2 = G/G
P300-Amplitude an Fz (Fz)	Verhältnisskala, kontinuierlich	in Mikrovolt
P300-Amplitude an Cz (Cz)	Verhältnisskala, kontinuierlich	in Mikrovolt
P300-Amplitude an Pz (Pz)	Verhältnisskala, kontinuierlich	in Mikrovolt

Es wurden jeweils 658 Personen insgesamt in die Analyse mit einbezogen, zu denen für die untersuchten abhängigen (Fz, Cz und Pz) und unabhängigen (Alter, Geschlecht, Gruppenzugehörigkeit, Genotyp) Variablen vollständige Daten vorlagen.

1 Allel- und Genotypenhäufigkeiten

In der Gruppe der Patienten mit Schizophrenie war die Allelhäufigkeit für A (Met362) 0,32 und die für G (Val362) 0,68. Bei den Gesunden betrug sie für A (Met362) 0,36, für G (Val362) 0,64. (vgl. Tabelle 3)

Tabelle 3: Allel- und Genotyphäufigkeiten in gesunden Probanden und Patienten mit Schizophrenie

	Gesunde Probanden	Patienten mit Schizophrenie
n	450	208
Allelhäufigkeit G (Val) ^a	0,64	0,68
Allelhäufigkeit A (Met) ^a	0,36	0,32
beobachtete Genotyphäufigkeit G/G (Val/Val) ^b	190 (42,2%)	99 (47,6%)
nach Hardy-Weinberg erwartete Genotyphäufigkeit G/G (Val/Val)	186	96
beobachtete Genotyphäufigkeit G/A (Val/Met) ^b	199 (44,2%)	85 (40,9%)
nach Hardy-Weinberg erwartete Genotyphäufigkeit G/A (Val/Met)	207	91
beobachtete Genotyphäufigkeit A/A (Met/Met) ^b	61 (13,6%)	24 (11,5%)
nach Hardy-Weinberg erwartete Genotyphäufigkeit A/A (Met/Met)	57	21

a $\chi^2 (1) = 1,72$; $p = 0,19$

b $\chi^2 (2) = 1,75$; $p = 0,42$

Die Genotyphäufigkeiten unterschieden sich weder in der Gruppe der Patienten mit Schizophrenie [$\chi^2 (2) = 0,92$; $p = 0,63$] noch in der Gruppe der Gesunden [$\chi^2 (2) = 0,68$; $p = 0,71$] von den nach dem Hardy-Weinberg-Gleichgewicht erwarteten Genotyphäufigkeiten.

Darüber hinaus wurden auch keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Allelhäufigkeiten oder bezüglich der Genotyphäufigkeiten in den beiden Stichproben gefunden (siehe Tabelle 3).

2 Unterschiede zwischen den P300-Amplituden in den Diagnosegruppen

Erwartungsgemäß wurden in t-Tests signifikant niedrigere P300-Amplituden bei Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu gesunden Probanden (siehe Tabelle 6 und Abbildungen 10 bis 12) gefunden.

3 Einfluss von Alter und Geschlecht auf die P300-Amplituden

Um einen möglichen Einfluss der Variable Alter auf die P300-Amplituden an den Elektrodenpositionen Fz, Cz und Pz zu untersuchen, wurde eine Anova gerechnet (siehe Tabelle 4). Ein möglicher Effekt von Geschlecht auf die P300-Amplituden an den Elektrodenpositionen Fz, Cz und Pz wurde durch t-Tests bestimmt (siehe Tabelle 5).

Da sich signifikante Einflüsse sowohl von Alter als auch von Geschlecht auf die Amplituden zeigten, wurden diese beiden Variablen im Folgenden als Kovariaten in die Analysen mit einbezogen.

Tabelle 4: Effekt von Alter auf die P300-Amplituden an den drei untersuchten Elektrodenpositionen

n = 658	df	F	p
Fz	622	3,31	< 0,001
Cz	622	2,29	0,002
Pz	622	1,93	0,009

Tabelle 5: Effekt von Geschlecht auf die P300-Amplituden an den drei untersuchten Elektrodenpositionen

n = 658	df	T	p
Fz	656	-4,572	< 0,001
Cz	656	-4,115	< 0,001
Pz	656	-8,204	< 0,001

Bei Frauen fanden sich höhere Amplituden.

4 Multivariate Testung der Effekte von Diagnose und Genotyp und des Effekts einer Interaktion von Genotyp und Diagnose auf die P300-Amplituden

Hierzu wurde eine Mancova berechnet, bei der Diagnose und Genotyp die unabhängigen Variablen, die Amplituden die abhängigen Variablen und Alter und Geschlecht als Kovariaten verwendet

Ergebnisse

wurden. Anschließend wurden zur genaueren Betrachtung der Effekte der unabhängigen Variablen post-hoc Ancovas gerechnet.

Tabelle 6: Mancova und post-hoc Ancova

Analyse	abhängige Variablen	Alter	Geschlecht	Diagnose	Genotyp	Genotyp x diagn. Gr.
Mancova	P300-Amplituden Fz, Cz, Pz	F(3) = 40,98 p < 0,001 ***	F(3) = 27,06 p < 0,001 ***	F(3) = 15,39 p < 0,001 ***	F(6) = 0,57 p = 0,759	F(6) = 1,30 p = 0,256
post-hoc Ancova	Fz	F(1) = 14,60 p < 0,001 ***	F(1) = 11,81 p = 0,001 ***	F(1) = 9,97 p = 0,002 **	F(1) = 1,24 p = 0,290	F(2) = 2,59 p = 0,076
	Cz	F(1) = 2,92 p = 0,088	F(1) = 11,57 p = 0,001 ***	F(1) = 6,99 p = 0,008 ***	F(1) = 0,71 p = 0,490	F(2) = 1,58 p = 0,207
	Pz	F(1) = 48,85 p < 0,001 ***	F(1) = 56,15 p < 0,001 ***	F(1) = 30,25 p < 0,001 ***	F(1) = 0,30 p = 0,738	F(2) = 0,82 p = 0,443

Selbst nach Kontrolle der Kovariaten Alter und Geschlecht zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Diagnose und den Amplituden an den drei Elektrodenpositionen. Auch der Faktor Diagnose hatte an allen Elektrodenpositionen hochsignifikanten Effekt auf die P300-Amplituden. Dabei war der Effekt an der Pz am stärksten ausgeprägt. Dabei waren die Amplituden in der Gruppe der Patienten mit Schizophrenie niedriger (siehe Abbildungen 10 bis 12 und Tabelle 7).

In der Gesamtstichprobe zeigte sich kein signifikanter Effekt des Genotyps auf die Amplituden. Für die Interaktion von Genotyp und Diagnose erreicht der p-Wert an der Fz zwar fast Signifikanz ($p = 0,076$), dennoch können auch hier an keiner der Positionen und weder in der Mancova noch in der post-hoc-Ancova hier signifikante Effekte gefunden werden.

Ergebnisse

Tabelle 7: Mittelwerte der P300-Amplituden in μV in den verschiedenen Subgruppen an den Positionen Fz, Cz, Pz

<i>M Fz</i>	<i>G/G (Val/Val)</i>	<i>G/A (Val/Met)</i>	<i>A/A (Met/Met)</i>	<i>Gesamt</i>
Patienten mit Schizophrenie	5,82 ($\pm 0,63$)	6,01 ($\pm 0,58$)	4,93 ($\pm 0,91$)	5,47
Gesunde	6,86 ($\pm 0,47$)	8,06 ($\pm 0,50$)	10,19 ($\pm 0,88$)	8,80
<i>Gesamt</i>	6,57	7,45	8,39	

<i>M Cz</i>	<i>G/G (Val/Val)</i>	<i>G/A (Val/Met)</i>	<i>A/A (Met/Met)</i>	<i>Gesamt</i>
Patienten mit Schizophrenie	8,69 ($\pm 0,62$)	8,35 ($\pm 0,67$)	8,16 ($\pm 1,22$)	8,30
Gesunde	9,04 ($\pm 0,48$)	10,48 ($\pm 0,51$)	11,95 ($\pm 0,93$)	10,91
<i>Gesamt</i>	8,94	9,84	10,65	

<i>M Pz</i>	<i>G/G (Val/Val)</i>	<i>G/A (Val/Met)</i>	<i>A/A (Met/Met)</i>	<i>Gesamt</i>
Patienten mit Schizophrenie	11,61 ($\pm 0,57$)	10,94 ($\pm 0,65$)	11,51 ($\pm 1,04$)	11,29
Gesunde	13,79 ($\pm 0,42$)	15,58 ($\pm 0,49$)	15,37 ($\pm 0,80$)	15,25
<i>Gesamt</i>	13,17	14,19	14,05	

Werte als Mittelwerte der Amplituden in μV (\pm Standardfehler)

Ergebnisse

Zum besseren Vergleich der Genotypengruppen untereinander wurden Kontrastanalysen (in einer Mancova) berechnet.

Tabelle 10: Kontrastanalysen

		Fz	Cz	Pz
Patienten mit Schizophrenie vs. Gesunde		F = -2,06 p = 0,002**	F = -1,81 p = 0,008**	F = -3,26 p < 0,001***
Gesamtstichprobe (n=658)	A/A vs. G/G	F = 1,21 p = 0,162	F = 1,00 p = 0,270	F = 0,28 p = 0,717
	A/G vs. G/G	F = 0,64 p = 0,259	F = 0,47 p = 0,433	F = 0,40 p = 0,442
	A/G vs. A/A	F = -0,56 p = 0,518	F = -0,53 p = 0,562	F = 0,12 p = 0,885
	A/A vs. G/G	F = -0,74 p = 0,560	F = -0,42 p = 0,763	F = -0,02 p = 0,987
	A/G vs. G/G	F = 0,21 p = 0,798	F = -0,31 p = 0,732	F = -0,44 p = 0,598
	A/G vs. A/A	F = 0,95 p = 0,462	F = 0,11 p = 0,939	F = -0,42 p = 0,747
Patienten mit Schizophrenie (n = 208)	A/A vs. G/G	F = 3,25 p = 0,001**	F = 2,53 p = 0,014*	F = 0,69 p = 0,429
	A/G vs. G/G	F = 1,26 p = 0,067	F = 1,13 p = 0,111	F = 1,02 p = 0,088
	A/G vs. A/A	F = -1,99 p = 0,043*	F = -1,40 p = 0,166	F = 0,34 p = 0,694
	A/A vs. G/G	F = 3,25 p = 0,001**	F = 2,53 p = 0,014*	F = 0,69 p = 0,429
	A/G vs. G/G	F = 1,26 p = 0,067	F = 1,13 p = 0,111	F = 1,02 p = 0,088
	A/G vs. A/A	F = -1,99 p = 0,043*	F = -1,40 p = 0,166	F = 0,34 p = 0,694
Gesunde Probanden (n = 450)	A/A vs. G/G	F = 3,25 p = 0,001**	F = 2,53 p = 0,014*	F = 0,69 p = 0,429
	A/G vs. G/G	F = 1,26 p = 0,067	F = 1,13 p = 0,111	F = 1,02 p = 0,088
	A/G vs. A/A	F = -1,99 p = 0,043*	F = -1,40 p = 0,166	F = 0,34 p = 0,694
	A/A vs. G/G	F = 3,25 p = 0,001**	F = 2,53 p = 0,014*	F = 0,69 p = 0,429
	A/G vs. G/G	F = 1,26 p = 0,067	F = 1,13 p = 0,111	F = 1,02 p = 0,088
	A/G vs. A/A	F = -1,99 p = 0,043*	F = -1,40 p = 0,166	F = 0,34 p = 0,694

5 Effekt des Genotyps in den Teilstichproben

Im Folgenden wurde die Stichprobe in die beiden Teilstichproben der gesunden Probanden und der Patienten mit Schizophrenie unterteilt, um für beide getrennt einen möglichen Effekt des Genotyps zu untersuchen. Hierzu wurden jeweils t-Tests mit den Kovariaten Alter und Geschlecht berechnet.

In der Teilstichprobe der Patienten mit Schizophrenie war an keiner der untersuchten Elektrodenpositionen eine signifikante Beeinflussung durch den Genotypen zu sehen (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: Einfluss des Genotyps auf die Amplituden der P300 an den verschiedenen Elektrodenpositionen in der Gruppe der Patienten mit Schizophrenie.

	Fz	Cz	Pz
A/A vs. A/G (24 vs. 85)	T(107)= -0,91 p=0,37	T(107)= -0,13 p=0,90	T(107)= 0,42 p=0,67
A/G vs. G/G (85 vs. 99)	T(182)= 0,23 p=0,82	T(182)= -0,38 p=0,71	T(182)= -0,78 p=0,44
A/A vs. G/G (24 vs. 99)	T(121)= -0,65 p=0,51	T(121)= -0,38 p=0,71	T(121)= -0,08 p=0,94

Dass sich in dieser Gruppe die Amplituden in Abhängigkeit vom Genotyp kaum unterschieden, wird graphisch ersichtlich aus den Abbildungen 10 bis 12, wenn man nur die blauen Balken (Patienten mit Schizophrenie) miteinander vergleicht.

In der Gruppe der gesunden Probanden waren die Unterschiede zwischen den Amplituden der verschiedenen Genotypen teilweise sehr signifikant, erreichten sogar niedrigere p-Werte als in der Gesamtstichprobe (siehe Tabelle 9).

Ergebnisse

Tabelle 9: Einfluss des Genotyps auf die Amplituden der P300 an den verschiedenen Elektrodenpositionen in der Gruppe der gesunden Probanden.

	Fz	Cz	Pz
A/A vs. A/G (61 vs. 199)	T=2,07, df=258, p=0,04*	T=1,40, df=258, p=0,16	T=-0,22, df=258, p=0,83
A/G vs. G/G (199 vs. 190)	T=1,74, df=387, p=0,08	T=2,05, df=387, p=0,04*	T=2,76, df=387, p=0,01**
A/A vs. G/G (61 vs. 190)	T=3,44, df=249, p<0,01**	T=2,91, df=249, p<0,01**	T=1,82, df=249, p=0,07

Auch hier kann der Unterschied der Amplituden graphisch dargestellt werden (siehe Abbildungen 10 bis 12, lila Balken).

Insgesamt zeigte sich eine Tendenz zu höheren P300-Amplituden beim A/A-Genotypen, was jedoch in den unterschiedlichen Diagnosegruppen und an den verschiedenen Elektrodenpositionen unterschiedlich ausgeprägt war.

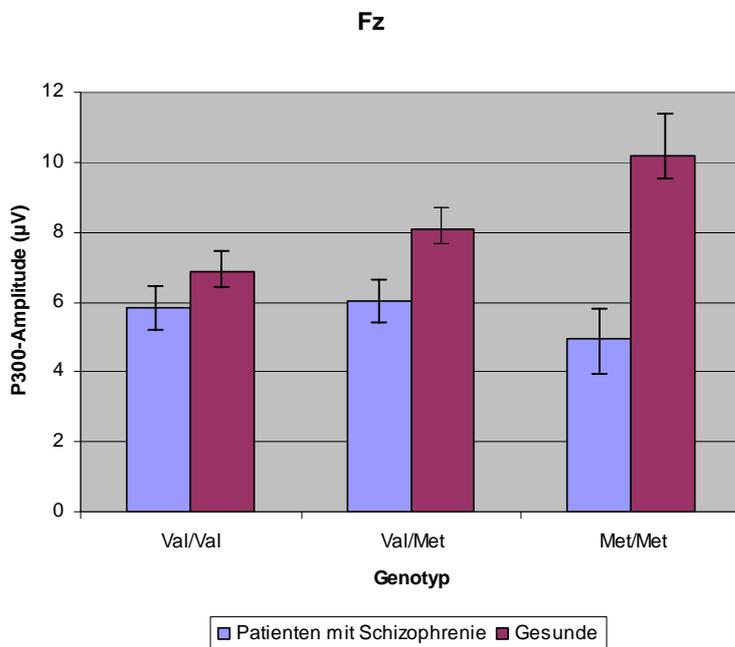


Abbildung 10: P300-Amplituden an der Fz

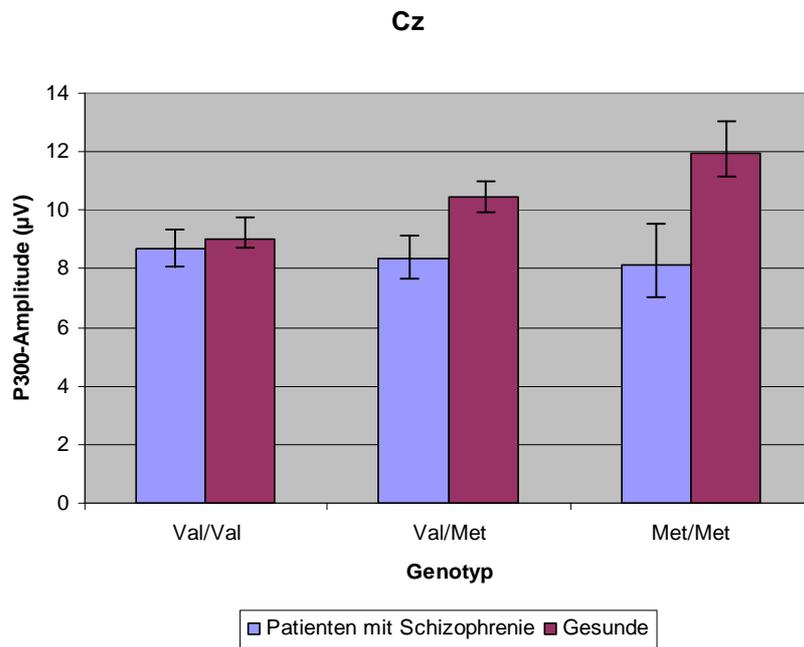


Abbildung 11: P300-Amplituden an der Cz

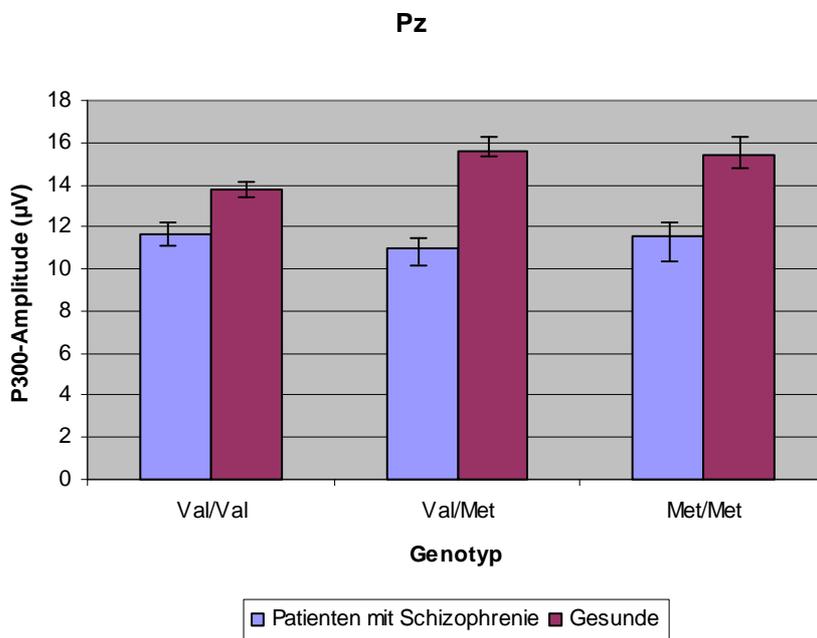


Abbildung 12: P300-Amplituden an der Pz

VI Diskussion

1 Zusammenfassung der Befunde

Insgesamt wurde ein Zusammenhang gezeigt zwischen einem wichtigen neurokognitiven Endophänotypen, der P300-Komponente, als Ausdruck auditorischer Stimulusverarbeitung und genetischen Varianten (Val362Met) der NR3A-Untereinheit des NMDA-Rezeptors (rs10989591). Während des oddball-Paradigmas hatten Homozygote für A (und damit Methionin) höhere Amplituden als Homozygote für G (Valin), während sich heterozygote Personen dazwischen befanden.

Allerdings war der statistische Effekt des Genotypen auf die P300-Amplitude in der Gesamtstichprobe nur mäßig ausgeprägt, in der Gruppe der Gesunden deutlich ausgeprägt, während in der Gruppe der Patienten mit Schizophrenie kein Zusammenhang gefunden werden konnte.

Insbesondere fand sich keine Interaktion, das heißt, es zeigten sich keine Hinweise, die dafür sprechen würden, dass die Erniedrigung der P300-Amplitude, die sich bei den Patienten mit Schizophrenie zeigt, über die Val362Met-Variation des NR3A-Genotyps vermittelt wird. Vielmehr war die niedrigere P300-Amplitude, die sich beim G/G-Genotypen (Val/Val) zeigte, unabhängig vom Einfluss der Diagnosegruppe auf die Amplitude.

Die vorliegende Untersuchung weist also darauf hin, dass präfrontale Aktivierung während einer auditorischen Aufmerksamkeitstestung beeinflusst werden kann durch die genetische Variation der NR3A Untereinheit des NMDA Rezeptors. Die Ergebnisse sind im Einklang mit der wichtigen Rolle von Glutamat für die Frontalhirnfunktion und der hohen Expression der NR3A-Untereinheit in präfrontalen kortikalen Bereichen.

Die frontale p300-Amplitude ist ein klinisch bedeutsamer Marker für neurokognitive Funktionen, aber es ist wichtig zu betonen, dass sie auch selbst unabhängig vom Polymorphismus von der Erkrankung beeinflusst werden kann. Schizophrene Patienten haben im Vergleich zu Gesunden bekanntermaßen eine erniedrigte P300-Amplitude, was in der vorliegenden Untersuchung repliziert werden konnte. Dies stellt eine Validierung des Datensatzes dar.

2 Diskussion der Operationalisierung

Die Amplitude der P300-Komponente ist ein gut replizierter Endophänotyp für die Erkrankung Schizophrenie (Zobel & Meier, 2004), und insofern geeignet für die Suche nach Suszeptibilitätsgenen für Schizophrenie.

Zudem besteht ein enger Zusammenhang zwischen der P300 und Denkstörungen bei Patienten mit Schizophrenie (z.B. Juckel et al., 1996). Frodl et al. (2002) fanden, dass die Amplituden der P300 negativ korrelierten mit Denkstörungen, die nach medikamentöser Behandlung noch vorhanden waren. Higashima et al. (1998) fanden, dass der Zusammenhang der Reduktion der Amplitude der P300 beschränkt ist auf die kognitiven Störungen bei Schizophrenie. Auch wird die P300 vor allem in Regionen erzeugt, deren Störung mit kognitiven Defiziten und Veränderungen des regionalen Blutflusses einhergeht (z.B. Salisbury et al., 1998; O'Donnell et al., 1999; Weir et al., 1998; Turetsky et al., 1998).

Um den Einfluss von genetischen Varianten auf diesen Endophänotypen zu untersuchen, eignen sich, wie oben erwähnt, Assoziationsstudien. Diese sind gerade dann sinnvoll und aussagekräftig, wenn ein Kandidatengen untersucht wird, das pathophysiologische und damit klinische Relevanz hat, also wenn man einen funktionellen Polymorphismus untersucht, der kodierende Eigenschaften und funktionelle Konsequenzen hat. Einen derartigen Polymorphismus stellt laut einigen Autoren (u.a. Tong et al., 2007; Mueller & Meador-Woodruff, 2003) der NR3A-Polymorphismus dar, da er die glutamaterge Funktion über die Funktion des NMDA-Rezeptors maßgeblich beeinflusst. NMDA-Rezeptoren sind bedeutsam für die synaptische Plastizität, die die Grundlage für Lernen und Gedächtnis bildet. Eine Veränderung der NMDA-Aktivität führt zu kognitiven Störungen (Toyoda et al., 2005, von Engelhardt et al., 2008, Newcomer et al., 1999). So führt auch bei Gesunden eine Ketaminexposition zu einer abnormalen präfrontalen Durchblutung (Holcomb et al., 2001; Breier et al., 1997; Vollenweider et al., 1997a) und zu einer Verringerung der Amplitude der auditorisch evozierten P300-Komponente (Oranje et al., 2000).

Da auch die P300-Amplitude reduziert ist in Erkrankungen, die mit glutamaterger Dysfunktion assoziiert wurden (u.a. Gallinat et al., 2007; Gallinat et al., 2001), ist es nahe liegend, zu untersuchen, ob einerseits der NR3A-Polymorphismus mit der P300-Amplitude zusammenhängt,

andererseits, ob die bei Patienten mit Schizophrenie gefundene reduzierte Amplitude über den NR3A-Polymorphismus vermittelt wird.

Laut Linden (2005) ist bisher noch kein funktioneller Zusammenhang zwischen den Genprodukten und den Mechanismen der P300-Entstehung hergestellt worden. Dies ist insbesondere deshalb interessant, da man dadurch spezifischer die kognitiven Untereinheiten der Leistungsdefizite bei Schizophrenie und die Pathophysiologie der kognitiven Störungen untersuchen könnte.

Geeignet für die genauere Untersuchung scheinen unter anderem Kopplungs- und Assoziationsanalysen für die unterschiedlichen P300-Quellen-Amplituden und -Latenzen, da man so bessere Aussagen darüber machen könnte, wie die verschiedenen Neurotransmittersysteme interagieren und die kognitiven Prozesse, die sich unter anderem in den verschiedenen Komponenten der P300 widerspiegeln, an den verschiedenen kortikalen Areale modulieren (s.a. Frodl-Bauch et al. 1999a & 1999b).

Dass gerade auch der NMDA-Rezeptor und dessen Funktion maßgeblich bedeutende elektrophysiologische Maße beeinflussen kann, zeigte sich erneut unter anderem in der Untersuchung der Wirkung von NMDAR-Antagonisten. Der NMDAR-Antagonismus führte auch zu einer verringerten organisierten Entladungsaktivität (Jackson et al., 2004), was mit einer gestörten Neurotransmitterfreisetzung sowie einer gestörten Informationsverarbeitung in Zusammenhang gebracht wurde. Häufig wurde die reduzierte Stabilität und das Rauschen im präfrontalen Kortex assoziiert mit einer Beeinträchtigung der NMDAR-Funktion (Homayoun et al., 2006; Rolls et al., 2008).

Diese Behauptung wiederum steht im Einklang mit der Idee, dass präfrontales kortikales Rauschen einerseits bei der Entstehung von ERPS wichtig ist (Gallinat et al., 2003) andererseits mit Frontalhirn-spezifischen kognitiven Funktionen assoziiert ist (Winterer et al., 2004).

Dass die NMDAR-Funktion von essentieller Bedeutung für das lokale EEG und spontane Entladungen des Neokortex sind, wurde allerdings schon in ganz frühen Studien mehrfach postuliert (Ludvig et al., 1992; Larson & Lynch, 1988).

Auch zeigten Studien, dass ein Eingriff in den Glutamatstoffwechsel z.B. durch eine genetische Veränderung (Chen et al., 2009; Fallgatter et al., 2006) oder durch Blockade des NMDA-Rezeptors durch Ketamin (Watson et al., 2009 und Amann et al., 2009) zu einer Veränderung des Spontan-

EEGs und ereigniskorrelierter Potentiale führt. Hierzu passen die in der vorliegenden Studie gefundenen Ergebnisse, dass der NR3A-Genotyp einen signifikanten Einfluss auf die Amplituden der gesunden Probanden hatte.

Dass ERPs nicht nur allgemein von der Funktion des Glutamatstoffwechsels, sondern auch speziell von der Funktion der NR3A-Untereinheit mit beeinflusst werden, erscheint plausibel. Immerhin entsteht die P300 in kortikalen Bereichen, in denen die NR3A-Untereinheit stark exprimiert wird, unter anderem im Frontallappen (Halgren et al., 1995; McCarthy & Wood, 1987; Knight, 1984).

3 Diskussion der einzelnen Befunde

3.1 Zu den Allel- und Genotypenhäufigkeiten in den beiden Subgruppen

Für die Vergleichbarkeit der Stichproben als Grundlage für genetische Analysen spricht, dass in der Gruppe der Patienten mit Schizophrenie die Allelhäufigkeiten (0,32 für A und 0,68 für G) denen der Gesunden (0,36 für A und 0,64 für G) ähnelten. Auch die Genotypenhäufigkeiten waren vergleichbar.

3.2 Zu den Unterschieden zwischen den Amplituden der P300-Komponente in den beiden Diagnosegruppen

Der Faktor Diagnose hatte an allen Elektrodenpositionen einen hochsignifikanten Effekt auf die P300-Amplituden. Das Ergebnis der über alle Elektrodenpositionen erniedrigten P300-Amplituden der Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu den Gesunden, die in Tabelle 6 und in den Abbildungen 10 bis 12 dargestellt sind, steht im Einklang mit den seit Jahrzehnten bestehenden Forschungsergebnissen zur P300-Komponente. Seit die P300-Komponente 1965 durch Sutton und Kollegen erstmalig als neurophysiologisches Maß postuliert wurde, zeigte sich in einer inzwischen riesigen Anzahl an Studien eine Amplitudenreduktion bei Patienten mit Schizophrenie (z.B. Gallinat et al., 2001; Ozgürdal et al., 2008, und viele andere).

Dieser Effekt war über die verschiedenen Elektrodenpositionen auch noch nach Kontrolle für Alter und Geschlecht hinweg durchweg erkennbar (Tabellen 6 und 10). Insbesondere an der Elektrodenposition Pz war der Effekt sehr signifikant mit einem p unter 0,001.

Dieses Ergebnis ist nicht überraschend, wenn man davon ausgeht, dass die P300 typischerweise am deutlichsten im parietozentralen Bereich hervortritt (Linden, 2005). Insofern eignet sich eine Verwendung der anderen beiden Elektrodenpositionen (Fz, Cz) bei der Operationalisierung der P300 als Maß für gestörte Aufmerksamkeit bei genetischen Veränderungen oder psychiatrischen Erkrankungen weniger, als dies für die parietal liegende Elektrodenposition (Pz) der Fall ist. Zudem könnte man das Ergebnis dahingehend interpretieren, dass die Tatsache, ob jemand die Diagnose einer Schizophrenie hat, offenbar vor allem an der Pz zur Amplitudenreduktion beiträgt.

Wenn man wiederum davon ausgeht, dass sich an der Pz vor allem die späte Komponente der P300 zeigt, also die ein Maß für kognitive Kapazität (Verleger, 1988) darstellt und die bewusste Zuwendung der Aufmerksamkeit zur Verarbeitung eines Reizes abbildet, so würde dies dafür sprechen, dass es möglicherweise gerade diese Kapazität der Weiterverarbeitung eines Reizes ist, und weniger die unbewusste Orientierungsreaktion, die automatisch bei Auftreten eines neuen Reizes erfolgt, die bei Patienten mit Schizophrenie gestört ist. Hierfür spricht auch die Tatsache, dass bei diesen Patienten offenbar die Integration von verschiedenen Reizverarbeitungsschritten beeinträchtigt ist, was strukturell der Verbindung des DLPFC mit temporolimbischem, parietalem und cingulärem Kortex entsprechen würde (Weinberger et al., 2001; Goldman-Rakic, 1999; Levy & Goldman-Rakic, 2000). Bei diesem „binding“ kommt laut Corbetta und Kollegen (1995) vor allem dem Parietalkortex eine wichtige Rolle zu. Auch der Abgleich von gegenwärtigen Prozessen mit vergangener Erfahrung und das Monitoring von Handlungen, das bei Patienten mit Schizophrenie gestört ist, kann hier lokalisiert werden (Goldman-Rakic, 1994).

3.3 Zum Effekt von Alter und Geschlecht auf die P300-Amplitude

Der in der Anova gezeigte Zusammenhang zwischen Alter und Geschlecht und den P300-Amplituden entspricht den bisherigen Angaben in der Literatur, dass Alter und Geschlecht einen Einfluss auf das EEG allgemein, auf evozierte Potentiale und auf die P300-Amplitude im

Besonderen haben (vgl. u.a. Polich & Kok, 1995; Shagass 1977). Deshalb ist es erforderlich, die beiden Variablen als Kovariaten bei folgenden Analysen zu berücksichtigen, in denen ein Effekt von anderen unabhängigen Variablen auf die P300-Amplituden untersucht wird.

3.4 Zum Effekt des Genotyps auf die P300-Amplitude insgesamt

In Mancova, post-hoc-Ancovas und Kontrastanalysen zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Genotypen und den P300-Amplituden an den untersuchten Elektrodenpositionen.

Für die Effekte des Genotyps auf die P300-Amplituden fanden sich allerdings nur bei den Gesunden – teilweise hoch – signifikante Ergebnisse. Weder in der Teilstichprobe der Patienten mit Schizophrenie, noch in der Gesamtstichprobe zeigte sich ein signifikanter Effekt des Genotyps auf die Amplituden; ebenso wenig fand sich eine signifikante Interaktion zwischen Genotyp und Diagnose. Dabei waren tendenziell beim A/A-Genotypen (Met/Met) die Amplituden höher.

Insbesondere im Vergleich der beiden homozygoten Gruppe war dieser Effekt ausgeprägt. Dieses Ergebnis ist verständlich, wenn man bedenkt, dass man die drei genetischen Gruppen als dreigestuft ansehen kann (je nachdem, wie häufig ein bestimmtes Allel vorhanden ist: 0, 1 oder 2 Male), und dann die beiden homozygoten Gruppen in ihrer Ausprägung bezüglich dieses Merkmals am weitesten voneinander entfernt sind.

Die kleinste P300-Amplitude fand sich beim Genotypen G/G, das heißt bei Individuen, bei denen an Stelle 362 des NR3A-Gens in beiden Allelen die Aminosäure Valin zu finden ist. Individuen mit der selteneren Variante, Methionin zwei Mal zu haben, wiesen die höchsten Amplituden auf (siehe Tabelle 6).

In der vorliegenden Studie ist der Einfluss der genetischen NR3A-Variante an der frontalen Position bedeutender. Dies ist wiederum konform zu den oben erwähnten Studien, die Glutamat vor allem frontal große Bedeutung zumessen (vgl. Kap. II, 2.1). Eine Signifikanz wird allerdings in der Gesamtstichprobe nicht erreicht. Eine Unterteilung in die Substichproben war hier sinnvoll.

3.5 Zum Effekt des Genotyps auf die P300-Amplitude bei den Gesunden

In den letzten Jahren wurde zunehmend den Veränderungen solcher Gene Aufmerksamkeit geschenkt, die die glutamaterge Funktion steuern oder beeinflussen. So fanden Egan et al. (2004) einen Einfluss des GRM3-Genotypen auf kognitive Maße, die temporale und präfrontale Funktionen darstellen, aber auch einen Einfluss auf präfrontale NAA-Spiegel, also auf den Glutamat-Metabolismus, und Veränderungen eines Glutamattransporters (in postmortem-Untersuchungen). Die oben genannten kognitiven Funktionen werden durch die Gabe von Glutamatantagonisten beeinträchtigt (Malhotra et al., 1996; Krystal et al., 1994).

Auch die Gedächtnisleistung (Malhotra et al., 1996), Vigilanz, Wortflüssigkeit und die Leistung im Wisconsin Card Sorting Test (WCST; Krystal et al., 1994) wurden mit der NMDAR-Funktion in Zusammenhang gebracht.

In unserer Studie fanden sich bei den gesunden Probanden signifikante Ergebnisse vornehmlich an den Elektroden Fz und Cz (siehe auch Gallinat et al., 2007). Bei der genaueren Untersuchung des Effekts war dieser unterschiedlich ausgeprägt, je nachdem, welche Genotypen gegeneinander getestet wurden.

Die stärkeren Effekte im frontalen Bereich mögen im Zusammenhang stehen mit dem Dipolcharakter der P300. Es könnte sein, dass der NR3A-Polymorphismus in der Gruppe der Gesunden vor allem die frontale Komponente der P300 beeinflusst. In Kap. II, 4.2 wurde beschrieben, dass die P300 in eine früher auftretende P300a und eine etwas versetzt auftretende P300b-Komponente unterteilt werden kann. Dabei ist die P300a eher frontozentral zu finden und wird als neurophysiologisches Korrelat der Orientierungsreaktion bei Auftreten eines unerwarteten Stimulus angesehen. Möglicherweise wird die P300b nicht so stark durch die glutamaterge Aktivität beeinflusst oder sie ist nicht so anfällig für Veränderungen durch Polymorphismen wie die eher frontal zu findende Komponente. Wie bereits mehrfach erwähnt, sind vor allem frontale und präfrontale Prozesse auf die Funktionalität des Glutamatstoffwechsels angewiesen. Da die P300a eher aus einer Stimulus-getriggerten frontalen Aufmerksamkeitszuwendung herrührt, während die P300b eher eine Abbildung der temporo-parietalen Mechanismen ist, die die Stimulusinformation für Gedächtnisprozesse verarbeiten, ist es laut Polich und Criado (2006) nicht verwunderlich, wenn ihnen unterschiedliche neurochemische Prozesse zugrunde liegen bzw. sie durch unterschiedliche

neuropharmakologische Interventionen moduliert werden können.

Es kann sein, dass die spätere Komponente der P300 mehr durch andere Neurotransmittersysteme moduliert wird. Andererseits besteht auch die Möglichkeit, dass andere modulatorische Einflussmöglichkeiten auf den glutamatergen Stoffwechsel wirken, die die P300b beeinflussen, die nicht auf Veränderungen in der NR3A-Untereinheit zurückzuführen sind. Dies erscheint von daher wahrscheinlich, als der glutamaterge Stoffwechsel durch sehr viele Faktoren beeinflusst werden kann.

Gegen die Ergebnisse dieser Studie sprechen die Annahmen einiger anderer Autoren (Areosa & Sheriff, 2003; Koch et al., 2005; Penner et al., 2009): Nach ihnen ist es vor allem die späte Komponente der P300, die durch glutamaterge Mechanismen maßgeblich mitgesteuert wird, da Glutamat ein für Gedächtnis-, insbesondere Arbeitsgedächtnisprozesse, bedeutsamer Neurotransmitter ist, und pharmakologische Interventionen, die die Gedächtnisfunktionen verbessern sollen, häufig auf den Glutamatstoffwechsel Einfluss nehmen.

Im Einklang mit der Auffassung letzterer Autoren fanden Kirihara und Kollegen (2009) einen Zusammenhang der P300b mit formalen Denkstörungen, den sie auf eine Störung im „context updating“, insofern auf Arbeitsgedächtnisprozesse zurückführen.

Dass die temporoparietalen Verbindungsareale sich als wesentlich sowohl in der Verarbeitung von relevanten als auch irrelevanten „target“-Stimuli erwiesen, steht im Einklang mit der Annahme ihrer Rolle im System selektiver Aufmerksamkeit. Ebenso passt die Aktivierung auf "target"-Reize im posterioren parietalen Kortex zur postulierten Rolle dieser Region für zielgerichtete Aufmerksamkeit und visuomotorische Integration (Corbetta & Shulman, 2002). Wiederum muss, auch wenn die Vergleiche der P300a- und P300b-Anteile Hinweise liefern für die Existenz zweier Aufmerksamkeitssysteme, von einer beträchtlichen Überschneidung ihrer Beteiligungen bei „target“-Reaktionen und Detektion von neuartigen Stimuli ausgegangen werden.

In einer Studie von Watson et al. (2009) gab es Hinweise darauf, dass sowohl GABA als auch das NMDAR-System beide Komponenten der P300, die P300a und die P300b, modulieren. Dort wiederum schien der NMDAR-Antagonismus vor allem Auswirkungen auf die neuronalen Korrelate der Verarbeitung neuartiger Stimuli, also eher der P300a, zu haben.

Generell ist davon auszugehen, dass Glutamat als wichtigster exzitatorischer Neurotransmitter im Zentralnervensystem EPSPs bedeutend beeinflusst, und somit allgemein wichtig für EEG-Muster und evozierte Potentiale ist (Kandel & Siegelbaum, 2000; Mitzdorf, 1991; Wood & Allison, 1981).

Allerdings gibt es auch spezifischere Hinweise auf regionale Unterschiede, die sich durch eine Veränderung des Glutamatstoffwechsels an der P300 zeigen. In weiteren Analysen mit Teilen des auch in der vorliegenden Untersuchung verwendeten Datensatzes (Gallinat et al., 2007) zeigte sich bei gesunden Probanden im Vergleich der beiden homozygoten Genotyp-Gruppen (A/A und G/G) bei Gesunden ein signifikanter Unterschied im Gyrus frontalis inferior des lateralen präfrontalen Kortex. In Studien mit intrazerebralen Ableitungen (Halgren et al., 1998; Baudena et al., 1995), aber auch in Studien mit bildgebenden Verfahren (Ohyama et al., 1993) war ebenfalls eine Aktivierung dieser Region im Oddball-Paradigma beobachtet worden. Außerdem spielt sie nach Mesulam (1990, 1981) eine entscheidende Rolle für selektive Aufmerksamkeit und für die Beurteilung der Stimulusrelevanz.

Die Lokalisation dieser Aktivierung fällt zudem mit den Regionen zusammen, in denen eine hohe Dichte von NMDA-Rezeptoren gefunden werden kann: insbesondere im präfrontalen Kortex und im Hippocampus (Maragos et al., 1988; Monaghan & Cotman, 1985). Insbesondere die NR3A-Untereinheit wurde vor allem in Glutamatrezeptoren gefunden, die sich im präfrontalen Kortex, im Thalamus, im Hippocampus und in der Amygdala befinden (Mueller & Meador-Woodruff, 2004; Mueller & Meador-Woodruff, 2003), also in den für Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsprozesse wichtigen Arealen. Diese Verteilung der NMDA-Rezeptoren im Kortex passt außerdem zusammen mit den beobachteten kognitiven Beeinträchtigungen gesunder Probanden nach Exposition gegenüber nicht-kompetitiven NMDAR-Antagonisten:

Unter der Gabe von Ketamin fanden sich unter anderem verschlechterte kognitive Leistungen, die primär dem Frontallappen zugeschrieben werden: Leistungen im WCST, Wortflüssigkeit sowie Gedächtnisleistungen (Krystal et al., 1994; Ghoneim et al., 1985).

In anderen Studien führte eine NMDA-Blockade durch Ketaminexposition zu einer Verringerung der P300-Amplitude (Oranje et al., 2000; Ehlers & Somes, 2002).

Auch in PET-Untersuchungen gab es Hinweise darauf, dass gerade die dysfunktionale präfrontale Aktivität und beeinträchtigte kognitive Funktionen durch gestörte NMDAR-Funktion vermittelt

werden. Unter der Gabe von NMDAR-Antagonisten zeigte sich mehrfach eine abnorme metabolische Aktivität im Präfrontalkortex und im cingulären Kortex (Holcomb et al., 2001; Breier et al., 1997; Vollenweider et al., 1997a; Vollenweider et al., 1997b).

Bei einem NMDA-Antagonismus kommt es zu einer organisierten Burst-Aktivität (Jackson et al., 2004), die laut Cooper (2002) und O'Donnell und Grace (1995) mit einer beeinträchtigten Neurotransmitterausschüttung sowie einer gestörten Informationsverarbeitung einhergeht. Gallinat et al. (2007) nehmen daher an, dass die bei den Gesunden mit dem G/G-Genotypen gefundene reduzierte präfrontale Aktivierung durch eine stärkere Beeinträchtigung der NMDAR-Funktion verursacht ist. Ob der G/G-Genotyp tatsächlich mit einer reduzierten glutamatergen Neurotransmission einhergeht, muss allerdings noch mit geeigneten Methoden untersucht werden.

Ergänzend ist zu erwähnen, dass NR3A-mRNA in allen Schichten des sich entwickelnden menschlichen fetalen Kortex gefunden wurde. Aufgrund der Anordnung wurde davon ausgegangen, dass NR3A für die kortikale neuronale Wanderung wichtig ist (Mueller & Meador-Woodruff, 2003). Vor allem Das et al. waren es, die 1998 fanden, dass die bei NR3A-knock-out-Mäusen fehlende Expression des NR3A-Teils zu einer verstärkten NMDA-Antwort führte, aber auch zu einer verstärkten Dichte an dendritischen Spines in kortikalen Neuronen. Dendritische Spines sind deshalb so bedeutsam für Kognition und Neuroprotektion, da dies Orte sind, an denen exzitatorische Synapsen ausgebildet werden. Die Morphologie dieser dendritischen Spines wird wiederum durch exzitatorische Aktivität beeinflusst. Daher wäre es anzunehmen, dass die Dichte der dendritischen Spines in knock-out-Mäusen, die kein NR3A exprimieren, durch eine verstärkten NMDA-vermittelten synaptischen Input verursacht ist.

In anderen Tierstudien fand sich bei Mäusen, die kein NR3A ausbilden konnten, eine erhöhte Leitfähigkeit. Wurde NR3A hingegen integriert, also einer Koexpression von NR3A zusammen mit NR1 und NR2, so war in Oozyten (*Xenopus*) und embryonischen Leberzellen die Leitfähigkeit geringer, die mittlere Öffnungszeit der Kanäle kürzer, und die Kalzium-Permeabilität deutlich geringer (Chatterton et al., 2002; Sasaki et al., 2002; Perez-Otano et al., 2001; Das et al., 1998). Es gab Hinweise darauf, dass sich ein exzitatorischer Glyzin-Rezeptor bildet, für den Glutamat bzw. NMDA kaum Affinität haben. Auch bei Tong et al. (2007) waren die exzitatorischen

postsynaptischen Ströme bei den NR3A-knock-out-Mäusen im Vergleich zu den Wildtyp-Mäusen auch erhöht, was darauf hinweist, dass die NR3A-Untereinheit die Ströme herunterregulieren kann. Roberts und Kollegen bestätigten 2009, dass diese Untereinheit von wesentlicher Bedeutung für die Stabilisierung von Synapsen und damit Lern- und Gedächtnisprozessen ist.

Die Zusammensetzung des Rezeptors, die genetisch festgelegt ist, hat also sowohl über den glutamatergen Output direkt als auch indirekt über neuronale Entwicklung und Plastizität (Ausbildung neuer Synapsen) Einfluss auf die kortikalen Funktionen. Über den abschwächenden Effekt der NR3A-Untereinheit auf die NMDAR-Funktion ist also ein Polymorphismus im NR3A-Gen grundsätzlich in der Lage, zerebrale Funktionen zu modulieren.

Sowohl in Tiermodellen als auch beim Menschen konnte mehrfach eine bedeutende Rolle des glutamatergen Systems im Allgemeinen und des NMDA-Rezeptors im Speziellen für physiologische kognitive Funktionen nachgewiesen werden.

In einer Studie von Karlsson et al. (2009) zeigten knock-out-Mäuse, die den Glutamat-und-Aspartat-Transporter (GLAST) nicht exprimierten, Beeinträchtigungen des Sozialverhaltens, des Startle-Reflexes und der Lernleistung in einer visuellen Diskriminationsaufgabe. Zudem fand man eine durch neue Reize induzierte Hyperaktivität, die durch einen mGlu2/3 Agonisten und durch Haloperidol reduziert werden konnte, was die Theorie unterstützt, dass eine veränderte Glutamat-Clearance an der Pathophysiologie der Schizophrenie beteiligt sein könnte (Karlsson et al., 2009).

Veränderungen in der Glycinbindung, die in einer Studie von Labrie und Kollegen (2008) durch einen Knock-out von Grin1 (D481N) hervorgerufen wurden, führten ebenfalls zu Beeinträchtigungen in Verhaltensflexibilität, Sozialverhalten und räumlicher Wiedererkennung. Eine genetische Veränderung, die dazu führt, dass die NR2A-Untereinheit selektiv fehlt (von Engelhardt et al., 2008), resultierte in einem verminderten NMDAR-vermittelten Transfer und reduzierter zellulärer LTP (long term potentiation), die für Lernen von fundamentaler Bedeutung ist. Die entsprechenden knock-out-Mäuse litten unter bedeutenden Gedächtnisstörungen. Ein Antagonismus an der Glycinbindungsstelle des NMDAR führte bei Mäusen zu räumlichen Arbeitsgedächtnisstörungen (Chess et al., 2007) und Beeinträchtigungen von Lernleistung und Reizverarbeitung (Chess & Bucci, 2006).

3.6 Zum Effekt des Genotyps auf die P300-Amplitude bei den Patienten mit Schizophrenie

Die oben genannten Ergebnisse in Tiermodellen sahen die verschiedenen Autoren als Hinweis darauf, dass Gendefekte, die in den Glutamatstoffwechsel und damit in das komplexe Wechselspiel zwischen Glutamat und Dopamin eingreifen, phänotypische Veränderungen hervorrufen können, die den negativen und kognitiven Symptomen der Schizophrenie ähneln. Man muss aber betonen, dass sie nur ähnlich, aber nicht dieselben sind.

Auch beim Menschen sind viele Substanzen, Neurotransmitter, Transporter etc. bezüglich ihrer Bedeutung für kognitive Defizite untersucht. Davon sind die Defizite, die man auch bei Patienten mit Schizophrenie findet, nach einigen Autoren auch auf Veränderungen im Glutamatstoffwechsel zurückzuführen (u.a. Hennah et al., 2007).

So können die oben bereits erwähnten nicht-kompetitiven NMDAR-Inhibitoren (z.B. Phencyclidin, Ketamin) Symptome produzieren, die denen einer schizophrenen Psychose sehr ähnlich sind (siehe Olney & Farber, 1995; Coyle & Tsai, 2004), unter anderem Beeinträchtigungen der verbalen Wortflüssigkeit, der Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsleistungen und der exekutiven Funktion (Fu et al., 2005; Krystal et al., 1994; Northoff et al., 2005; Rowland et al., 2005; Schaufelberger et al., 2005). Schon 1962 behauptete Cohen, dass die Symptome, die durch Phencyclidin (PCP) produziert werden, von denen einer Schizophrenie kaum zu unterscheiden sind. Außerdem kann eine NMDAR-Blockade zu Neurodegeneration in kortikolimbischen Regionen führen (Olney et al., 1989). Ähnliche strukturelle Veränderungen sind bei Patienten mit Schizophrenie gefunden worden (s.o. bzw. Konradi & Heckers, 2001; Harrison, 1999).

Bisher wurden schon viele Kandidatengene für Schizophrenie beschrieben. Aufgrund der Hinweise auf einen veränderten Glutamat-Stoffwechsel bei Patienten mit Schizophrenie wurde vorgeschlagen, am NMDA-Rezeptor medikamentös anzugreifen, um eine Reduktion der Symptomatik herbeizuführen (Lewis & Gonzalez-Burgos, 2006; Heresco-Levy, 2005; Hashimoto, 2006; Konradi & Heckers, 2003; Javitt, 2004 & 2008). Teilweise wurden diesbezüglich auch schon Erfolge verzeichnet (z.B. Krivoy et al., 2008).

Gulli und Kollegen (2007) halten das Gen, das für die NR3A-Untereinheit kodiert, aufgrund seiner regulatorischen Funktion auf den NMDA-Rezeptor für ein Suszeptibilitätsgen für Schizophrenie. Und auch in einer Veröffentlichung von Mueller und Meador-Woodruff von 2004 war das Transkript des NR3A-Gens bei Patienten mit Schizophrenie im DLPFC im Vergleich zu Gesunden erhöht.

In einer Reihe anderer Studien wurden in relevanten Strukturen, vornehmlich präfrontaler Kortex, ventrales tegmentales Areal (VTA) und limbischen Strukturen regional unterschiedliche Veränderungen in den NMDAR-Untereinheiten und -Bindungsstellen in Patienten mit Schizophrenie gefunden (Dracheva et al., 2001; Gao et al., 2000; Meador-Woodruff & Healy, 2000; Sokolov, 1998; Akbarian et al., 1996).

Auch in Postmortem-Untersuchungen fanden Dracheva et al. (2001), dass NMDAR-Veränderungen auf dem mRNA-Niveau bei der Expression von NR1, NR2A und NR2B im DLPFC und im okzipitalen Kortex mit Schizophrenie assoziiert waren. NR1 und NR2A waren im Gegensatz zu NR2B bei älteren Patienten mit Schizophrenie gegenüber einer Stichprobe von älteren gesunden Probanden sowie älteren Patienten mit Alzheimer-Demenz erhöht. Die Autoren schlossen daraus, dass eine veränderte Expression dieser Rezeptoren bei Patienten mit Schizophrenie zu einer veränderten Sensitivität gegenüber Glutamat führen kann.

Da ein Anstieg der NR3A-Transkript-Spiegel in Postmortem-Gehirnen (im DLPFC) von Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu gesunden Kontrollen beobachtet worden ist, wurde von Mueller und Meador-Woodruff (2004) behauptet, dass die NR3A-Untereinheit von Bedeutung ist für Entwicklungsstörungen, die zuvor bei Schizophrenie beschrieben worden sind (z.B. Lipska et al., 1998).

Der Einfluss des Glutamatstoffwechsels auf EEG und ERPs wurde von McCarley et al. (1991) als bedeutsam angesehen für die Entstehung schizophrener Symptome.

Dass in der vorliegenden Studie innerhalb der Gruppe der Patienten mit Schizophrenie an keiner der untersuchten Elektrodenpositionen eine signifikante Beeinflussung durch den Genotyp zu sehen ist, überrascht insofern (siehe Tabelle 8).

Aber auch die funktionelle Diskonnektivität, die man bei Patienten mit Schizophrenie beobachten kann (Friston & Frith, 1995), kann laut Stephan et al. (2006) als eine Folge der abnormalen Modulation der NMDA-abhängigen synaptischen Plastizität angesehen werden. In einer neueren

Arbeit (Stephan et al., 2009) gehen dieselben Autoren sogar soweit zu behaupten, dass letztendlich das Kernsyndrom der Schizophrenie mit den typischen Erstrangsymptomen allein durch diese veränderte NMDAR-Funktion zu erklären ist.

Auch postmortem-Studien (z.B. nachzulesen in Coyle et al., 2003; Goff & Coyle, 2001) und *in-vivo*-Studien z.B. mit Hilfe von MRS, bei der eine Quantifizierung der neurometaboliten Signale möglich ist, (z.B. Yoo et al., 2009; Olbrich et al., 2008) wiesen auf eine gestörte glutamaterge Neurotransmission bei Patienten mit Schizophrenie vor allem im präfrontalen Kortex und im Hippocampus hin.

Oben genannte Untersuchungen würden dafür sprechen, dass eine Veränderung im Glutamatstoffwechsel einen Einfluss auf ERPs bei Patienten mit Schizophrenie hat. Obwohl also kognitive Defizite und Frontalhirnstörungen Determinanten der Störungen bei Schizophrenie sind, und Kopplungsanalysen eine NMDA-Rezeptordefizienz vorschlagen (Weinberger & Harrison, 2005), und auch in post-mortem-Untersuchungen reduzierte Glutamatkonzentrationen bei Patienten mit Schizophrenie gefunden wurden (Tsai et al., 1995), konnte in der vorliegenden Untersuchung kein entsprechender Zusammenhang bestätigt werden. Auch waren in anderen Studien Heraufregulationen von NMDA-Rezeptoren im präfrontalen Kortex bei Patienten mit Schizophrenie gefunden worden, die als gegenregulatorischer Effekt der NMDA-vermittelten Hypofrontalität gedeutet werden können.

Der NR3A-Polymorphismus scheint also nicht ausreichend, um die Effekte von Veränderungen im Glutamatstoffwechsel auf ERPs zu erklären.

Komplexität des Zusammenhangs zwischen Genprodukten und den Symptomen einer Schizophrenie

Als mögliche Erklärung für den fehlenden Zusammenhang bietet sich folgende Vorstellung an. Zwar hat die glutamaterge Dysfunktion einen Einfluss auf Aufmerksamkeitsprozesse, die man auch bei Patienten mit Schizophrenie findet, und die sich unter anderem in Veränderungen der P300 niederschlägt. Auch kann der NR3A-Polymorphismus die glutamaterge Funktion modulieren.

Allerdings wäre ein möglicher Zusammenhang über zu viele Zwischenschritte vermittelt, so dass der Effekt verwischt wird.

Dies bestätigt nur wiederum, wie auch in verschiedenen Überblicksartikeln dargelegt, dass einerseits das EEG ein komplexer Trait ist, der über verschiedene Loci moduliert werden kann (vgl. Hodgkinson et al., 2010), andererseits dass das klinische Bild der Schizophrenie nicht über einzelne Gene, Genprodukte und einzelne pathophysiologische Mechanismen entsteht, sondern vielmehr viele Einflussfaktoren in einem komplexen Wechselspiel stehen (z.B. Weinberger, 2005; Schwab & Wildenauer, 2009; Sun et al., 2010; Rudan, 2010). Viele Faktoren können indirekt einen Einfluss auf diese komplexen Netzwerke ausüben. So wurde z.B. ein Zusammenhang gefunden zwischen einer GABAergen Dysfunktion und Defiziten in der NMDAR-vermittelten exzitatorischen synaptischen Aktivität, insbesondere Veränderungen in kortikaler Dynamik und in verschiedenen elektrophysiologischen Frequenzbändern (Roopun et al., 2008).

Zu dem Ergebnis der vorliegenden Untersuchung passend fanden Rüsç et al. (2007) keinen Unterschied in der Leistung bei Patienten mit Schizophrenie von Glutamat, Glutamin oder NAA im präfrontalen Kortex. Hingegen war eine schlechte Leistung im WCST assoziiert mit erhöhten hippocampalen Glutamat-Konzentrationen bei Patienten mit Schizophrenie. Eine zusätzliche Erhebung elektrophysiologischer Maße wäre hier sicher interessant gewesen.

Generell ist es schwer, Zusammenhänge zwischen Genen oder einzelnen genetischen Polymorphismen und den phänotypischen Veränderungen der Schizophrenie herzustellen. Vielmehr ist es nach jüngsten Untersuchungen notwendig, Geninteraktionen und epistatischen Effekten mehr Aufmerksamkeit zu widmen (z.B. 2010; Rudan, 2010; Nicodemus et al., 2010). Heutzutage lassen sich durch DNA-Chips Tausende von Kandidatengenen gleichzeitig in großen Patientenstichproben untersuchen. Auch ist es mit Hilfe der GWAS (Genome Wide Association Studies) zwar gelungen, viele häufige Varianten zu entdecken, doch werden immer wieder seltene Varianten entdeckt, die ebenfalls einen Beitrag leisten (Wason & Dudbridge, 2010).

Insgesamt, muss man an dieser Stelle einwerfen, dass im Bereich der Psychiatrie oft Loci ursprünglich enthusiastisch als viel versprechende Erklärungsmodelle für Krankheitsmechanismen untersucht werden, um anschließend wieder verworfen zu werden. Kandidatengenuntersuchungen

sind relativ einfach in der Durchführung. Dabei werden viele Ergebnisse bzw. Assoziationsstudien nicht repliziert. Zu viele chromosomale Regionen sind schon mit der Erkrankung der Schizophrenie und deren neurokognitiven Korrelaten in Zusammenhang gebracht worden. Dabei ist das Muster der Entstehung eine sehr komplexes Zusammenspiel genetischer und Umweltfaktoren.

Zudem kann es sein, dass Populationsstratifizierungen auch in großen Stichproben zu falsch positiven Ergebnissen führen könnten.

Auch werden zunehmend Gen-Umwelt-Interaktionen als relevant in der Untersuchung der Einflüsse von genetischen Varianten auf Krankheitsmuster erachtet (z.B. Dick et al., 2010). Ebenso wird – teilweise nonlinearen – Gen-Gen-Interaktionen mehr Beachtung geschenkt (Moore, 2010).

Einfache Assoziationsstudien sind in ihrem klassischen Design möglicherweise nicht geeignet, um der Komplexität einer psychiatrischen Erkrankung gerecht zu werden. Hier ist das Konzept der Epistase möglicherweise geeignet, um die heterogenen Phänotypen und die Unterschiede in genetischen Konstellationen zu erklären, die man in verschiedenen ethnischen Gruppen findet. Epistase als Ausweitung des Konzepts der Dominanz von Allelen beschreibt nach Cordell (2002) einen modulierenden Effekt, bei dem eine Variante oder ein Allel an einem Genlocus eine Variante an einem anderen Genlocus daran hindert, seinen Effekt zu manifestieren. Insbesondere in den GWAS (genome wide association studies) kann die Untersuchung von Epistaseeffekten die besseren Ergebnisse identifizieren, die bei der Interaktion von Genen gefunden werden können (Cantor et al., 2010).

Es stellt sich zunehmend die Frage, ob die klassischen Werkzeuge und Methoden in ihrem statischen Design ausreichend sind, um die immer komplexer erscheinenden Zusammenhänge zu erfassen. Die Genetik hat bisher schon sehr viel zur Aufklärung der einer Psychose zugrunde liegenden Mechanismen beigetragen (Gill et al., 2010).

Und obwohl derzeit noch sehr wenig des genetischen Risikos für psychiatrische Erkrankungen erklärt ist, kann man optimistisch sein, dass zukünftige Studien mehr über deren Entstehung zu Tage fördern werden (O'Donovan et al., 2009).

Dafür ist es allerdings erforderlich, neu entdeckte Wege der dynamischen Modulation von genetischer Variation zu berücksichtigen. So argumentieren Autoren in der genetischen Forschung heutzutage zunehmend, dass dynamische epigenetische Veränderungen komplexe kognitive Funktionen und dadurch die Suszeptibilität für Erkrankungen, die mit gestörter neurokognitiver

Funktion einhergehen, beeinflussen können (Reichenberg et al., 2009). Hierdurch bieten sie z.B. Erklärungsansätze für die Umwelteinflüsse, die modulierend auf die genetische Suszeptibilität für Schizophrenie einwirken (Roth et al., 2009) und weisen auf die Möglichkeiten einer epigenetischen Medizin hin (Gräff & Mansuy, 2009).

Innerhalb der Genetik haben nach Ansicht einiger Autoren (z.B. Bassett et al., 2010; Gill et al., 2010) auch CNVs (copy number variations) Aufmerksamkeit verdient. Sie tragen zur normalen genetischen Variabilität und zum Risiko, an psychiatrischen Störungen wie der Schizophrenie, zu erkranken bei.

Nach Cherlyn und Kollegen (2010) erscheint es notwendig, dass Forschung verschiedenster Richtungen – Genetik, epistatische Modelle, Bildgebung, Untersuchung von Metaboliten und Proteinen – integriert wird, um glutamaterge Mechanismen, deren Veränderungen bei der Schizophrenie sowie deren Zusammenhänge mit klinischen Manifestationen und Behandlungserfolgen besser aufschlüsseln zu können.

Überlappungen mit anderen Erkrankungen

Verschiedene Kombinationen von genetischen und Umweltfaktoren bzw. deren Interaktionen können zu ähnlichen phänotypischen Erscheinungsbildern, also Symptomen führen. Hier stellt sich die Frage, ob die genetische Heterogenität der entscheidende Faktor ist. Vor allem kommt komplizierend hinzu, dass viele genetische Faktoren zusammenwirken. Die Annahme, dass eine große Anzahl von genetischen Variationen mit Umweltfaktoren bzw. Stressoren zusammenwirken und letztendlich die Erkrankung verursachen, scheint nach heutiger Ansicht am wahrscheinlichsten. Dabei verändert jeder einzelne genetische Faktor das Risiko, an der psychiatrischen Störung zu erkranken, nur geringfügig. Hinzu kommt, dass manche genetische Veränderungen das Risiko für verschiedene psychiatrische Erkrankungen erhöht. Diese Erklärung passt allerdings zu der Beobachtung, dass verschiedene psychiatrische Erkrankungen oft mit ähnlichen Subsyndromen wie Agitiertheit, Konzentrationsstörungen, etc. einhergehen.

Auch innerhalb einer psychiatrischen Erkrankung sind die phänotypischen Ausprägungen oftmals sehr variabel.

Uneinheitlichkeit des klinischen Bildes der Schizophrenie

Schon Bleuler sprach nicht von der einen Schizophrenie sondern von den Schizophrenien im Plural. In den heute gängigen Klassifikationen werden innerhalb des Krankheitsbildes Schizophrenie verschiedene Subtypen unterschieden. Dabei stellt sich allerdings die Frage, ob sie wirklich Teil einer Erkrankung sind, ob es sich wirklich um eine Entität handelt, die wir da untersuchen (vgl. hierzu Tsuang et al., 1990). Es gab schon immer Kontroversen darüber, ob die Symptome nicht Teil eines Kontinuums von Verhaltensweisen sind, oder mehr noch, ob es verschiedene Syndrome sind, die man willkürlich zum Bild der Schizophrenie oder der schizophrenia-spectrum-disorders gerechnet hat (vgl. hierzu Kendell & Jablenski, 2003; oder auch Regier, 2007).

Die Auffassung, dass Schizophrenie eine Ansammlung von Syndromen ist, wäre einerseits im Einklang mit dem Endophänotypen-Konzept. Andererseits passt es zur Tatsache, dass man nicht ein einzelnes Gen für die Schizophrenie findet, sondern mit verschiedenen Genveränderungen immer nur unterschiedliche Funktionsstörungen erklären kann. Dass allerdings verschiedene genetische Veränderungen doch zu ähnlichen Symptomen führen können, liegt an der gemeinsamen Endstrecke der biochemischen Regelkreisläufe: so interagieren Dopamin und Glutamat, und GABA und auch Acetylcholin und Serotonin tauchen in dem Modell auf. Alle einzelnen Neurotransmittersysteme können alleine betroffen sein und doch zu einer komplexen Störung im gesamten System führen.

Ein weiterer bemerkenswerter Punkt ist, dass die Symptome, die von Patienten mit Schizophrenie berichtet werden, nicht spezifisch für diese Krankheit sind, sondern bei vielen psychischen Erkrankungen vorkommen können (Terenius, 2000). Die verschiedenen Subklassifikationen, die beim Ansprechen auf bestimmte Medikamente von Bedeutung sind, tragen nur unwesentlich zur Klärung der komplexen pathophysiologischen Mechanismen bei.

Die gebräuchliche Subtypisierung in paranoide, hebephrene und desorganisierte Schizophrenie führt leider nicht zu ätiologisch homogenen Gruppen.

Wenn man ausgehend von Endophänotypen eine neue Subtypisierung psychischer Störungen vornehmen würde, so konnte dies bedeuten, dass die herkömmliche an klinischen Kriterien orientierte Klassifikation durch eine neue an biologischen Mechanismen orientierte Klassifikation psychischer Störungen ersetzt werden muss, behaupteten Zobel und Maier schon 2004.

Biologische Marker sind also bedeutsam, um spezifischere Therapien finden zu können. Dabei erweisen sich ERPs als quantitative biologische Marker als gut geeignet, um tiefere theoretische Einsichten in die Ätiologie und Pathophysiologie komplexer und heterogener psychiatrischer Erkrankungen zu bekommen, und können zu besserer Früherkennung und adäquaterer und effektiverer medikamentöser Therapie führen.

Dennoch haben auch diese Marker ihre Einschränkungen. Kognitive Endophänotypen haben laut Kéri und Janka (2004) leider nur eine niedrige Spezifität und Sensitivität für Schizophrenie. Dies sollte immer berücksichtigt werden.

Abschließend muss hier noch erwähnt werden, dass, auch wenn es verwundert, dass man bei den Patienten mit Schizophrenie im Gegensatz zu den Gesunden keinen Zusammenhang zwischen der genetischen Variation in der NR3A-Untereinheit und der Amplitudenreduktion der P300-Komponente finden konnte, man doch auch den positiven Befund bei den Gesunden relativieren sollte. Schließlich wird durch das multiple Testen und auch durch das gemeinsame Testen der beiden Teilstichproben zusammen und der relativ hohen Anzahl der Genotypen die Wahrscheinlichkeit eines falsch positiven Befundes erhöht.

3.7 Zum Effekt der Interaktion zwischen Genotyp und Diagnose auf die P300-Amplitude

Es konnte keine Interaktion der beiden Variablen in Bezug auf die abhängige Variable Amplitude der P300 gefunden werden. Einerseits erübrigt sich dadurch natürlich die Frage, welche der Genotyp-Ausprägungen, oder besser noch, welches der Allele A oder G, mit der Prädisposition, eine Schizophrenie zu entwickeln assoziiert ist. Insofern kann, wie ursprünglich behauptet, der NR3A-Polymorphismus nicht als Erklärung für die Amplitudenreduktion der Patienten mit Schizophrenie herangezogen werden.

Man könnte also davon ausgehen, dass zwischen den beiden Variablen Diagnose, und damit der Tatsache, ob jemand an einer Schizophrenie erkrankt ist, oder nicht, und der dreigestuften Variable Genotyp, also ob ein SNP an der Stelle im NR3A-Gen vorliegt oder nicht, wenn überhaupt, durch

zu viele mediiierende Faktoren vermittelt ist. Andererseits mag es natürlich sein, dass der SNP überhaupt nichts mit der Erkrankung Schizophrenie zu tun hat. In gewissem Sinne würde dies Untersuchungen von Mueller und Meador-Woodruff (2004) widersprechen, die fanden, dass die NR3A-Untereinheit in Patienten mit Schizophrenie und bipolarer Störung abnorm exprimiert ist.

Um einen weiteren Hinweis für einen fehlenden Zusammenhang zwischen Erkrankung und Genotypen zu geben, könnten auch gesunde Angehörige von Patienten mit Schizophrenie und Prodromalpatienten auf deren Genotypen hin untersucht werden. Prodromalpatienten tauchen allerdings im klinischen Alltag selten auf, so dass die Stichprobe für genetische Untersuchungen wahrscheinlich zu klein wäre.

Der Variable Genotyp kommt also auch nicht die Rolle einer Moderatorvariable zu, also einer Variable, die einen vorhandenen Effekt der Variable Gruppe auf die abhängige Variable P300-Amplitude moderiert.

4 Schlussfolgerungen und Ausblick

4.1 Zentrale Aussage nach dieser Studie

Nach dieser Studie scheint es also, als sei die Diagnose einer Schizophrenie und Glutamatstoffwechselveränderungen, die durch den Val362Met-Polymorphismus des NR3A-Gens hervorgerufen werden, unabhängig in ihrer Auswirkung auf die P300-Amplitude. So ist es bei Patienten mit Schizophrenie möglicherweise die bewusste Verarbeitung des Reizes, die ein Wechselspiel zwischen verschiedenen Hirnarealen erforderlich macht, und vor allem durch die postulierte Diskonnektivität beeinträchtigt ist. Während bei den Gesunden ein Einfluss der genannten Variation im Glutamatstoffwechsel auf die frontalen Anteile der P300-Amplitude gefunden wurde, fand sich bei den Patienten keiner. Wenn man hierbei zusätzlich berücksichtigt, dass die größten Unterschiede in den P300-Amplituden zwischen Gesunden und Patienten mit Schizophrenie im parietalen Bereich zu finden waren, so könnte dies im Gegensatz zur ursprünglichen Hypothese dafür sprechen, dass die P300-Amplitudenveränderungen und damit kognitive Veränderungen bei Schizophrenen durch andere Mechanismen vermittelt werden. Außerdem könnte es sein, dass die untersuchte Variation im Glutamatstoffwechsel bei Gesunden

möglicherweise direkter in seiner Auswirkung auf die P300 ist, während sie bei Patienten mit Schizophrenie eventuell durch viele andere Zwischenschritte verwischt wird. Bei Gesunden steht offenbar die reduzierte frontale Aufmerksamkeitsleistung gemessen über die P300-Amplitude in einem Zusammenhang mit dem G/G-Genotyp, und damit mit einer stärkeren Beeinträchtigung der NMDAR-Funktion, verglichen mit dem A/A-Genotypen. Ob der G/G-Genotyp allerdings wirklich mit einer verminderten glutamatergen Neurotransmission zeigt, könnte man in anderen Studien genauer untersuchen (z.B. MRS).

4.2 Kritik an der vorliegenden Studie

Da der bei den Gesunden gefundene Einfluss des Genotyps nicht in der Gruppe der Patienten mit Schizophrenie bestätigt werden konnte, obwohl in anderen Studien gezeigt werden konnte, dass die NR3A-Untereinheit bei Patienten mit Schizophrenie verändert und die P300-Amplitude reduziert ist, kann dies einerseits bedeuten, dass die beiden Faktoren völlig unabhängig voneinander sind. Andererseits kann es sein, dass der Zusammenhang durch die vielen Zwischenschritte und zusätzlichen Einflussfaktoren sehr gering ausgeprägt ist.

Weiterhin könnte es sein, dass die Stichprobe der Patienten mit Schizophrenie nicht homogen genug war. Insbesondere ist zu erwähnen, dass es sich sowohl um medizierte als auch unmedizierte Patienten handelte, bei der Medikation möglicherweise Einflüsse durch verschiedene Substanzen gewirkt haben, und auch die Dauer der Erkrankung nicht als Einflussvariable mit berücksichtigt wurde.

Eine unter Umständen sogar längere Gabe von Substanzen könnte nicht nur die P300 und die Kognition beeinflussen, sondern auch zu Veränderungen auf Rezeptorebene geführt haben, gegebenenfalls zu einer Modulation von elektrophysiologischen Prozessen durch An- und Abschalten von Genen, die die Rezeptorfunktion, aber auch weitere Funktionen wie Transportmechanismen und Neurotransmittermetabolismus, regulieren.

Die Dauer der Erkrankung kann auch maßgeblich als Störvariable die Stichprobe inhomogener gemacht haben, wenn man davon ausgeht, dass sich sowohl die Klinik als auch die Morphologie über die Dauer der Erkrankung hinweg verändert.

Insbesondere unter Berücksichtigung der Annahme der Schizophrenie als neurodegenerative

Erkrankung macht es Sinn, die Erkrankungsdauer und gegebenenfalls morphologische Veränderungen mit zu erfassen.

Martín-Loeches et al. (2001) sehen die P300 sogar als Marker für Neurodegeneration bei Schizophrenie, nachdem sie gefunden hatten, dass die P300-Amplitude negativ mit der präfrontalen Liquormenge korrelierte.

Weiterhin kann man hier das Ergebnis von Frodl und Kollegen (2002) aufführen, die fanden, dass die Amplituden der P300 negativ korrelierten mit Denkstörungen, die nach medikamentöser Behandlung noch vorhanden waren. Die Tatsache, dass in ihrer Studie die Amplituden korrelierten mit der Dauer der Erkrankung bei Patienten mit einem späten Beginn, nahmen sie als Hinweis auf einen zugrunde liegenden neurodegenerativen Prozess bei dieser Patientengruppe.

Am sinnvollsten wäre sicherlich, eine möglichst homogene Patientengruppe zu untersuchen, die idealerweise unmediziert ist. Eine für genetische Analysen ausreichende Anzahl an unmedizierten Patienten mit Schizophrenie zu untersuchen, ist allerdings äußerst schwierig, mehr noch, um so mehr zusätzlich beeinflussende Faktoren (wie Erkrankungsdauer, Schweregrad der Symptomatik oder kognitive Leistungen) mit erfasst werden sollen.

Eine mögliche Lösung in Bezug auf Störvariablen, die in beiden Subpopulationen vorkommen, wäre, die beiden Gruppen der Patienten mit Schizophrenie und der Gesunden zu matchen, da sich die beiden Subpopulationen unterschieden in Alter und Geschlecht (siehe auch Kap IV 2.3). Ebenso sollten die Patienten der genotypischen Subgruppen (A/A, A/G, G/G) gematcht werden. Dies ist allerdings in der Realität nur kaum durchführbar. Idealerweise müssten die Gruppen für alle möglichen Störfaktoren gematcht werden, das heißt zum Beispiel auch für prämorbid intellektuelles Leistungsniveau, etc.

Hier wären eine genauere Betrachtung der kognitiven Subfunktionen bei Patienten mit Schizophrenie und deren eventueller Zusammenhang mit dem NR3A-Polymorphismus interessant. Bei einer derartigen Untersuchung wäre es aber wichtig, die Studienbedingungen streng gleich zu halten, und wirklich möglichst homogene Gruppen bzw. gematchte Paare (Alter, Geschlecht, möglichst wenige weitere Störvariablen) zu untersuchen, da genetische Zusammenhänge meist sehr schwach sind. Vielleicht ist in dieser Untersuchung auch die Gruppe der Patienten mit

Schizophrenie zu heterogen, so dass innerhalb der Gruppe der Patienten mit Schizophrenie viele Störvariablen dazu führen, dass ein möglicher Zusammenhang verwischt wird.

Wie bereits in der Einleitung bemerkt, sind es vor allem die nach außen nicht so eindrücklichen kognitiven Störungen, die den an Schizophrenie Erkrankten auf lange Sicht in seiner Teilhabe am normalen Arbeitsleben beeinträchtigen und die die Reintegration in die Gesellschaft erschweren bzw. zu Frühberentung führen. Umso mehr man über die Neurophysiologie und Biochemie weiß, umso spezifischere Therapieansätze kann man finden. Die pharmakologische Beeinflussung der glutamatergen Neurotransmission ist nach neuesten Erkenntnissen eine mögliche Strategie, insbesondere da man nun so viele Möglichkeiten der Modulation kennen gelernt hat.

Strik et al. (1996) behaupten, dass die Amplitude der P300 umso kleiner ist, umso ausgeprägter die Negativsymptomatik und umso ungünstiger die Prognose ist.

Sinnvoll wäre dementsprechend nicht nur eine homogenere Stichprobe, sondern auch eine genauere Differenzierung der Symptomatik bei den Patienten mit Schizophrenie, und Berücksichtigung als Einflussvariable. Sie sollten sich möglichst wenig bezüglich Erkrankungsdauer und Subsyndromen unterscheiden.

Aber auch eine genauere Erfassung der anderen Variablen ist hilfreich: umso genauer Aufmerksamkeitsmarker, wie eben die P300, in Subkomponenten differenziert werden können, umso differenzierter kann das Verständnis für die einzelnen klinischen Merkmale der Schizophrenie sein. Auch eine Testung zur genaueren Differenzierung und Beurteilung des Ausmaßes der beeinträchtigten kognitiven Funktionen wäre hilfreich.

Frodl-Bauch et al. fanden 1999 einen Zusammenhang zwischen der Intensität der Psychopathologie und den verschiedenen P300-Amplituden der unterschiedlichen Dipol-Aktivitäten. Dabei korrelierten Negativsymptome mit Dipol-Aktivität in superior-temporalen Arealen. Nach Liu und Kollegen (2004) haben Patienten mit ausgeprägter Negativsymptomatik im PANSS stärker reduzierte P300-Amplituden und längere Latenzen. Insofern wäre es auch interessant, neben den kognitiven Störungen Negativsymptomatik mit zu erfassen.

Nach Wirgenes et al. (2009) können unterschiedliche Polymorphismen unterschiedlichen Subsyndromen bei Patienten mit Schizophrenie unterliegen. Manche andere Studien brachten nicht

nur Subskalen oder spezifische Symptome mit bestimmten Polymorphismen in Zusammenhang, sondern auch teilweise das Ansprechen auf bestimmte Antipsychotika (u.a. Dolzan et al., 2007; Yue et al., 2007; Corvin et al., 2008).

Wenn die Symptomatik immer genauer differenziert, und in Beziehung gesetzt wird zu biologischen Daten, und man dadurch immer besser die zugrunde liegenden Mechanismen der Entstehung versteht, muss vielleicht eines Tages eine neue Kategorisierung erstellt werden. Dann könnten, angelehnt an die physiologischen und biochemischen Grundlagen, völlig neue Krankheitsgruppen entstehen.

4.3 Andere geeignete Untersuchungsmethoden

Verallgemeinernd kann man sagen, dass durch eine Glutamat-Rezeptor-Unterfunktion Kognition erschwert wird. Insofern müssten bei kognitiven Aufgaben die Glutamatkonzentrationen bei Patienten mit Schizophrenie – bei denen eine Glutamat-Rezeptor-Unterfunktion postuliert wird – erhöht sein. Hierfür fand man in MRS-Studien tatsächlich Hinweise.

In manchen Studien wurde abhängig von der Leistung eine Hyperaktivierung bei Patienten mit Schizophrenie gefunden, was folgendermaßen interpretiert wurde: für eine vergleichbare Testleistung muss von den Patienten im dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) eine stärkere Aktivierung aufgebracht werden, oder anders ausgedrückt: die Patienten müssen mehr kortikale Areale aktivieren, um die gleiche Leistung wie Gesunde zu erzielen, was sich auch in einer Studie von Weiss et al. (2003) gezeigt hat, bei der in einer Stroop-Test bei Patienten eine stärkere Aktivierung im Gyrus cinguli anterior und im inferioren präfrontalen Kortex gefunden wurde, so dass sich eine Hypofrontalität und eine Hyperaktivierung nicht gegenseitig ausschließen würden.

Passend hierzu waren auch in einer Studie von Olbrich et al. (2008) und van Elst et al. (2005) die Glutamat-Konzentrationen präfrontal und hippocampal höher bei Patienten mit Schizophrenie als bei Gesunden, was mit dem Konzept der verminderten Ansprechbarkeit der Rezeptoren und einer gegenregulatorisch erhöhten glutamatergen Ausschüttung im Einklang wäre.

Zur Annahme der Hypofrontalität passend fanden Blackwood et al. 1999, dass eine verminderte Durchblutung im inferioren präfrontalen Kortex (links) mit der Amplitude der P300 korrelierte.

Auch wenn man bei Patienten mit Schizophrenie die metabolische Aktivität des DLPFC betrachtet, der ja wie zuvor beschrieben für kognitive Prozesse wie Aufmerksamkeit und Arbeitsgedächtnis von wesentlicher Bedeutung ist, konnte eine spanische Arbeitsgruppe eine signifikante Hypofrontalität von Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu Gesunden finden (Molina et al., 2005a). In einer anderen Studie fand die Gruppe um Molina (2005b), dass diese reduzierte metabolische Aktivität mit einer Verminderung der P300-Amplitude korrelierte, so dass die Autoren davon ausgingen, dass die Störung im der präfrontalen Kortex wesentlich zu der bei Patienten mit Schizophrenie gefundenen P300-Amplitudenreduktion beiträgt.

Um Hypofrontalität besser zu untersuchen, eignen sich die Magnetresonanztomographie oder die Positronenemissionstomographie. Bei beiden besteht allerdings der Nachteil, dass sie nicht so einfach durchzuführen sind wie elektrophysiologische Untersuchungen und manche Kontraindikationen haben. Mit Hilfe solcher Untersuchungsmethoden, die in der Lage sind, biochemische Unterschiede darzustellen, könnten die Veränderungen auf Neurotransmitterebene untersucht werden, durch die Varianten der NR3A-Untereinheit entstehen.

Bei der Untersuchung weiterer elektrophysiologischer Maße in kommenden Studien bietet sich die Betrachtung der gestörten Synchronisation an. Laut Lewis und Moghaddam (2006) mag es sein, dass die gestörte inhibitorische Regulierung der pyramidalen Neuronen zur Reduktion der synchronisierten neuronalen Aktivität führt, die für das Funktionieren kognitiver Prozesse wie das Arbeitsgedächtnis von Bedeutung sind. Solche Veränderungen seien den Autoren zufolge wiederum im Zusammenhang mit gestörter NMDA-glutamaterger Neurotransmission.

Es scheint wahrscheinlich, dass die gestörte Funktion des glutamatergen Systems zur Störung der neuronalen Synchronisation bei Patienten mit Schizophrenie wesentlich beiträgt (Ford & Mathalon, 2008). Die Autoren lieferten einen umfassenden Überblick über Schizophrenie und neuronale Asynchronie und beschrieben pathophysiologische Grundlagen der Symptome der Erkrankung. Durch die Erforschung der Biochemie, die dieser gestörten Synchronisation zugrunde liegt, kann es in der Zukunft möglich sein, die Entstehung der Symptomatik besser zu verstehen und damit neue Behandlungsmöglichkeiten zu finden.

Es gibt Hinweise darauf, dass es nicht nur biochemische, strukturelle und funktionelle Veränderungen im Frontalkortex und in den temporalen Bereichen, sondern besonders in den fronto-subkortikalen und fronto-temporalen Verbindungen sind, die zu kognitiven Defiziten führen. Nach dieser Diskonnektivitätshypothese der Schizophrenie von Friston und Frith (1995) ist es die gerade die gestörte fronto-temporale Zusammenarbeit, die dabei pathophysiologisch maßgeblich ist.

Vielleicht ist die P300 nicht das am besten geeignete Maß für die Darstellung der kognitiven Störungen, die durch eine Veränderung der NR3A-Exprimierung verursacht werden. Es kann gut sein, dass es andere bedeutende Faktoren gibt, die den Glutamat-Stoffwechsel maßgeblich beeinflussen, die sich wiederum in andere (elektrophysiologischen) Endophänotypen niederschlagen.

Nach Wynn et al. (2004) ist immerhin offenbar die gestörte PPI bei Patienten mit Schizophrenie auf eine veränderte Funktion der NR3A-Untereinheit zurückzuführen, was Brody et al., (2005) bei NR3A-knock-out-Mäusen gefunden haben. Offenbar sind also auch andere elektrophysiologische Maße interessant.

4.4 Implikationen für die Therapie

Ein jüngerer viel versprechender Ansatz ist die Möglichkeit durch Psychopharmakogenetik den Behandlungsplan eines Patienten individuell zu optimieren, in dem man diesen auf der Basis von bestimmten Markern (Transporter, CYP-Varianten etc.) aufbaut.

Auf die glutamaterge Funktion können ganz verschiedene Faktoren Einfluss haben. Bei zukünftigen Studien stellen Neuromodulatoren ein interessantes Forschungsfeld dar. Viele verschiedene Neuromodulatoren sind auf ihren Zusammenhang mit der Entstehung der Schizophrenie bereits in Zusammenhang gebracht worden. Dazu zählen Neuropeptide und Neurotransmitter.

NMDA-Rezeptoren beinhalten eine große Anzahl von Bindungsstellen, an denen endogene Liganden - aber auch pharmakologische Substanzen - binden können, und den NMDA-Rezeptor in einer Untereinheit-spezifischen Art beeinflussen. Durch die Erforschung dieser spezifischen

Wirkungen kann man möglicherweise sehr selektiv auf bestimmte Korrelate Einfluss nehmen. Man braucht dazu einerseits das Wissen um die Molekularbiologie und Pharmakologie dieser Untereinheiten, andererseits aber auch die Funktion, das heißt die Auswirkungen auf den Phänotypen. Aus diesem Grund gibt es aktuell großes Interesse daran, die pharmakologischen Heterogenitäten der NMDA-Rezeptoren für die Entwicklung neuer NMDAR-Subtypen-selektiver Substanzen (siehe auch Paoletti & Neyton, 2007).

In einem Artikel von Schrattenholz und Soskic (2006) wurde auf die besondere Bedeutung von Neuromodulatoren auf die Funktion der NMDA-Rezeptoren hingewiesen, zum Beispiel durch Neuregulin oder andere endogene Liganden. Und da man gefunden hat, dass die NR3A-Untereinheit eine Glycin-Bindungsstelle ist (Nilsson et al., 2007; Madry et al., 2007), erscheint es im Hinblick auf Therapiemöglichkeiten insofern sinnvoll, Substanzen näher zu untersuchen, die die Bindung von Glycin beeinflussen können, als Antagonisten an diesen Glycin-Bindungsstellen die glutamaterge Funktion - den Strom bis 25-fach - deutlich erhöhen, und so vielleicht bei Patienten mit Schizophrenie wieder ausgleichen können (Madry et al., 2007; Labrie et al., 2008).

An dieser Stelle wäre zu erwähnen, dass Glycin, aber auch D-Serin als voller Agonist an der Glycin-Bindungsstelle, bedeutende Effekte zeigen, insbesondere, wenn D-Serin als Adjuvant zur herkömmlichen Antipsychotikatherapie gegeben wird (z.B. Shim et al., 2007; Tsai et al., 1998; Heresco-Levy et al., 1996; Heresco-Levy & Javitt, 2004). D-Serin ist dabei ein noch stärkerer Aktivator an der Glycin-Bindungsstelle als Glycin selbst.

Insgesamt scheint einigen Autoren die Aktivierung der NMDAR-Funktion (u.a. Karasawa et al., 2008) als auch der metabotropen Glutamat-Rezeptoren (z.B. Moghaddam, 2004) ein effektiver Ansatz für die Behandlung der kognitiven Defizite bei der Schizophrenie zu sein.

Dass ein Eingriff in den Glutamatstoffwechsel generell bei der Behandlung der Schizophrenie aussichtsreich sein mag, ist heute unbestritten. Karlsson und Kollegen wiesen mehrfach auf das antipsychotische Potential von mGlu2/3-Agonisten hin (Karlsson et al., 2009). Er fand mit seiner Arbeitsgruppe bei Mäusen eine durch neue Reize induzierte Hyperaktivität, die durch einen mGlu2/3 Agonisten und durch Haloperidol reduziert werden konnte, was die Theorie unterstützt, dass eine veränderte Glutamat-Clearance an der Pathophysiologie der Schizophrenie beteiligt sein

könnte (Karlsson et al., 2009).

Aber auch für den NMDA-Antagonisten Memantine sind Erfolge beschrieben (z.B. Krivoy et al., 2008). Dass also einerseits die Aktivierung der glutamatergen Funktion, andererseits die Hemmung als in der Behandlung schizophrener Symptome gewinnbringend beschrieben wird, zeigt, dass die glutamaterge Steuerung der kognitiven Prozesse, die der Klinik der Schizophrenie zugrunde liegen, nicht einfach und geradlinig, sondern komplex und vielschichtig sind.

Sicherlich sind derartige Neuromodulatoren aber auch interessant für andere Patientengruppen. Memantine ist ja ein Medikament, das bei Demenzen angewendet wird, gegebenenfalls sind auch bei dementiellen Erkrankungen oder Aufmerksamkeitsstörungen pharmakologische Interventionen sinnvoll, die über andere bisher noch nicht bekannte Wege in den Glutamatstoffwechsel eingreifen. Ein weiterer Anwendungsbereich könnte auch kognitives Enhancement bei Gesunden sein.

Wie genau allerdings die Beeinflussung des Glutamatstoffwechsels auszusehen hat, um die Symptomatik bei schizophrenen Erkrankten möglichst nebenwirkungsarm zu reduzieren, ist noch Gegenstand aktueller Forschung und sollte große Aufmerksamkeit verdienen. Bisher sind vielversprechende Substanzen leider noch mit vielen Nebenwirkungen oder mit einer nicht ausreichenden antipsychotischen Wirkung behaftet.

Sicher wäre es erforderlich, in kommenden Studien auch mehr die anderen Substanzen, die im Glutamatstoffwechsel eine Rolle spielen, zu betrachten wie zum Beispiel die metabolisierenden Enzyme und die Transporter (siehe auch Einleitung Glutamat), aber auch andere Rezeptoruntereinheiten. Bei der Untersuchung der Substanzen ist es immer wichtig, diese in einem komplexen Wechselspiel zu sehen, und sie nicht isoliert zu betrachten. Dies macht die Untersuchung sicherlich schwieriger, stellt aber die natürlichen Gegebenheiten adäquater dar.

VII Zusammenfassung

Bisher bedient man sich bei der Behandlung der Schizophrenie einer Blockade am Dopaminrezeptor. Dabei hat man gesehen, dass einerseits diese unselektive Blockade unerwünschte Nebenwirkungen verursacht, andererseits werden dadurch kognitive Störungen nicht ausreichend behandelt, so dass Glutamatrezeptoren zum Forschungsgegenstand wurden.

Um einen Zusammenhang herzustellen zwischen den biologischen Grundlagen, wie genetischen Veränderungen, und den schwer fassbaren Verhaltensveränderungen bei Patienten mit Schizophrenie, wurden biologische, unter anderem elektrophysiologische Maße etabliert, die geeignete Endophänotypen für Zusammenhang zwischen kognitiven Störungen bei Schizophrenie und Genen, die die glutamaterge Neurotransmission betreffen, herzustellen.

In dieser Studie wurde versucht, einen Zusammenhang herzustellen zwischen der bei Patienten mit Schizophrenie bekanntermaßen reduzierten Amplitude der inzwischen gut replizierten und einfach zu untersuchenden P300-Komponente und einer genetischen Variante im NR3A-Gen (rs10989591), das zu einer Veränderung im Glutamatstoffwechsel führt. Bei gesunden Personen wurde tatsächlich ein Zusammenhang nachgewiesen, der in frontalen Arealen am stärksten ausgeprägt war. Bei den Patienten mit Schizophrenie hingegen musste die Hypothese, dass die reduzierten P300-Amplituden auf den Polymorphismus im NR3A-Gen zurück zu führen sind, verworfen werden.

Falls Zusammenhänge bei den Patienten mit Schizophrenie bestehen, so scheint der Polymorphismus zumindest keinen direkten Einfluss auf die P300-Amplitude bei den Patienten zu haben. So wäre es denkbar, dass der NR3A-Polymorphismus mit kognitiven Veränderungen bei Patienten mit Schizophrenie zusammenhängt, die sich nicht in einer Veränderung der P300-Amplitude widerspiegeln.

Zukünftige Studien könnten darauf abzielen, mögliche Mediatorvariablen, die einzelne Glieder der noch zu erforschenden Kette an Mechanismen darstellen, zusätzlich zu erfassen, z.B. indirekte Messung der Glutamatkonzentration über Spektroskopie, Messung der Effekte von Neuromodulatoren, Erhebung testpsychologischer Maße.

Interessant bleibt die NR3A-Untereinheit dennoch für die psychiatrische Forschung, da sie die erste

ist, die die glutamaterge Aktivität herunterreguliert, also zu einem hypoglutamatergen Zustand führen kann, der, wie oben beschrieben, eine entscheidende Rolle in der Entstehung schizophrener Symptome spielt. Da die Zusammensetzung der Untereinheiten ein wichtiger Bestandteil der NMDAR-Regulation ist, ist es möglich, dass die NMDAR-Dysfunktion auf Veränderungen in der Rezeptor-Stoichiometrie hinweist, die durch Veränderungen der Expression bestimmter NMDAR-Untereinheiten zustande kommt (Monyer et al., 1994).

Insgesamt ist es also durchaus plausibel, anzunehmen, dass eine genetische Variation im Aufbau des NMDA-Rezeptors einen Einfluss auf kognitive Funktionen ausübt. Dies wäre im Einklang mit der bisherigen Studienlage. Daraus aber direkt einen Zusammenhang mit psychiatrischen Erkrankungen bzw. typischen Phänomenen bei psychiatrischen Erkrankungen zu schaffen, ist offenbar zu reduktionistisch und wird der Komplexität des Phänotyps der Schizophrenie nicht gerecht.

VIII Literaturverzeichnis

Areosa SA, Sherriff F. Memantine for dementia. *Cochrane Database of Syst Rev* 2003;3:CD003154.

Addington J, Addington D. Premorbid Functioning, Cognitive Functioning, Symptoms and Outcome in Schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci* 1993;18:18-23.

Akbarian S, Sucher NJ, Bradley D, et al. Selective Alterations in Gene Expression for NMDA Receptor Subunits in Prefrontal Cortex of Schizophrenics. *J Neurosci* 1996;16:19-30.

Amann LC, Halene TB, Ehrlichman RS, et al. Chronic ketamine impairs fear conditioning and produces long-lasting reductions in auditory evoked potentials. *Neurobiol Dis* 2009;35:311-317.

Andersson O, Stenqvist A, Attersand A, von Euler G. Nucleotide Sequence, Genomic Organization, and Chromosomal Localization of Genes Encoding the Human NMDA Receptor Subunits NR3A and NR3B. *Genomics* 2001;78:178-184.

Andreasen NC, Rezaei K, Alliger R, et al. Hypofrontality in neuroleptic-naive patients and in patients with chronic schizophrenia. Assessment with xenon 133 single-photon emission computed tomography and the Tower of London. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:943-58.

Andreasen NC. The evolving concept of schizophrenia: from Kraepelin to the present and future. *Schizophr Res* 1997;28:105-109.

Andreasen NC, Nasrallah HA, Dunn V, et al. Structural abnormalities in the frontal system in schizophrenia: A magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 1986;43:136-144.

Barch DM, Carter CS. Selective attention in schizophrenia: Relationship to verbal working memory. *Schizophr Res* 1998;33:53-61.

Bassett AS, Scherer SW, Brzustowicz LM. Copy number variations in schizophrenia: critical review and new perspectives on concepts of genetics and disease. *Am J Psychiatry* 2010;167:899-914.

Baudena P, Halgren E, Heit G, Clarke, JM. Intracerebral potentials to rare target and distractor auditory and visual stimuli. III. Frontal cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995;94:251-264.

Begleiter H, Porjesz B, Reich T, et al. Quantitative trait loci analysis of human event-related brain potentials: P3 voltage. *Clin Neurophysiol* 1998;108:244-50.

Bench CJ, Frith CD, Grasby PM, et al. Investigations of the functional anatomy of attention using the Stroop test. *Neuropsychologia* 1993;31:907-922.

Bickel S, Lipp HP, Umbricht D. Impaired attentional modulation of auditory evoked potentials in N-methyl-D-aspartate NR1 hypomorphic mice. *Genes Brain Behav* 2007;6:558-68.

Bjarnadottir M, Misner DL, Haverfield-Gross S, et al. Neuregulin1 (NRG1) signaling through Fyn modulates NMDA receptor phosphorylation: differential synaptic function in NRG1^{+/-} knock-outs compared with wild-type mice. *J Neurosci* 2007;27:4519-4529.

Blackwood DH, Glabus MF, Dunan J, O'Carroll RE, Muir WJ, Ebmeier KP. Altered cerebral perfusion measured by SPECT in relatives of patients with schizophrenia. Correlations with memory and P300. *Br J Psychiatry* 1999;175:357-66.

Blackwood D. P300, a state and a trait marker in schizophrenia. *Lancet* 2000;355:771-772.

Boks MP, Rietkerk T, van de Beek MH, Sommer IE, de Koning TJ, Kahn RS. Reviewing the role of the genes G72 and DAAO in glutamate neurotransmission in schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol* 2007;17:567-572.

Breier A, Malhotra AK, Pinals DA, Weisenfeld NI, Pickar D. Association of Ketamine-Induced Psychosis With Focal Activation of the Prefrontal Cortex in Healthy Volunteers. *Am J Psychiatry* 1997;154:805-811.

Brody SA, Nakanishi N, Tu S, Lipton SA, Geyer MA. A Developmental Influence of the N-Methyl-DAspartate Receptor NR3A Subunit on Prepulse Inhibition of Startle. *Biol Psychiatry* 2005;57:1147-1152.

Buchsbaum MS, Ingvar DH, Kessler R, et al. Cerebral glucography with positron emission tomography. *Arch Gen Psychiatry* 1982;39:251-259.

Buchsbaum MS, Nuechterlein KH, Haier RJ, et al. Glucose metabolic rate in normals and schizophrenics during the continuous performance test assessed by positron emission tomography. *Br J Psychiatry* 1990;156:216-227.

Callicott JH, Bertolino A, Egan MF, Mattay VS, Langheim FJP, Weinberger DR. Selective Relationship Between Prefrontal N-Acetylaspartate Measures and Negative Symptoms in Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000;157:1646-1651.

Callicott JH, Mattay VS, Verchinski BA, Marenco S, Egan MF, Weinberger DR. Complexity of Prefrontal Cortical Dysfunction in Schizophrenia: More Than Up or Down. *Am J Psychiatry* 2003;160:2209-2215.

Cannon TD, Huttunen MO, Lönqvist J, et al. The inheritance of neuropsychological dysfunction in twins discordant for schizophrenia. *Am J Hum Genet* 2000;67:369-382.

Cantor RM, Lange K, Sinsheimer JS. Prioritizing GWAS results: A review of statistical methods and recommendations for their application. *Am J Hum Genet* 2010;86:6-22.

Chatterton JE, Awobuluyi M, Premkumar LS, et al. Excitatory glycine receptors containing the NR3 family of NMDA receptor subunits. *Nature* 2002;415:793-798.

Chen AC, Tang Y, Rangaswamy M, et al. Association of single nucleotide polymorphisms in a glutamate receptor gene (GRM8) with theta power of event-related oscillations and alcohol dependence. *Am J Med Genet Neuropsychiatr Genet* 2009;150:359-68.

Chen WJ, Faraone SV. Sustained Attention Deficits as Markers of Genetic Susceptibility to Schizophrenia. *Am J Med Genet* 2000;97:52-57.

Cherlyn SY, Woon PS, Liu JJ, Ong WY, Tsai GC, Sim K. Genetic association studies of glutamate, GABA and related genes in schizophrenia and bipolar disorder: a decade of advance. *Neurosci Bioheav Rev* 2010;34:958-977.

Chess AC, Bucci DJ. Increased concentration of cerebral kynurenic acid alters stimulus processing and conditioned responding. *Behav Brain Res* 2006;170:326-32.

Chess AC, Simoni MK, Alling TE, Bucci DJ. Elevations of endogenous kynurenic acid produce spatial working memory deficits. *Schizophr Bull* 2007;33:797-804.

Cirillo MA, Seidman LJ. Verbal declarative memory dysfunction in schizophrenia: from clinical assessment to genetics and brain mechanisms. *Neuropsychol Rev* 2003;13:43-77.

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

Conklin HM, Curtis CE, Katsanis J, Iacono WG. Verbal working memory impairment in schizophrenia patients and their first-degree relatives: evidence from the digit span task. *Am J Psychiatry* 2000;157:275-277.

Cooper DC. The significance of action potential bursting in the brain reward circuit. *Neurochem Int* 2002;41:333-340.

Corbetta M, Shulman GL, Miezin FM, Petersen SE. Superior parietal cortex activation during spatial attention shifts and visual feature conjunction. *Science* 1995;270:802-805.

Corbetta M, Shulman GL. Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nature Rev Neurosci* 2002;3:201-215.

Cornblatt BA, Malhotra AK. Impaired Attention as an Endophenotype for Molecular Genetic Studies of Schizophrenia. *Am J Med Genet Neuropsychiatr Genet* 2001;105:11-15.

Corti C, Battaglia G, Molinaro G, et al. The use of knock-out mice unravels distinct roles for mGlu2 and mGlu3 metabotropic glutamate receptors in mechanisms of neurodegeneration/neuroprotection. *J Neurosci* 2007;27:8297-8308.

Coull JT, Frith CD, Dolan RJ, Frackowiak RS, Grasby PM. The neural correlates of the noradrenergic modulation of human attention, arousal and learning. *Eur J Neurosci* 1997;9:589-598.

Cordell HJ. Epistasis: what it means, what it doesn't mean, and statistical methods to detect it in humans. *Hum Mol Genet* 2002;11:2463-2468.

Corvin A, Donohoe G, Nangle JM, Schwaiger S, Morris D, Gill M. A dysbindin risk haplotype associated with less severe manic-type symptoms in psychosis. *Neurosci Lett* 2008;431:146-149.

Coyle JT, Tsai G. The NMDA receptor glycine modulatory site: a therapeutic target for improving cognition and reducing negative symptoms in schizophrenia. *Psychopharmacol* 2004;174:32-38.

Coyle JT, Tsai G, Goff D. Converging evidence of NMDA receptor hypofunction in the pathophysiology of schizophrenia. *Ann N Y Acad Sci* 2003;1003:318-327.

Das S, Sasaki YF, Rothe T, et al. Increased NMDA current and spine density in mice lacking the NMDA receptor subunit NR3A. *Nature* 1998;393:377-381.

Dick DM, Riley B, Kendler KS. Nature and nurture in neuropsychiatric genetics: where do we stand? *Dialogues Clin Neurosci* 2010;12:7-23.

Dolzan V, Plesnicar BK, Serretti A, et al. Polymorphisms in dopamine receptor DRD1 and DRD2 genes and psychopathological and extrapyramidal symptoms in patients on long-term antipsychotic treatment. *Am J Med Genet Neuropsychiatr Genet* 2007;144:809-815.

Donchin E, Ritter W, McCallum W. Cognitive psychophysiology: the endogenous components of the ERP. In: Callaway E, Tueting P, Koslow S, eds. *Event-related brain potentials in man*. New York: Academic Press, 1978: 349-412.

Donchin E. Surprise!... Surprise? *Psychophysiol* 1981;18:493-513.

Dracheva S, Marras SAE, Elhakem SL, Kramer FR, Davis KL, Haroutunian V. N-Methyl-D-Aspartic Acid Receptor Expression in the Dorsolateral Prefrontal Cortex of Elderly Patients With Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2001;158:1400-1410.

Egan MF, Goldberg TE, Gscheidle T, et al. Relative Risk for Cognitive Impairments in Siblings of Patients with Schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2001;50:98-107.

Egan MF, Straub RE, Goldberg TE, et al. Variation in GRM3 affects cognition, prefrontal glutamate, and risk for schizophrenia. *PNAS* 2004;101:12604-12609.

Ehlers CL, Somes C. Long latency event-related potentials in mice: effects of stimulus characteristics and strain. *Brain Res* 2002;957:117-128.

Ehls AC, Reif A, Herrmann MJ, Lesch KP, Fallgatter AJ. Impact of catechol-O-methyltransferase on prefrontal brain functioning in schizophrenia spectrum disorders *Neuropsychopharmacol* 2007;32:162-170.

Fallgatter AJ, Herrmann MJ, Hohoff C, et al. DTNBPI (Dysbindin) Gene Variants Modulate

Prefrontal Brain Function in Healthy Individuals. *Neuropsychopharmacol* 2006;31:2002-2010.

Fan J, Posner M. Human attentional networks. *Psychiatr Prax* 2004;31:10-14.

Farber NB, Newcomer JW, Olney JW. The glutamate synapse in neuropsychiatric disorders. Focus on schizophrenia and Alzheimer's disease. *Progr Brain Res* 1998;116:421-37.

Farber NB, Kim SH, Dikranian K, Jiang XP, Heinkel C. Receptor mechanisms and circuitry underlying NMDA antagonist neurotoxicity. *Mol Psychiatry* 2002;7:32-43.

Ford JM, Mathalon DH. Neural synchrony in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2008;34:904-906.

Ford JM, Mathalon DH, Marsh L, et al. P300 amplitude is related to clinical state in severely and moderately ill patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1999;46:94-101.

Freedman R. Schizophrenia. *N Engl J Med* 2003;349:1738-49.

Frodl T, Meisenzahl EM, Müller D, et al. P300 subcomponents and clinical symptoms in schizophrenia. *Int J Psychophysiol* 2002; 43:237-246.

Frodl-Bauch T, Bottlender R, Hegerl U. Neurochemical Substrates and Neuroanatomical Generators of the Event-Related P300. *Neuropsychobiol* 1999a;40:86-94.

Frodl-Bauch T, Gallinat J, Meisenzahl EM, et al. P300 subcomponents reflect different aspects of psychopathology in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1999b;45:116-126.

Friston KJ, Frith CD. Schizophrenia: a disconnection syndrome? *Clin Neurosci* 1995;3:89-97.

Frith CD, Friston KJ. The role of the thalamus in "top down" modulation of attention to sound. *Neuroimage* 1996;4:210-215.

Fu CH, Abel KM, Allin MP, et al. Effects of ketamine on prefrontal and striatal regions in an overt verbal fluency task: a functional magnetic resonance imaging study. *Psychopharmacol* 2005;183:92-102.

Gallinat J, Bajbouj M, Sander T, et al. Association of the G1947A COMT (Val108/158Met) Gene Polymorphism with Prefrontal P300 during Information Processing. *Biol Psychiatry* 2003;54:40-48.

Gallinat J, Riedel M, Juckel G, et al. P300 and symptom improvement in schizophrenia. *Psychopharmacol* 2001;158:55-65.

Gallinat J, Götz T, Kalus P, et al. Genetic variations of the NR3A subunit of the NMDA receptor modulate prefrontal cerebral activity in humans. *J Cogn Neurosci* 2007;19:59-68.

Gao XM, Sakai K, Roberts RC, Conley RR, Dean B, Tamminga CA. Ionotropic Glutamate Receptors and Expression of N-Methyl-D-Aspartate Receptor Subunits in Subregions of Human

Hippocampus: Effects of Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000;157:1141–1149.

Ghoneim MM, Hinrichs JV, Mewaldt SP, Petersen RC. Ketamine: behavioral effects of subanesthetic doses. *J Clin Psychopharmacol* 1985;5:70-77.

Gill M, Donohoe G, Corvin A. What have the genomics ever done for the psychoses? *Psychol Med* 2010;40:529-540.

Glahn DC, Ragland JD, Abramoff A, et al. Beyond Hypofrontality: A Quantitative Meta-Analysis of Functional Neuroimaging Studies of Working Memory in Schizophrenia. *Hum Brain Mapp* 2005;25:60–69.

Goff DC, Coyle JT. The Emerging Role of Glutamate in the Pathophysiology and Treatment of Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2001;158:1367–1377.

Gold JM, Carpenter C, Randolph C, Goldberg TE, Weinberger DR. Auditory working memory and Wisconsin Card Sorting Test performance in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:159–165.

Goldberg TE, Torrey EF, Berman KF, Weinberger DR. Relations between neuropsychological performance and brain morphological and physiological measures in monozygotic twins discordant for schizophrenia. *Psychiatry Res* 1994;55:51-61.

Goldman-Rakic PS. Working memory dysfunction in schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1994;6:348-357.

Goldman-Rakic PS. The Physiological Approach: Functional Architecture of Working Memory and Disordered Cognition in Schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1999;46:650-661.

Goldner EM, Hsu L, Waraich P, Somers JM. Prevalence and incidence studies of schizophrenic disorders: a systematic review of the literature. *Can J Psychiatry* 2002;47:833–843.

Gottesman II, Gould TD. The Endophenotype Concept in Psychiatry: Etymology and Strategic Intentions. *Am J Psychiatry* 2003;160:636–645.

Gottesman II, Shields J. Genetic theorizing and schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1973;122:15-30.

Gräff J, Mansuy IM. Epigenetic dysregulation in cognitive disorders. *Eur J Neurosci* 2009;30:1-8.

Grove WM, Lebow BS, Clementz BA, Cerri A, Medus C, Iacono WG. Familial prevalence and coaggregation of schizotypal indicators: a multitrait family study. *J Abnorm Psychol* 1991;100:115–121.

Gulli R, Masnata B, Bonvicini C, et al. A putative regulatory subunit (NR3A) of the NMDA receptor complex as candidate gene for susceptibility to schizophrenia: a case-control study. *Psychiatr Genet* 2007;17:355-356.

Hall MH, Rijdsdijk F, Picchioni M, et al. Substantial shared genetic influences on schizophrenia and event-related potentials. *Am J Psychiatry* 2007;164:804-812.

Hall MH, Schulze K, Rijdsdijk F, et al. Heritability and reliability of P300, P50 and duration mismatch negativity. *Behav Genet* 2006;36:845-857.

Halgren E, Squires NK, Wilson CL, Rohrbaugh JW, Babb TL, Crandall PH. Endogenous potentials generated in the human hippocampal formation and amygdala by infrequent events. *Science* 1980;210:803-805.

Halgren E, Baudena P, Clarke JM, et al. Intracerebral potentials to rare target and distractor auditory and visual stimuli. I. Superior temporal plane and parietal lobe. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995;94:191-220.

Halgren E, Marinkovic K, Chauvel P. Generators of the late cognitive potentials in auditory and visual oddball tasks. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998;106:156-164.

Harrison PJ. The neuropathology of schizophrenia. A critical review of the data and their interpretation. *Brain* 1999;122:593-624.

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

Hashimoto K. Glycine transporter inhibitors as therapeutic agents for schizophrenia. *Recent Pat CNS Drug Discov* 2006;1:43-53.

Hegerl U. Ereigniskorrelierte Potentiale. In: Hegerl U, ed. *Neurophysiologische Untersuchungen in der Psychiatrie*. Springer, Wien, 1998: 95-140.

Hegerl U, Juckel G, Müller-Schubert A, Pietzcker A, Gaebel W. Schizophrenics with small P300: a subgroup with a neurodevelopmental disturbance and a high risk for tardive dyskinesia? *Acta Psychiatr Scand* 1995;91:120-125.

Hennah W, Tomppa L, Hiekkalinna T, et al. Families with the risk allele of DISC1 reveal a link between schizophrenia and another component of the same molecular pathway, NDE1. *Hum Mol Genet* 2007;16:453-462.

Heinz A, Braus DF, Romero B, et al. Genetische und medikamentöse Einflüsse auf die Funktion des präfrontalen Kortex bei schizophrenen Patienten. *Nervenarzt* 2004;75:845-856.

Heldt SA, Green A, Ressler KJ. Prepulse inhibition deficits in GAD65 knockout mice and the effect of antipsychotic treatment. *Neuropsychopharmacol* 2004;29:1610-1619.

Heresco-Levy U. Glutamatergic neurotransmission modulators as emerging new drugs for schizophrenia. *Expert Opin Emerg Drugs* 2005;10:827-844.

Heresco-Levy U, Javitt DC. Comparative effects of glycine and D-cycloserine on persistent negative symptoms in schizophrenia: a retrospective analysis. *Schizophr Res* 2004;66:89–96.

Heresco-Levy U, Javitt DC, Ermilov M, Mordel C, Horowitz A, Kelly D. Double-blind, placebo-controlled, crossover trial of glycine adjuvant therapy for treatment-resistant schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1996;169:610–617.

Herrmann WM, Winterer G. Electroencephalography in psychiatry--current status and outlook. *Nervenarzt* 1996;67:348-359.

Higashima M, Urata K, Kawasaki Y, et al. P300 and the thought disorder factor extracted by factor analytic procedures in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1998;44:115–120.

Hill K, Mann L, Laws KR, Stephenson CM, Nimmo-Smith I, McKenna PJ. Hypofrontality in schizophrenia: a meta-analysis of functional imaging studies. *Acta Psychiatr Scand* 2004;110:243-256.

Hodgkinson CA, Enoch MA, Srivastava V, et al. Genome-wide association identifies candidate genes that influence the human electroencephalogram. *PNAS* 2010;107:8695-8700.

Hoffmann RE, Buchsbaum MS, Jensen RV, Guich SM, Tsai K, Nuechterlein KH. Dimensional complexity of EEG waveforms in neuroleptic-free schizophrenic patients and normal control subjects. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 1996;8:436-441.

Holcomb HH, Lahti AC, Medoff DR, Weiler M, Tamminga CA. Sequential regional cerebral blood flow brain scans using PET with H₂(15)O demonstrate ketamine actions in CNS dynamically. *Neuropsychopharmacol* 2001;25:165-172.

Hollmann M, Heinemann S. Cloned glutamate receptors. *Ann Rev Neurosci* 1994;17:31-108.

Holzman PS. Eye movements and the search for the essence of schizophrenia. *Brain Res Rev* 2000;31:350-356.

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

Itil TM. Qualitative and quantitative EEG findings in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1977;3:61-79.

Jackson ME, Homayoun H, Moghaddam B. NMDA receptor hypofunction produces concomitant firing rate potentiation and burst activity reduction in the prefrontal cortex. *PNAS* 2004;101:8467-8472.

Jacqy J, Wilmotte J, Piraux A, Noël G. Cerebral blood flow patterns studied by rheoencephalography in schizophrenia. *Neuropsychobiol* 1976;2:94-103.

James W. *Principles of Psychology*. New York, Dover: 1950.

Javitt DC. Glutamate as a therapeutic target in psychiatric disorders. *Mol Psychiatry* 2004;9:984-997.

Javitt DC. Glutamate and schizophrenia: phencyclidine, N-methyl-D-aspartate receptors, and dopamine-glutamate interactions. *Int Rev Neurobiol* 2007;78:69-108.

Javitt DC. Phenomenology, aetiology and treatment of schizophrenia. *Novartis Foundation Symposium* 2008;289:4-16.

Juckel G, Müller-Schubert A, Gaebel W, Hegerl U. Residual symptoms and P300 in schizophrenic outpatients. *Psychiatry Res* 1996;65:23-32.

Kahneman D. *Attention and Effort*. Englewood Cliffs, NJ, Prentice-Hall: 1973.

Kandel ER, Siegelbaum SA. Synaptic integration. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM, eds.: *Principles of neural science*. McGraw-Hill, New York, 2000: 207-228.

Karlsson RM, Tanaka K, Saksida LM, Bussey TJ, Heilig M, Holmes A. Assessment of glutamate transporter GLAST (EAAT1)-deficient mice for phenotypes relevant to the negative and executive/cognitive symptoms of schizophrenia. *Neuropsychopharmacol* 2009;34:1578-1589.

Karasawa J, Hashimoto K, Chaki S. D-Serine and a glycine transporter inhibitor improve MK-801-induced cognitive deficits in a novel object recognition test in rats. *Behav Brain Res* 2008;186:78-83.

Kegeles LS, Abi-Dargham A, Zea-Ponce Y, et al. Modulation of amphetamine-induced striatal dopamine release by ketamine in humans: implications for schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2000;48:627-640.

Kendell R, Jablensky A. Distinguishing between the validity and utility of psychiatric diagnoses. *Am J Psychiatry* 2003;160:4-12.

Kéri S, Janka Z. Critical evaluation of cognitive dysfunctions as endophenotypes of schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2004;110:83-91.

Kew JNC, Kemp JA. Ionotropic and metabotropic glutamate receptor structure and pharmacology. *Psychopharmacol* 2005;179:4-29.

Kim JS, Kornhuber HH, Schmid-Burgk W, Holzmüller B. Low cerebrospinal fluid glutamate in schizophrenic patients and a new hypothesis on schizophrenia. *Neurosci Lett* 1980;20:379-382.

Kirihara K, Araki T, Uetsuki M, et al. Association Study between Auditory P3a/P3b Event-Related Potentials and Thought Disorder in Schizophrenia. *Brain Imaging and Behavior* 2009;3:277-283.

Koch HJ, Uyanik G, Fischer-Barnicol D. Memantine: a therapeutic approach in treating Alzheimer's and vascular dementia. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord* 2005;4:499-506.

Knight RT. Decreased response to novel stimuli after prefrontal lesions in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1984;59:9-20.

Knight RT, Scabini D. Anatomic bases of event-related potentials and their relationship to novelty detection in humans. *Journal of Clinical Neurophysiology* 1998;15:3-13.

Konradi C, Heckers S. Antipsychotic drugs and neuroplasticity: insights into the treatment and neurobiology of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2001;50:729-742.

Konradi C, Heckers S. Molecular aspects of glutamate dysregulation: implications for schizophrenia and its treatment. *Pharmacol Ther* 2003;97:153– 179.

Krivoy A, Weizman A, Laor L, Hellinger N, Zemishlany Z, Fischel T. Addition of memantine to antipsychotic treatment in schizophrenia inpatients with residual symptoms: A preliminary study. *European Neuropsychopharmacol* 2008;18:117-121.

Krystal JH, Karper LP, Seibyl JP, et al. Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans. Psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. *Arch Gen Psych* 1994;51:199-214.

Kutsuwada T, Kashiwabuchi N, Mori H, et al. Molecular diversity of the NMDA receptor channel. *Nature* 1992;358:36-41.

Labrie V, Lipina T, Roder JC. Mice with reduced NMDA receptor glycine affinity model some of the negative and cognitive symptoms of schizophrenia. *Psychopharmacol* 2008;200:217-230.

Larson J, Lynch G. Role of N-methyl-D-aspartate receptors in the induction of synaptic potentiation by burst stimulation patterned after the hippocampal theta-rhythm. *Brain Res* 1988;441:111-118.

Levy R, Goldman-Rakic PS. Segregation of working memory functions within the dorsolateral prefrontal cortex. *Exp Brain Res* 2000;133:23-32.

Lewis DA, Gonzalez-Burgos G. Pathophysiologically based treatment interventions in schizophrenia. *Nat Med* 2006;12:1016-1022.

Lewis DA, Moghaddam B. Cognitive dysfunction in schizophrenia: convergence of gamma-aminobutyric acid and glutamate alterations. *Arch Neurol* 2006;63:1372-1376.

Li CS, Lin WH, Yang YY, Huang CC, Chen TW, Chen YC. Impairment of temporal attention in patients with schizophrenia. *Neuroreport* 2002;13:1427-1430.

Linden DEJ. The P300: Where in the Brain Is It Produced and What Does It Tell Us? *Neuroscientist* 2005;11:563-576.

Lipska BK, Al-Amin HA, Weinberger DR. Excitotoxic lesions of the rat medial prefrontal cortex. Effects on abnormal behaviors associated with neonatal hippocampal damage.

Neuropsychopharmacol 1998;19:451-464.

Liu Z, Tam WC, Xue Z, Yao S, Wu D. Positive and negative symptom profile schizophrenia and abnormalities in the P300 component of the event-related potential: a longitudinal controlled study. *Psychiatry Res* 2004;132:131-139.

Ludvig N, Mishra PK, Yan QS, Lasley SM, Burger RL, Jobe PC. The paradoxical effect of NMDA receptor stimulation on electrical activity of the sensorimotor cortex in freely behaving rats: analysis by combined EEG-intracerebral microdialysis. *Synapse* 1992;12:87-98.

Madry C, Mesic I, Bartholomäus I, Nicke A, Betz H, Laube B. Principal role of NR3 subunits in NR1/NR3 excitatory glycine receptor function. *Biochem Biophys Res Commun* 2007;354:102-108.

Malhotra AK, Pinals DA, Weingartner H, et al. NMDA receptor function and human cognition: the effects of ketamine in healthy volunteers. *Neuropsychopharmacol* 1996;14:301-307.

Maragos WF, Penney JB, Young AB. Anatomic correlation of NMDA and 3H-TCP labeled receptors in rat brain. *J Neurosci* 1988;8:493-501.

Martín-Loeches M, Molina V, Muñoz F, et al. P300 amplitude as a possible correlate of frontal degeneration in schizophrenia. *Schizophr Res* 2001;49:121-128.

Mathalon DH, Ford JM, Rosenbloom M, Pfefferbaum A. P300 Reduction and Prolongation with Illness Duration in Schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2000;47:413-427.

Mathews CK, van Holde KE. *Biochemistry*. Redwood City, CA: Benjamin/Cummings; Amsterdam: Addison-Wesley; 1996.

McBain CJ, Mayer ML. N-methyl-D-aspartic acid receptor structure and function. *Physiol Rev* 1994;74: 723-760.

McCarley RW, Faux SF, Shenton ME, Nestor PG, Adams J. Event-related potentials in schizophrenia: their biological and clinical correlates and a new model of schizophrenic pathophysiology. *Schizophr Res* 1991;4:209-231.

McCarthy G, Wood CC. Intracranial recordings of endogenous ERPs in humans. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1987;39:331-337.

Meador-Woodruff JH, Healy DH. Glutamate receptor expression in schizophrenic brain. *Brain Res Rev* 2000;31:288-294.

Meehl PE. Schizotaxia, schizotypy, schizophrenia. *Am Psychologist* 1962;17:827-838.

Meisenzahl EM, Frodl T, Müller D, et al. Superior temporal gyrus and P300 in schizophrenia: a combined ERP/structural magnetic resonance imaging investigation. *J Psychiatr Res* 2004;38:153-162.

Meltzer HY, McGurk SR. The effects of clozapine, risperidone, and olanzapine on cognitive function in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1999;25:233-255.

Merrin EL, Floyd TC, Deicken RF, Lane PA. The Wisconsin Card Sort Test and P300 responses to novel auditory stimuli in schizophrenic patients. *Int J Psychophysiol* 2006;60:330-348.

Mesulam MM. A cortical network for directed attention and unilateral neglect. *Ann Neurol* 1981;10:309-325.

Mesulam MM. Large-scale neurocognitive networks and distributed processing for attention, language, and memory. *Ann Neurol* 1990;28:597-613.

Mitzdorf U. Physiological sources of evoked potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991;42:47-57.

Moghaddam B. Targeting metabotropic glutamate receptors for treatment of the cognitive symptoms of schizophrenia. *Psychopharmacol* 2004;174:39-44.

Monaghan DT, Cotman CW. Distribution of N-methyl-D-aspartate-sensitive L-[3H]glutamate-binding sites in rat brain. *J Neurosci* 1985;5:2909-2919.

Monyer H, Burnashev N, Laurie DJ, Sakmann B, Seeburg PH. Developmental and regional expression in the rat brain and functional properties of four NMDA receptors. *Neuron* 1994;12:529-540.

Molina V, Sanz J, Reig S, et al. Hypofrontality in men with first-episode psychosis. *Br J Psychiatry* 2005a;186:203-208.

Molina V, Sanz J, Muñoz F, et al. Dorsolateral prefrontal cortex contribution to abnormalities of the P300 component of the event-related potential in schizophrenia. *Psychiatry Res* 2005b;140:17-26.

Möller H-J. Schizophrenie. In: Möller H-J, Laux D, Deister A, eds. *Psychiatrie und Psychotherapie. MLP Duale Reihe*. Thieme. Stuttgart: 2005:134-159.

Moore JH. Detecting, characterizing, and interpreting nonlinear gene-gene interactions using multifactor dimensionality reduction. *Adv Genet* 2010;72:101-116.

Mueller HT, Meador-Woodruff JH. Expression of the NR3A Subunit of the NMDA Receptor in Human Fetal Brain. *Ann N Y Acad Sci* 2003;1003:448-451.

Mueller HT, Meador-Woodruff JH. NR3A NMDA receptor subunit mRNA expression in schizophrenia, depression and bipolar disorder. *Schizophr Res* 2004;71:361-370.

Näätänen R, Gaillard AWK, Mäntysalo S. Early selective attention effects on evoked potential reinterpreted. *Acta Psychol* 1978;42:313-329.

NCBI, SNP FAQ Archive. (Zugriff am 22.05.2009, unter <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=helpsnpfaq&part=Info>.)

Newcomer JW, Farber NB, Jevtovic-Todorovic V, et al. Ketamine-Induced NMDA Receptor Hypofunction as a Model of Memory Impairment and Psychosis. *Neuropsychopharmacol* 1999;20:106-118.

Nicodemus KK, Law AJ, Radulescu E, et al. Biological validation of increased schizophrenia risk with NRG1, ERBB4, and AKT1 epistasis via functional neuroimaging in healthy controls. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:991-1001.

Nilsson A, Duan J, Mo-Boquist LL, Benedikz E, Sundström E. Characterisation of the human NMDA receptor subunit NR3A glycine binding site. *Neuropharmacol* 2007;52:1151-1159.

Northoff G, Richter A, BERPohl F, et al. NMDA hypofunction in the posterior cingulate as a model for schizophrenia: an exploratory ketamine administration study in fMRI. *Schizophr Res* 2005;72: 235-248.

O'Donovan MC, Craddock NJ, Owen MJ. Genetics of psychosis; insights from views across the genome. *Hum Genet* 2009;126:3-12.

O'Donnell P, Grace AA. Synaptic interactions among excitatory afferents to nucleus accumbens neurons: hippocampal gating of prefrontal cortical input. *J Neurosci* 1995;15:3622-3639.

O'Donnell BF, McCarley RW, Potts GF, et al. Identification of neural circuits underlying P300 abnormalities in schizophrenia. *Psychophysiol* 1999;36:388-398.

Ohyama M, Senda M, Kitamura S, Terashi A. Changes in regional cerebral blood flow during auditory cognitive tasks--a PET activation study with odd-ball paradigm. *Rinsho Shinkeigaku* 1993;33:134-140.

Olbrich HM, Valerius G, Rüsçh N, et al. Frontolimbic glutamate alterations in first episode schizophrenia: evidence from a magnetic resonance spectroscopy study. *World J Biol Psychiatry* 2008;9:59-63.

Olney JW, Ikonomidou C, Mosinger JL, Frierdich G. MK-801 prevents hypobaric-ischemic neuronal degeneration in infant rat brain. *J Neurosci* 1989;9:1701-1704.

Olney JW, Farber NB. Glutamate receptor dysfunction and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:998-1007.

Olney JW, Newcomer JW, Farber NB. NMDA receptor hypofunction model of schizophrenia. *J Psychiatr Res* 1999;33:523-533.

Oranje B, van Berckel BN, Kemner C, van Ree JM, Kahn RS, Verbaten MN. The effects of a sub-anaesthetic dose of ketamine on human selective attention. *Neuropsychopharmacol* 2000;22:293-302.

Ozgürdal S, Gudlowski Y, Witthaus H, et al. Reduction of auditory event-related P300 amplitude in subjects with at-risk mental state for schizophrenia. *Schizophr Res* 2008;105:272-278.

Pae CU, Choe BY, Joo RH, et al. Neuronal Dysfunction of the Frontal Lobe in Schizophrenia Proton Magnetic Resonance Spectroscopy. *Neuropsychobiol* 2004;50:211-215.

Paoletti P, Neyton J. NMDA receptor subunits: function and pharmacology. *Curr Opin Pharmacol* 2007;7:39-47.

Park S, Holzman PS, Goldman-Rakic PS. Spatial working memory deficits in the relatives of schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:821-828.

Penner J, Rupsingh R, Smith M, Wells JL, Borrie MJ, Bartha R. Increased glutamate in the hippocampus after galantamine treatment for Alzheimer disease. *Progr Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009;34:104-110.

Perez-Otano I, Schulteis CT, Contractor A, et al. Assembly with the NR1 Subunit Is Required for Surface Expression of NR3A-Containing NMDA Receptors. *J Neurosci* 2001;21:1228-1237.

Pfurtscheller G, Lopes da Silva FH. Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization: basic principles. *Clin Neurophysiol* 1999;110:1842-1857.

Pinault D. The thalamic reticular nucleus: structure, function and concept. *Brain Res Rev* 2004;46:1-31.

Polich J, Kok A. Cognitive and biological determinants of P300: an integrative review. *Biol Psychiatry* 1995;41:103-146.

Polich J, Criado JR. Neuropsychology and neuropharmacology of P3a and P3b *Int J Psychophysiol* 2006;2:172-185.

Polich J. Theoretical overview of P3a and P3b (Chapter 5), In: Polich J, ed. *Detection of Change: Event-Related Potential and fMRI Findings*. Springer: Berlin: 2003.

Polich J. Clinical application of the P300 event-related brain potential. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2004;15:133-161.

Porjesz B, Begleiter H, Wang K, et al. Linkage and linkage disequilibrium mapping of ERP and EEG phenotypes. *Biol Psychology* 2002;61:229.

Posner MI, Dohaene S. Attentional networks. *Trends Neurosci* 1994;17:75-79.

Posner MI, Petersen SE. The attention system of the human brain. *Ann Rev Neurosci* 1990;13:25-42.

Posner MI, Rothbart MK. Research on attention networks as a model for the integration of psychological science. *Annu Rev Psychol* 2007;58:1-23.

Posner MI, Rothbart MK. Toward a physical basis of attention and self regulation. *Phys Life Rev* 2009;6:103-120.

Posner MI, Rothbart MK, Sheese BE. Attention genes. *Dev Sci* 2007;10:24-29.

Regier DA. Time for a fresh start? Rethinking psychosis in DSM-V. *Schizophr Bull* 2007;33:843-845.

Reichenberg A, Mill J, MacCabe JH. Epigenetics, genomic mutations and cognitive function. *Cogn Neuropsychiatry* 2009;14:377-390.

Roberts AC, Díez-García J, Rodriguiz RM, et al. Downregulation of NR3A-containing NMDARs is required for synapse maturation and memory consolidation. *Neuron* 2009;63:342-356.

Rolls ET, Loh M, Deco G, Winterer G. Computational models of schizophrenia and dopamine modulation in the prefrontal cortex. *Nature Rev Neurosci* 2008;9:696-709.

Roopun AK, Cunningham MO, Racca C, Alter K, Traub RD, Whittington MA. Region-specific changes in gamma and beta2 rhythms in NMDA receptor dysfunction models of schizophrenia. *Schizophr Bull* 2008;34:962-973.

Roth TL, Lubin FD, Sodhi M, Kleinman JE. Epigenetic mechanisms in schizophrenia. *Biochim Biophys Acta* 2009;1790:869-877.

Roth WT, Cannon EH. Some features of the auditory evoked responses in schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry* 1972;27:466-471.

Rowland LM, Astur RS, Jung RE, Bustillo JR, Lauriello J, Yeo RA. Selective cognitive impairments associated with NMDA receptor blockade in humans. *Neuropsychopharmacol* 2005;30:633-639.

Roxborough H, Muir WJ, Blackwood DH, Walker MT, Blackburn IM. Neuropsychological and P300 abnormalities in schizophrenics and their relatives. *Psychol Med* 1993;23:305-314.

Rudan I. New technologies provide insights into genetic basis of psychiatric disorders and explain their co-morbidity. *Psychiatr Danub* 2010;22:190-192.

Rujescu D, Bender A, Keck M, et al. A Pharmacological Model for Psychosis Based on N-methyl-D-aspartate Receptor Hypofunction: Molecular, Cellular, Functional and Behavioral Abnormalities. *Biol Psychiatry* 2006;59:721-729.

Rüsch N, Spoletini I, Wilke M, et al. Prefrontal-thalamic-cerebellar gray matter networks and executive functioning in schizophrenia. *Schizophr Res* 2007;93:79-89.

Salisbury DF, Shenton ME, Sherwood AR, et al. First episode schizophrenic psychosis differs

from first episode affective psychosis and controls in P300 amplitude over left temporal lobe. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:173-180.

Sarter M, Gehring WJ, Kozak R. More attention must be paid: the neurobiology of attentional effort. *Brain Res Rev* 2006;51:45-60.

Sasaki YF, Rothe T, Premkumar LS, et al. Characterization and comparison of the NR3A subunit of the NMDA receptor in recombinant systems and primary cortical neurons. *J Neurophysiol* 2002;87:2052-2063.

Schaufelberger M, Senhorini MC, Barreiros MA, et al. Frontal and anterior cingulate activation during overt verbal fluency in patients with first episode psychosis. *Rev Bras Psiquiatr* 2005;27:228-232.

Schiff ND. Central thalamic contributions to arousal regulation and neurological disorders of consciousness. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1129:105-118.

Schrattenholz A, Soskic V. NMDA receptors are not alone: dynamic regulation of NMDA receptor structure and function by neuregulins and transient cholesterol-rich membrane domains leads to disease-specific nuances of glutamate-signalling. *Curr Top Med Chem* 2006;6:663-686.

Schwab SG, Wildenauer DB. Update on key previously proposed candidate genes for schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry* 2009;22:147-153.

Segalowitz SJ, Barnes KL. The reliability of ERP components in the auditory oddball paradigm. *Psychophysiol* 1993;30:451-459.

Sesack SR, Carr DB. Selective prefrontal cortex inputs to dopamine cells: implications for schizophrenia. *Physiol Behav* 2002;77:513-517.

Shagass C. Early evoked potentials. *Schizophr Bull* 1977;3:80-92.

Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, et al. 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* 1998;59:22-33.

Shim SS, Hammonds MD, Kee BS. Potentiation of the NMDA receptor in the treatment of schizophrenia: focused on the glycine site. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosc* 2007;258:16-27.

Snitz BE, MacDonald III A, Cohen JD, et al. Lateral and Medial Hypofrontality in First-Episode Schizophrenia: Functional Activity in a Medication-Naive State and Effects of Short-Term Atypical Antipsychotic Treatment. *Am J Psychiatry* 2005;162:2322-2329.

Snyder SH. The dopamine hypothesis of schizophrenia: focus on the dopamine receptor. *Am J Psychiatry* 1976;133:197-202.

Sodhi M, Wood KH, Meador-Woodruff J. Role of glutamate in schizophrenia: integrating excitatory avenues of research. *Exp Rev Neurother* 2008;8:1389-1406.

Soltani M, Knight RT. Neural origins of the P300. *Crit Rev Neurobiol* 2000;14:199-224.

Sokolov BP. Expression of NMDAR1, GluR1, GluR7, and KA1 glutamate receptor mRNAs is decreased in frontal cortex of "neuroleptic-free" schizophrenics: evidence on reversible up-regulation by typical neuroleptics. *J Neurochem* 1998;71:2454-2464.

Spencer KM, Salisbury DF, Shenton ME, McCarley RW. Gamma-band auditory steady-state responses are impaired in first episode psychosis. *Biol Psychiatry* 2008;64:369-375.

Spencer KM, Nestor PG, Perlmutter R, et al. Neural synchrony indexes disordered perception and cognition in schizophrenia. *PNAS* 2004;101:17288-17293.

Sponheim SR, Clementz BA, Iacono WG, Beiser M. Clinical and biological concomitants of resting state EEG power abnormalities in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2000;48:1088-1097.

Stephan KE, Friston KJ, Frith CD. Dysconnection in schizophrenia: from abnormal synaptic plasticity to failures of self-monitoring. *Schizophr Bull* 2009;35:509-527.

Stephan KE, Baldeweg T, Friston KJ. Synaptic plasticity and dysconnection in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2006;59:929-939.

Stone M, Gabrieli JD, Stebbins GT, Sullivan EV. Working and strategic memory deficits in schizophrenia. *Neuropsychol* 1998;12:278-288.

Stone JM, Morrison PD, Pilowsky LS. Glutamate and dopamine dysregulation in schizophrenia - a synthesis and selective review. *J Psychopharmacol* 2007;21:440-452.

Strik WK, Dierks T, Kulke H, Maurer K, Fallgatter A. The predictive value of P300-amplitudes in the course of schizophrenic disorders. *J Neural Transm* 1996;103:1351-1359.

Sucher NJ, Awouluyi M, Choi YB, Lipton SA. NMDA-receptors: from genes to channels. *Trends Pharmacol Sci* 1996;17:348-355.

Sun J, Jia P, Fanous AH, et al. Schizophrenia gene networks and pathways and their applications for novel candidate gene selection. *PLoS One* 2010;5(6):e11351.

Sutton S, Braren M, Zubin J, John ER. Evoked potential correlates of stimulus uncertainty. *Science* 1965;150:1187-1188.

Tauscher J, Fischer P, Neumeister A, Rappelsberger P, Kasper S. Low frontal electroencephalographic coherence in neuroleptic-free schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 1998;44:438-447.

Terenius L. Schizophrenia: pathophysiological mechanisms - a synthesis. *Brain Res Rev*

2000;31:401-404.

Tong G, Takahashi H, Tu S, et al. Modulation of NMDA receptor properties and synaptic transmission by the NR3A subunit in mouse hippocampal and cerebrocortical neurons. *J Neurophysiol* 2007;99:122-132.

Toyoda H, Zhao MG, Zhuo M. Roles of NMDA receptor NR2A and NR2B subtypes for long-term depression in the anterior cingulate cortex. *Eur J Neurosci* 2005;22:485-494.

Treisman AM. Monitoring and storage of irrelevant messages and selective attention. *J Verb Learn Verb Behav* 1964;3:449-459.

Tsai G, Passani LA, Slusher BS, et al. Abnormal excitatory neurotransmitter metabolism in schizophrenic brains. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:829-836.

Tsai G, Yang P, Chung LC, Lange N, Coyle JT. D-serine added to antipsychotics for the treatment of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1998;44:1081-1089.

Tsai SJ, Yu YWY, Chen TJ, et al. Association study of a functional catechol-O-methyltransferase-gene polymorphism and cognitive function in healthy females. *Neurosci Lett* 2003;338:123-126.

Tsuang MT, Lyons MJ, Faraone SV. Heterogeneity of schizophrenia. Conceptual models and analytic strategies. *Br J Psychiatry* 1990;156:17-26.

Turetsky B, Colbath EA, Gur RE. P300 subcomponent abnormalities in schizophrenia: 1. Physiological evidence for gender and subtype specific differences in regional pathology. *Biol Psychiatry* 1998;43:84-96.

Ustun TB, Rehm J, Chatterji S, et al. Multiple-informant ranking of the disabling effects of different health conditions in 14 countries. *Lancet* 1999;354:111-115.

van Beijsterveldt CE, van Baal GC. Twin and family studies of the human electroencephalogram: a review and a meta-analysis. *Biol Psychology* 2002;61:111-138.

van Beijsterveldt CE, Molenaar PC, de Geus EJ, Boomsma DI. Individual differences in P300 amplitude: a genetic study in adolescent twins. *Biol Psychol* 1998;47:97-120.

van Beijsterveldt CE, Boomsma DI. Genetics of the human electroencephalogram (EEG) and event-related brain potentials (ERPs): a review. *Hum Genet* 1994;94:319-330.

van Elst TL, Valerius G, Büchert M, Thiel T, Rüscher N, Bubl E, Hennig J, Ebert D, Olbrich HM (2005) Increased Prefrontal and Hippocampal Glutamate Concentration in Schizophrenia: Evidence from a Magnetic Resonance Spectroscopy Study. *Biol Psychiatry* 58: 724-730.

Verleger R. The true P3 is hard to see: some comments on Kok's (1986) paper on degraded stimuli. *Biol Psychol* 1988;27:45-50.

Vollenweider FX, Leenders KL, Oye I, Hell D, Angst J. Differential psychopathology and patterns of cerebral glucose utilisation produced by (S)- and (R) ketamine in healthy volunteers using positron emission tomography (PET). *Eur Neuropsychopharmacol* 1997a;7:25-38.

Vollenweider FX, Leenders KL, Scharfetter C, et al. Metabolic hyperfrontality and psychopathology in the ketamine model of psychosis using positron emission tomography (PET) and [18F]fluorodeoxyglucose (FDG). *Eur Neuropsychopharmacol* 1997b;7:9-24.

von Engelhardt J, Doganci B, Jensen V, et al. Contribution of hippocampal and extra-hippocampal NR2B-containing NMDA receptors to performance on spatial learning tasks. *Neuron* 2008;60:846-860.

Wang CS, Yang YK, Chen M, Chiu NT, Yeh TL, Lee IH. Negative symptoms and regional cerebral blood flow in patients with schizophrenia: a single photon emission computed tomography study. *Kaohsiung J Med Sci* 2003;19:464-469.

Wason JM, Dudbridge F. Comparison of multimarker logistic regression models, with application to a genomewide scan of schizophrenia. *BMC Genet* 2010;11:80.

Watson TD, Petrakis IL, Edgecombe J, Perrino A, Krystal JH, Mathalon DH. Modulation of the cortical processing of novel and target stimuli by drugs affecting glutamate and GABA neurotransmission. *Int J Neuropsychopharmacol* 2009;12:357-370.

Weinberger DR. Genetic mechanisms of psychosis: in vivo and postmortem genomics. *Clin Ther* 2005;27 Suppl.A:8-15.

Weinberger DR. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1987;44:660-669.

Weinberger DR, Egan MF, Bertolino A, et al. Neurobiology of Schizophrenia and the Role of Atypical Antipsychotics. Prefrontal Neurons and the Genetics of Schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2001;50:825-844.

Weir N, Fiaschi K, Machin D. The distribution and latency of the auditory P300 in schizophrenia and depression. *Schizophr Res* 1998;31:151-158.

Weisbrod M, Hill H, Niethammer R, Sauer H. Genetic influence on auditory information processing in schizophrenia: P300 in monozygotic twins. *Biol Psychiatry* 1999;46:721.

Weiss EM, Golaszewski S, Mottaghy FM, et al. Brain activation patterns during a selective attention test-a functional MRI study in healthy volunteers and patients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 2003;123:1-15.

Widschwendter CG, Fleischhacker WW. Pathophysiologische Grundlagen der Schizophrenie und deren Relevanz für die Psychopharmakologie. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2005;73:32-37.

Wikipedia. SNP (Single Nucleotide Polymorphism). (Zugriff am 19.02.2010 unter http://en.wikipedia.org/wiki/Single-nucleotide_polymorphism).

Williams HJ, Owen MJ, O'Donovan MC. New findings from genetic association studies of schizophrenia. *J Hum Genet* 2009;54:9-14.

Winterer G, Mulert C, Mientus S, et al. P300 and LORETA: comparison of normal subjects and schizophrenic patients. *Brain Topogr* 2001;13:299-313.

Winterer G, Coppola R, Goldberg TE, et al. Prefrontal broadband noise, working memory, and genetic risk for schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004;161:490-500.

Winterer D, Egan MF, Raedler T, et al. P300 and Genetic Risk for Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:1158-1167.

Wirgenes KV, Djurovic S, Agartz I, et al. Dysbindin and d-amino-acid-oxidase gene polymorphisms associated with positive and negative symptoms in schizophrenia. *Neuropsychobiol* 2009;60:31-36.

Wood CC, Allison T. Interpretation of evoked potentials: a neurophysiological perspective. *Can J Psychol* 1981;35:113-135.

Wynn JK, Dawson ME, Schell AM, McGee M, Salveson D, Green MF. Prepulse facilitation and prepulse inhibition in schizophrenia patients and their unaffected siblings. *Biol Psychiatry* 2004;55:518-523.

Yoo SY, Yeon S, Choi CH, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy in subjects with high genetic risk of schizophrenia: investigation of anterior cingulate, dorsolateral prefrontal cortex and thalamus. *Schizophr Res* 2009;11:86-93.

Yue W, Kang G, Zhang Y, et al. Association of DAOA polymorphisms with schizophrenia and clinical symptoms or therapeutic effects. *Neurosci Lett* 2007;416:96-100.

Zobel A, Meier W. Endophänotypen – ein neues Konzept zur biologischen Charakterisierung psychischer Störungen. *Nervenarzt* 2004;75:205–214.

Zubin J, Spring B. Vulnerability-a new view of schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 1977;86:103-126.

Lebenslauf

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

Publikationen

Prinz S, Kuhn J, Lenartz D, Huff W, Janouschek H, Schneider F, Mottaghy F, Gründer G, Sturm V, Vernaleken I. Lateralisierter Effekt der Tiefenhirnstimulation auf den thalamischen Dopaminmetabolismus bei einer Patientin mit Tourette-Syndrom. Posterbeitrag, DGPPN-Kongress 23.-27.11.2010, Berlin.

Gossen A, Groppe S, Hahn A, Westphal L, **Prinz S**, Schultz RT, Gründer G, Spreckelmeyer K. Endogener Abbau des Neuropeptids Oxytocin und seine Wechselwirkung mit Steroidhormonen – eine Pilotstudie bei gesunden Männern. Posterbeitrag, DGPPN-Kongress 23.-27.11.2010, Berlin.

Rademacher L, Spreckelmeyer K, Krach S, **Prinz S**, Vernaleken I, Gründer G. PET and fMRI studies on the function of dopaminergic systems in nicotine dependence. Symposium, DGPPN-Kongress 23.-27.11.2010, Berlin.

Erklärung

„Ich, Susanne Prinz, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: P300-Amplitudenreduktion in Patienten mit Schizophrenie und Gesunden in Abhängigkeit von einem Polymorphismus im NR3A-Gen 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.“

Aachen, den 10.12.2010

Danksagung

Zunächst möchte ich meinem Doktorvater Prof. Jürgen Gallinat danken, der mich offen aufnahm, als ich mit dem Wunsch, eine Dissertation im Bereich Kognition und Psychose anzufertigen, nach Berlin kam. Durch ihn lernte ich nicht nur viel in diesem Bereich, sondern er war es auch, der wesentlich zu meiner Faszination für die Elektrophysiologie beitrug.

Ein besonderer Dank gilt meinem langjährigen Freund Stefan Krauss, der mich seit den frühesten Semestern des Psychologiestudiums begleitet, und mir auch während meines Medizinstudiums und meiner Arbeit als Ärztin immer zur Seite stand. Er, sein Enthusiasmus, seine Begeisterung für die Forschung, aber auch seine Beratung haben mich immer gestützt. Auch bin ich Martin Brunner für seine große Hilfe bei Fragen zu statistischen Problemen und Bojan Bicanski für seine Begleitung zu großem Dank verpflichtet.

Ein besonders herzlicher Dank gilt meiner Mutter für ihre immer währende treue Unterstützung und die Möglichkeit, mir meine Studienorte, sowie das Thema und die Institution für die Promotion auszuwählen. Sie stand mir immer zur Seite, ob bei kleinen oder großen Problemen.

Schließlich möchte ich es nicht versäumen, mich bei den Patienten und Probanden zu bedanken, die an dieser Studie teilnahmen, ebenso bei den Mitgliedern der Arbeitsgruppe von Prof. Gallinat. Durch sie bleibt die Zeit der Datenerhebung immer in schöner Erinnerung.