

Aus der Abteilung Psychiatrie und Psychotherapie
(Prof. Dr. med. P. Falkai)
im Zentrum Psychosoziale Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

Eine Voxel-basierte morphometrische Untersuchung der
Effekte von Suszeptibilitätsgenen der Schizophrenie auf
hirnregionale Volumina der grauen Substanz

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von
Birgit Platz

aus
Eckernförde

2012

Dekan: Prof. Dr. med. C. Frömmel

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Gruber

2. Berichterstatter/in: Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Dechent

Tag der mündlichen Prüfung: 08.10.2012

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	<i>Historische Aspekte der Schizophrenie.....</i>	<i>1</i>
1.2	<i>Die Rolle genetischer Faktoren in der Schizophrenie.....</i>	<i>2</i>
1.3	<i>Klinik und Symptomatologie der Schizophrenie.....</i>	<i>5</i>
1.4	<i>Pathophysiologie und Pathogenese.....</i>	<i>7</i>
1.4.1	Das pathobiologische Modell der Schizophrenie.....	7
1.4.2	Strukturelle Gehirnveränderungen.....	11
1.4.3	Endophänotypen.....	12
1.4.4	Umweltfaktoren in der Schizophrenie.....	14
1.4.5	Genetische Ätiologie.....	18
1.5	<i>Risikogene.....</i>	<i>23</i>
1.5.1	DTNBP-1.....	23
1.5.2	NRG-1.....	26
1.5.3	DISC-1.....	28
1.5.4	G72/G30.....	31
1.6	<i>Imaging Genetics.....</i>	<i>33</i>
1.7	<i>Voxel-basierte Morphometrie.....</i>	<i>35</i>
1.8	<i>Fragestellung.....</i>	<i>37</i>
2	Material und Methoden.....	38
2.1	<i>Datenerhebung.....</i>	<i>38</i>
2.1.1	Studienteilnehmer.....	38
2.1.2	Epidemiologische Daten.....	39
2.1.3	DNA-Gewinnung und Genotypisierung.....	40
2.1.4	Magnetresonanztomographie- Bilderstellung.....	42
2.2	<i>Datenvorverarbeitung und Datenanalyse.....</i>	<i>42</i>
2.2.1	Bildverarbeitung und morphometrische Analyse.....	42
2.2.2	Statistische Auswertung.....	45
3	Ergebnisse.....	48
3.1	<i>Dysbindin-1-Gen.....</i>	<i>48</i>
3.2	<i>Neuregulin-1-Gen.....</i>	<i>52</i>
3.3	<i>DISC-1-Gen.....</i>	<i>54</i>
3.4	<i>G72-Gen.....</i>	<i>58</i>

4	Diskussion.....	62
4.1	<i>Dysbindin-Gen</i>	<i>62</i>
4.2	<i>Neuregulin-1-Gen.....</i>	<i>69</i>
4.3	<i>DISC-1-Gen.....</i>	<i>71</i>
4.4	<i>G72-Gen</i>	<i>75</i>
4.5	<i>Veränderungen der grauen Substanz in der Schizophrenie</i>	<i>77</i>
5	Zusammenfassung	82
6	Literaturverzeichnis.....	84
7	Abbildungsverzeichnis	104
8	Tabellenverzeichnis	107

Abkürzungsverzeichnis

A	Adenin
ABI	Applied Biosystem
ACA	anticytoplasmatic antibodies
ALS	Amyotrophe Lateralsklerose
AMPA	alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid
ANA	antinuclear antibodies
ANCOVA	analysis of covariance
BA	Brodmann Areal
BLOC-1	biogenesis of lysosome-related organelles complex-1
BSA	bovine serum albumin
BseII	(eine Restriktionsendonuklease)
BseGI	(eine Restriktionsendonuklease)
bzw.	beziehungsweise
C	Cytosin
°C	Grad Celsius
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
Cen	Centromer
cM	centimorgan
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
CSF	cerebrospinal fluid
CT	Computertomographie
Cys	Cystein
d.h.	das heißt
DAAO	D-amino acid oxidase
DAOA	D-amino acid oxidase activator
DBM	Deformations-basierte Morphometrie
DGimI	innere Schicht des Gyrus dentatus
DISC-1	Disrupted in schizophrenia-1
DLPFC	dorsolateraler präfrontaler Kortex
DMD	Duchenne Muskeldystrophie

DNA	Desoxyribonukleinsäure
dNTP	Desoxyribonukleosidtriphosphat
DPC	Dystrophin-Protein-Komplex
DRD3	Dopamin-Rezeptor D ₃
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV
DTNBP-1	Dysbindin oder dystrobrevin binding-protein-1
DZ	dizygote (zweieiige) Zwillinge
EDTA	Ethylendiamin-tetraacetat
EEG	Elektroenzephalographie
EGF	epidermal growth factor
EMG	Elektromyographie
ErbB	erythroblastosis oncogene B
et al.	et alii (latein: und andere)
FEZ-1	fasciculation and elongation protein zeta-1
fMRI	functional magnetic resonance imaging
FWHM	full width at half maximum
G	Guanin
GABA	gamma-Aminobuttersäure
GLM	general linear model
GM	grey matter
HEP3	Haplotyp des DISC-1
HLA	Humane Leukozytenantigene
5-HT	5-Hydroxytryptamin =Serotonin
5-HTT	5-Hydroxytryptamin-Transporter
ICD-10	International Classification of Diseases-10
IL-6	Interleukin-6
kb	Kilo-Basen
KCl	Kaliumchlorid
kDa	Kilo-Dalton
Leu	Leucin
LIS-1	Lissenzephalie-1-Protein
MATLAB	Matrix Laboratory
Mb	Megabasen

mg	Milligramm
MgCl ₂	Magnesiumchlorid
min	Minute
μl	Mikroliter
ml	Milliliter
μM	Mikromol
mm	Millimeter
mM	Millimol
MMN	mismatch negativity
MNI	Montreal Neurological Institute
MnI1	(eine Restriktionsendonuklease)
mod.	modifiziert
MPRAGE	Magnetization Prepared Rapid Acquisition Gradient Echo
MRI	magnet resonance imaging
mRNA	messenger RNA
MRT	Magnetresonanztomographie
msec	Millisekunden
MseI	(eine Restriktionsendonuklease)
MspI	(eine Restriktionsendonuklease)
MTL	medialer Temporallappen
MZ	monozygote (eineiige) Zwillinge
ng	Nanogramm
NIaIII	(eine Restriktionsendonuklease)
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NRG-1	Neuregulin-1
NUDEL	nuclear distribution element-like
ORF	open reading frame
P300	evoziertes Potential
PCR	Polymerasekettenreaktion
PDE	Phosphodiesterase
PET	Positronenemissionstomographie
PFC	präfrontaler Kortex
Phe	Phenylalanin

pmol	Pikomol
PSD	postsynaptic density
RACK1	receptor of activated kinase 1
ROI	region of interest
s	Sekunde
SCL6A4	5-HTT-Risikogen
Ser	Serin
SMA	supplementary motor area
SNP	Single-Nucleotid-Polymorphismus
SNPs	Single-Nucleotid-Polymorphismen
SPECT	Single-Photon-Emissionscomputertomographie
SPM5	Statistical Parametric Mapping 5
T	Thymin
TBM	Tensor-basierte Morphometrie
Tel	Telomer
TH-1	T-Helferzelle-1
Tris-HCl	Tris-Hydrochlorid
Trull	(eine Restriktionsendonuklease)
u.a.	unter anderem
v.a.	vor allem
VBM	Voxel-basierte Morphometrie
VGLuT-1	Transporter für vesikuläres Glutamat
VLPFC	ventrolateraler präfrontaler Kortex
WM	white matter
Xgal	(eine Restriktionsendonuklease)
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Einleitung

In der vorliegenden Dissertation werden Effekte regionaler Hirnvolumina in Assoziation zu bestimmten Kandidatengenomen der Schizophrenie untersucht.

Hierzu wird einleitend eine Übersicht über die Schizophrenie mit Fokus auf strukturelle Hirnveränderungen bzw. volumetrische Variationen der grauen Hirnsubstanz sowie ein Überblick über genetische Risikofaktoren und deren Einfluss auf die Pathogenese schizophrener Erkrankungen gegeben.

1.1 Historische Aspekte der Schizophrenie

Zu den Begründern der modernen Psychiatrie zählen Emil Kraepelin (1856-1926), Eugen Bleuler (1857-1939), Sigmund Freud (1856-1936) sowie Kurt Schneider (1887-1967).

Ende des 19. Jahrhunderts wurde das Störungsbild der Schizophrenie erstmals beschrieben. Der deutsche Psychiater Emil Kraepelin fasste die Erkrankung unter dem Begriff „Dementia praecox“ zusammen, bezogen auf eine charakteristische Denkstörung mit Abbau der intellektuellen Fähigkeiten im Jugendalter. Kraepelin führte im Rahmen der Dichotomie endogener Psychosen eine nosologische Zweiteilung in das „manisch-depressive Irresein“ und die „Dementia praecox“ ein. Auf dieser Einteilung basieren die heute verwendeten Klassifikationen ICD-10(International Classification of Diseases-10) und DSM-IV(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV). Kraepelin begründete die Psychiatrie auch als wissenschaftliche Disziplin. Er war einer der Pioniere der experimentell-psychologischen Forschung und befasste sich bereits mit der modernen genetischen Forschung. 1920 präsentierte er sein Konzept über den Prozess psychiatrischer Erkrankungen. Hierbei unterschied er drei Ebenen:

1. wissenschaftlich belegbare, natürliche Krankheitsvorgänge als Triggerfaktoren für
2. gegebene biologisch-psychologische Vorbedingungen, die zu
3. klinischer Ausprägung führen

(Hoff und Beer 1992, deVries et al. 2008).

Eugen Bleuler stellte Kraepelins Begriffe „Dementia“ und „praecox“ in Frage, da die Schizophrenie nicht immer mit einer Demenz verläuft und der Beginn im Jugendalter nicht bei allen Formen der Schizophrenie auftritt. Bleuler erfasste die inneren Zusammenhänge der schizophrenen Symptome, die er in seiner Lehre als „sekundäre Symptome“ bezeichnete. Auch Bleuler vermutete hinter diesen „sekundären Symptomen“ als Ursache der Schizophrenie sogenannte „primäre Symptome“ des Gehirns auf metabolischer oder anatomischer Ebene (Bleuler und Bleuler 1986, Tölle 2008).

Sigmund Freud war nicht im eigentlichen Sinne Psychiater, sondern vielmehr Psychoanalytiker und Grundlagenforscher. Sein Einfluss auf die Entwicklung der Psychiatrie ist aber unumstritten. Es war Eugen Bleuler, der die Bedeutung der Psychoanalyse für die Psychiatrie erkannte und die psychodynamischen Lehren Freuds für die Psychiatrie nutzbar machte. Die Verbindung der Lehre Kraepelins mit der Freuds führte zum Verständnis der Zusammenhänge zwischen Symptomen und der Persönlichkeit des Erkrankten (Tölle 2008).

Die Einteilung der Schizophrenie in Symptome des 1. und 2. Ranges nahm der Psychiater Kurt Schneider vor. Das Konzept ist heute noch in den diagnostischen Kriterien nach ICD-10 oder DSM-IV in verbesserter Form enthalten (Möller et al. 2005).

1.2 Die Rolle genetischer Faktoren in der Schizophrenie

Die Ätiologie der Schizophrenie ist trotz zahlreicher Studien und intensiver Forschungsanstrengungen noch immer unklar. Es wird von einer multifaktoriellen Ätiopathogenese ausgegangen.

Wie schon zuvor von Emil Kraepelin vermutet, belegten einige Zeit später Familien-, Zwillings- und Adoptionsstudien das Vorkommen einer starken genetischen Komponente in der Ätiologie der Schizophrenie.

Familienstudien

Das Risiko, eine Schizophrenie zu entwickeln, ist für enge Familienmitglieder eines an Schizophrenie Erkrankten größer als für Individuen der allgemeinen Bevölkerung:

Die erste genetische Familienstudie der Dementia praecox wurde von Ernst Rüdin vor dem 1. Weltkrieg in der Klinik Kraepelins durchgeführt und 1916 veröffentlicht. Viele darauffolgende Studien bestätigten die erhöhte Rate von an Schizophrenie erkrankten Familienmitgliedern einer verwandten schizophrenen Person im Vergleich zur allgemeinen Bevölkerung. An bestimmte genetische Risikofaktoren wurde zu dieser Zeit noch nicht gedacht (Gottesman und Shields 1976).

Das Risiko, an einer Schizophrenie zu erkranken, beträgt in der allgemeinen Bevölkerung 1%. Verwandte eines Erkrankten dritten Grades, die 12,5% ihrer Gene mit dem Betroffenen gemeinsam haben, tragen ein Risiko von 2%, selbst zu erkranken. Verwandte zweiten Grades mit 25%iger genetischer Übereinstimmung haben ein Erkrankungsrisiko von 6%. Auf bis zu 9% steigt das Risiko bei Verwandten ersten Grades, die sich 50% ihrer Gene teilen. Mit zunehmendem Grad der biologischen Verwandtschaft zu einer schizophrenen Person und zunehmendem Grad der genetischen Übereinstimmung zwischen den Verwandten steigt das Risiko, selbst von der Psychose betroffen zu sein (Tsuang et al. 2001).

Zwillingsstudien

Das Risiko, an einer Schizophrenie zu erkranken, ist bei monozygoten Zwillingen(MZ) viel größer als bei dizygoten Zwillingen(DZ):

In Zwillingsstudien werden die Konkordanzraten für Schizophrenien zwischen MZ(eineiige Zwillinge) und DZ(zweieiige Zwillinge) verglichen. Dieser Vergleich lässt einen Rückschluss auf den genetischen Anteil an der Entstehung der Erkrankung zu.

DZ teilen wie Verwandte ersten Grades 50% ihrer Gene miteinander, MZ hingegen sind genetisch vollkommen identisch und teilen 100% ihrer Gene miteinander. Die Wahrscheinlichkeit eines zweieiigen Zwillings, an einer Schizophrenie zu erkranken, beträgt für den Fall, dass sein Zwillingspartner erkrankt ist, 0 bis 28%. Die Konkordanzrate liegt also bei 0-28%. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass diese Rate bei MZ zwischen 41 bis 65% variieren kann (Cardno und Gottesman 2000).

Diese Studien erhärten zum einen die starke Rolle genetischer Einflüsse in der Ätiologie der Schizophrenie. Zum anderen hat sich herausgestellt, dass bei MZ eine Diskordanz herrscht. Obwohl alle Gene zwischen den MZ identisch sind, liegt die Konkordanzrate hier mit 41 bis 65% unter 100%. Würde eine rein genetische

Pathogenese vorliegen, müsste die Konkordanzrate jedoch 100% betragen. Das Phänomen der Diskordanz eineiiger Zwillinge beweist, dass in der Ätiologie der Schizophrenie nicht nur Gene, sondern auch nicht-genetische Faktoren eine Ursache spielen müssen.

Die Diskordanz der MZ ist ein häufig beobachtetes Phänomen in der Genetik und wurde in verschiedenen Studien bereits untersucht. So zeigten sich charakteristische strukturelle Veränderungen des Gehirns nur bei dem an Schizophrenie erkrankten MZ im Vergleich zur Gehirnstruktur des gesunden Zwillings (Reveley et al. 1982, Suddath et al. 1990). Es zeigte sich hierbei, dass zum einen bestimmte strukturelle Veränderungen in Beziehung zur Schizophrenie stehen. Zum anderen stärken diese Ergebnisse die Annahme des Einflusses bestimmter nicht-genetischer Faktoren neben den genetischen Faktoren als Ursache struktureller Hirnveränderungen und für die Entwicklung einer Schizophrenie.

Umwelteinflüsse wie Geburtskomplikationen, intrauterine Veränderungen und Virusinfektionen werden neben genetischen Risikofaktoren in der Pathogenese der Schizophrenie diskutiert. Aber nicht nur Umweltfaktoren liefern diskordante Ergebnisse innerhalb MZ. So kann auch das Resultat einer Nichtexpression genetischer Risikofaktoren eine sogenannte inkomplette Penetranz bewirken. Des Weiteren können zufällige Ereignisse z.B. in der intrauterinen Umgebung, die wiederum postzygotische epigenetische Mechanismen wie Imprinting oder X-chromosomale Inaktivierung triggern, für eine inkomplette Penetranz verantwortlich sein. Eine weitere Erklärung stellen de-novo-Mutationen mit protektivem oder negativem Effekt auf das Risiko der Schizophrenie, sogenannte second-hit-Mutationen, dar. Hieraus folgen sowohl Veränderungen der DNA(Desoxyribonukleinsäure) als auch phänotypische Veränderungen und Differenzen zwischen den Individuen. Die multifaktorielle Genese der Schizophrenie lässt eine Variabilität in der Ausprägung der Erkrankung zu. Diese reicht von schizoaffektiven Störungen und nicht-affektiven Psychosen zu schizotypischen und paranoiden Persönlichkeitsstörungen und repräsentiert aufgrund interagierender Faktoren und komplexer Genetik diese variable Expressivität (Bassett et al. 2001a).

Adoptionsstudien

Das Risiko, eine Schizophrenie zu entwickeln, ist für biologische Verwandte eines Individuums mit Schizophrenie größer als für nicht-biologische, adoptierte Verwandte:

In Adoptionsstudien wurde das Erkrankungsrisiko von Kindern schizophrener Eltern, die von unbelasteten Familien adoptiert wurden, erhoben und mit dem Risiko eines familiär unbelasteten Kindes, welches in eine andere Familie adoptiert wurde, verglichen. Diese Studien ermöglichen im Gegensatz zu Familien- und Zwillingsstudien am sichersten eine Trennung genetischer von umweltbedingten Faktoren. Die Ergebnisse betonen den starken Einfluss genetischer Risikofaktoren innerhalb einer biologischen Familie und schwächen die Auswirkung familiär-spezifischer Umweltfaktoren auf die Entwicklung einer schizophrenen Erkrankung.

Die erste Adoptionsstudie nach diesem Design wurde 1966 von Heston durchgeführt, und auch schon hier bekräftigten die Ergebnisse eine genetische Ätiologie in der Schizophrenie (Tsuang et al. 1999).

In verschiedenen Studien ergaben sich daraufhin im Vergleich zu jeweils einem Kontrollkollektiv, welches durch adoptierte Kinder gesunder biologischer Mütter gekennzeichnet ist, übereinstimmende signifikant erhöhte Risiken für wegadoptierte Kinder schizophrener leiblicher Eltern. So erkrankten 8,7% der von einem schizophrenen Elternteil wegadoptierten Kinder später an einer Schizophrenie oder einer Erkrankung des schizophrenen Formenkreises. Nur 1,9% der adoptierten Kinder der Kontrollgruppe erkrankten an einer Schizophrenie. Außerdem zeigte sich, dass das Erkrankungsrisiko wegadoptierter Kinder unbelasteter leiblicher Eltern unabhängig von dem Schizophrenierisiko der nicht-biologischen Familie ist, in die die Kinder aufgenommen wurden (Tsuang et al. 1999).

1.3 Klinik und Symptomatologie der Schizophrenie

Die Schizophrenie stellt eine heterogene Gruppe von Psychosen dar. Der Versuch, die Symptomatik besser abzugrenzen und das Krankheitsbild genauer zu definieren, führte zu den heute verwendeten Klassifikationen ICD-10 und DSM-IV (Tölle 1999).

Epidemiologisch kommt die Schizophrenie in allen Rassen und Kulturen der Erde mit einer übereinstimmenden Häufigkeit vor, wobei die Symptome aufgrund von

soziokulturellen Faktoren unterschiedlich sind. Frauen und Männer erkranken ungefähr gleich häufig. Die Prävalenz beträgt 1,4 bis 4,0 auf 1000 Menschen der Allgemeinbevölkerung.

Symptomatik

Die Schizophrenie greift an praktisch allen psychischen Funktionen an und verändert diese. Eine erste Einteilung der Symptome in Grund- und akzessorische Symptome wurde von Bleuler vorgenommen. Grundsymptome sind Störungen des Denkens, der Affektivität und des Antriebes wie v.a. Zerfahrenheit, Ambivalenz und Autismus. Die Symptome Wahn, Halluzinationen und katatone Störungen sind akzessorisch und diagnostisch nicht ausschlaggebend. Des Weiteren wird die Schizophrenie in zwei Typen unterteilt: die Typ-I-Schizophrenie bezeichnet die produktive oder positive Symptomatik mit Störungen wie Halluzinationen, Wahnvorstellungen und Paranoia. Die Typ-II-Schizophrenie beinhaltet die Minus- oder negative Symptomatik mit Aufmerksamkeitsstörungen, Sprachverarmung, Antriebsminderung und Isolationsneigung.

Die Symptome der Schizophrenie treten beim einzelnen Patienten nicht komplett und nicht immer in gleich starker Ausprägung auf und sind oft wechselhaft. Des Weiteren werden in der ICD-10 verschiedene Subtypen als Untergruppen des „Formenkreises der Schizophrenien“ klassifiziert.

Verlauf

Bereits bei Kindern im Grundschulalter können Formen charakteristischer schizophrener Psychosen auftreten. Im Vordergrund stehen der Kontaktverlust und der Sprachzerfall, ausgedehnte Wahnvorstellungen und starke affektive Störungen kommen ebenfalls vor. Der zeitliche Beginn ist als Entwicklungsknick deutlich erkennbar.

Der Beginn von Schizophrenien im Allgemeinen liegt bei männlichen Erkrankten im Alter zwischen 20 und 25 Jahren, bei Frauen zwischen dem 25. und 30. Lebensjahr und tritt in beiden Fällen schleichend ein. Meist werden anfangs veränderte, unverständliche Verhaltensweisen und ungewohnte Äußerungen wahrgenommen. Über einen längeren Zeitraum können oft leichte psychische Veränderungen auftreten. Dieses uncharakteristische Prodromalstadium wird häufig nicht als

krankhaft erkannt, bis sich schließlich die deutliche Symptomatik der Schizophrenie manifestiert. Ein akuter Beginn ist selten.

Der weitere Verlauf der Schizophrenie kann nach Abklingen der Ersterkrankung sehr unterschiedlich sein. Bei 20% der Betroffenen heilt die Ersterkrankung ohne Folgen und mit Symptomfreiheit aus. Bei anderen Patienten kann es zu Rezidiven unterschiedlicher Häufigkeit oder Wiedererkrankungen, sogenannten Episoden, kommen. Oft bleiben hierbei Persönlichkeitsveränderungen zurück. Nur bei einem kleinen Teil der Patienten ist der Verlauf mit bleibenden und zunehmenden Veränderungen, die sich mit jedem Rezidiv verstärken, ungünstig. Die Suizidrate liegt bei 5-10% (Tölle 1999).

<u>E. Bleulers Konzept</u>	<u>K. Schneiders Konzept</u>
Grundsymptome <ul style="list-style-type: none"> - formale Denkstörung - Störungen der Affektivität - Antriebsstörungen - Autismus 	Symptome des 1. Ranges <ul style="list-style-type: none"> - Wahnvorstellungen - dialogisierende akustische Halluzinationen - Gedanken-laut-Werden - Gedankenentzug - Gedankeneingebung - Gedankenausbreitung
Akzessorische Symptome <ul style="list-style-type: none"> - Wahn - Halluzinationen - katatone Symptome u.a. 	Symptome des 2. Ranges <ul style="list-style-type: none"> - Wahneinfluss - optische, olfaktorische Halluzinationen - Affektveränderungen - Ratlosigkeit u.a.

Abbildung 1.3 mod. nach Möller et al. 2005, Seite 142: Zusammenfassung diagnostischer Merkmale der Schizophrenie nach E. Bleuler und K. Schneider

1.4 Pathophysiologie und Pathogenese

1.4.1 Das pathobiologische Modell der Schizophrenie

Eine bedeutende Modellvorstellung in der Pathophysiologie der Schizophrenie ist die Neurotransmitterhypothese, die überwiegend aus neuropharmakologischen Studien hergeleitet wurde. Es handelt sich hierbei v.a. um die Neurotransmitterstoffe Dopamin, Serotonin und Glutamat. Gene, die Funktionen der Neurotransmission beeinflussen und dadurch das Schizophrenierisiko fördern, sind hereditäre Risikofaktoren und Bestandteil vieler Studien.

Die Glutamathypothese

Der wichtigste exzitatorische Neurotransmitter ist das Glutamat. Die Glutamathypothese geht von einer Unterfunktion des glutamatergen Systems aus. Bei schizophrenen Patienten konnten verminderte Spiegel dieses Neurotransmitters sowie eine Verminderung entsprechender Rezeptoren festgestellt werden (Kim et al. 1980, Goff und Coyle 2001, Meador-Woodruff und Healy 2000). Die Rezeptoren des glutamatergen Systems lassen sich in zwei Gruppen einteilen, in ionotrope und metabotrope Rezeptoren. Zu den ionotropen Rezeptoren zählen der AMPA(alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid)-, der Kainate- und der NMDA(N-Methyl-D-Aspartat)-Rezeptor. Der NMDA-Rezeptor beinhaltet neben der Glutamat-Bindestelle eine Glycin-Bindestelle, an der D-Serin und Glycin erkannt werden und die Öffnungszeit und Desensibilisierung des Rezeptors in Anwesenheit des Glutamats beeinflusst wird. Das D-Serin wird aus Glyzin innerhalb des ZNS(Zentrales Nervensystem) synthetisiert und durch das Enzym DAAO(D-amino acid oxidase), welches wiederum durch das Protein G72 moduliert wird, abgebaut (Javitt 2004).

Der komplexe NMDA-Rezeptor ist ein Angriffspunkt der Psychopharmakologie und spielt eine wichtige Rolle für Gedächtnisfunktionen. Nicht-kompetitive Antagonisten des NMDA-Rezeptors können bei gesunden Individuen schizophrene Symptome wie Positiv- und Negativsymptomatik hervorrufen. Bei schizophrenen Patienten können sie die vorhandenen Symptome verschlechtern. Die Glutamathypothese stützt sich auf diese klinischen Beobachtungen (Javitt 2004, Jentsch und Roth 1999, Javitt und Zukin 1991, Coyle 1996, Abi-Saab et al. 1998). Des Weiteren wurde bei schizophrenen, depressiven und bipolaren Patienten im linken Hippokampus, im präfrontalen Kortex(PFC) und im Thalamus eine Abnahme der mRNA(messenger RNA) und des Proteins einer NMDA-Rezeptor-Untereinheit gefunden (Law und Deakin 2001).

Zu den Genen des glutamatergen Systems zählen DTNBP-1(Dysbindin oder dystrobrevin binding-protein-1), G72 und NRG-1(Neuregulin-1). Dem Kandidatengen Dysbindin wird eine Beteiligung an der Signaltransduktion von NMDA- und GABA(gamma-Aminobuttersäure)-Rezeptoren zugeschrieben (Numakawa et al. 2004).

Es hat sich gezeigt, dass G72 und das von G72 aktivierte Enzym DAAO über eine Reduktion von D-Serinen die Aktivität des NMDA-Rezeptors vermindern. Die

verminderte Konzentration an D-Serinen konnte bei schizophrenen Patienten bereits gemessen werden. Eine Assoziation des G72 mit der Schizophrenie konnte ebenfalls in einigen Studien belegt werden (Chumakov et al. 2002).

Das Risikogen NRG-1 ist ebenfalls eines der am häufigsten untersuchten Suszeptibilitätsgene in der Schizophrenie. Durch Kopplungs- und Assoziationsstudien konnte bereits ein Zusammenhang mit dieser Erkrankung gefunden werden (Stefansson et al. 2003).

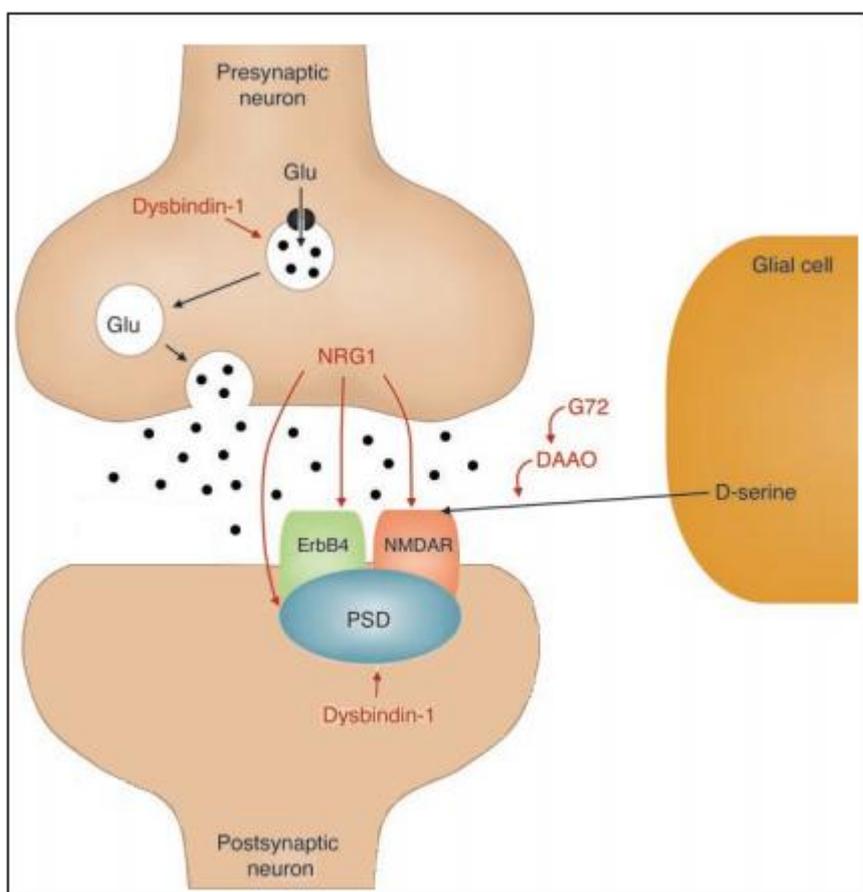


Abbildung 1.4.1 mod. nach Owen et al. 2004, Seite 1256: Einfluss der Gene Dysbindin-1, NRG-1, G72 und DAAO auf die Funktion der glutamatergen Synapse. Dysbindin-1 beeinflusst die Expression und Synthese von VGLUT-1 (ein Transporter für vesikuläres Glutamat), NRG-1 reguliert die Expression des NMDA-Rezeptors, aktiviert ErbB4-Rezeptoren und interagiert mit PSD (postsynaptic density). G72 interagiert mit DAAO, welches D-Serine oxidiert, die wiederum den NMDA-Rezeptor modulieren (Owen et al. 2004).

Die Dopaminhypothese

Die klassische Dopaminhypothese beschreibt eine Hyperaktivität des dopaminergen Systems am präsynaptischen Dopamin-D2-Rezeptor. Betroffen ist die Projektion

zwischen Mesenzephalon und Striatum. Die Hypothese stützt sich auf indirekte Hinweise der antipsychotischen Effekte von Dopaminantagonisten (Neuroleptika) und der Effekte von Dopaminagonisten wie L-DOPA oder Amphetamine, die in niedriger Dosierung eine schizophrenieähnliche Psychose bei gesunden Probanden auslösen können. Die Schizophrenie ist also mit einer erhöhten Stimulation der Transmission über D2-Rezeptoren assoziiert (Miyamoto et al. 2003, Laruelle et al. 1999, Snyder et al. 1974).

Eine überarbeitete Dopaminhypothese stellt eine Imbalance zwischen kortikalen und subkortikalen Systemen in den Vordergrund. Dabei wird eine Hyperaktivität des mesolimbischen dopaminergen Systems als Ursache der Positivsymptomatik der Schizophrenie betrachtet. Eine Hypoaktivität des dopaminergen Systems ist hingegen im präfrontalen Bereich des ZNS zu finden und mit schizophrener Negativsymptomatik assoziiert (Davis et al. 1991).

Das Kandidatengen COMT(Catechol-O-Methyltransferase) spielt im präfrontalen dopaminergen System eine wichtige Rolle als hereditärer Risikofaktor der Schizophrenie und ist in Informationsprozesse des Arbeitsgedächtnisses involviert. Durch den Austausch des Methionin gegen Valin eines SNP(Single-Nucleotid-Polymorphismus) resultiert ein Enzym mit einer vierfach erhöhten Aktivität und erhöhtem Katabolismus des Dopamins mit großem Einfluss auf Dopamin-vermittelte Funktionen (Weinberger et al. 2001, Shifman et al. 2002, Egan et al. 2001).

Die Serotoninhypothese

In der Pathophysiologie psychiatrischer Erkrankungen nimmt der Neurotransmitter Serotonin (5-HT= 5-Hydroxytryptamin) eine zentrale Stellung ein. 5-HT ist der Neurotransmitter, der für die Generierung und Regulation emotionalen Verhaltens verantwortlich ist. Die Suppression dieses Neurotransmitters mündet in Verhaltensveränderungen wie Aggressivität und Angst (Lucki 1998, Liebermann et al. 1998). Aus diesem Grund spielt das serotonerge System eine große Rolle in der psychopharmakologischen Behandlung von Patienten mit Verhaltensveränderungen wie Depressionen, Zwangsstörungen und Panikattacken. Verschiedene prä- und postsynaptische Mechanismen sind in diesen Prozess involviert (Blier und de Montigny 1999). Es hat sich weiterhin herausgestellt, dass verschiedene Polymorphismen des Gens, welche für den 5-HT-Transporter kodieren, mit psychiatrischen Erkrankungen assoziiert sind. Hierzu liegen bereits mehrere Studien

vor. Ein Polymorphismus mit einer variablen Wiederholungssequenz in der Promotorregion des Risikogens des humanen Serotonintransporters 5-HTT (SCL6A4) wurde in multiplen Analysen beschrieben. Der Transporter spielt eine wichtige Rolle für die Neurotransmission. Die Aufnahme von Serotonin aus dem synaptischen Spalt in die präsynaptische Nervenendigung wird hierüber vermittelt (Hariri et al. 2006).

1.4.2 Strukturelle Gehirnveränderungen

In den 1950er Jahren konnten Gehirnstrukturen anhand bildgebender Methoden erstmals sichtbar gemacht werden. Man bediente sich damals der relativ schmerzhaften Methode der Pneumoencephalographie, bei der kleine Volumina an Luft in die Hirnventrikel der Patienten über einen spinalen Zugang eingebracht wurden. Die geringe Elektronendichte der Luft nutzte man dabei als Kontrastmedium, sogenanntes X-ray contrast medium. In der zweiten Hälfte der 1970er Jahre setzte man bereits eine schmerzfreie, nicht-invasive und relativ sichere Methode der Bildgebung, die CT(Computertomographie), ein. Nur die MRT(Magnetresonanztomographie) konnte die CT an Genauigkeit noch überbieten (Lewis S 1996).

Seit der Einführung der MRT wurden strukturelle Veränderungen des Gehirns in verschiedenen Studien mit Erfolg analysiert und neue Erkenntnisse gewonnen. Metaanalysen struktureller Studien haben bereits Volumenveränderung aufgedeckt. So zeigen schizophrene Patienten ein vergrößertes Volumen der Seitenventrikel und des dritten Ventrikels sowie ein reduziertes Gesamthirnvolumen. Es konnten des Weiteren Veränderungen spezieller Hirnregionen identifiziert werden. Ein bilateral reduziertes Volumen der Temporallappen, ein reduziertes Volumen des Frontallappens, des ventrolateralen präfrontalen Kortex (VLPFC), des dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC), des Hippokampus und Parahippokampus, der Amygdala, des Amygdala-Hippokampus-Komplexes, des Thalamus, des Corpus callosum und anderer Hirnregionen wurden beschrieben (Andreasen et al. 1986, van Horn und McManus 1992, Ward et al. 1996, Lawrie und Abukmeil 1998, Nelson et al. 1998, Volz et al.2000, Wright et al. 2000, McDonald et al. 2006, McIntosh et al. 2006, Arnone et al. 2008).

Eine der bedeutendsten Strukturveränderungen wurde im Hippokampus gefunden. Die Hippokampusregion nimmt in einigen postmortalen Analysen zur

Pathogeneseforschung der Schizophrenie eine zentrale Rolle ein. Veränderungen bestimmter Zellschichten dieser Region wurden in postmortalen Präparaten schizophrener Gehirne bereits entdeckt (Bogerts et al. 1985, Heckers 2001, Heckers und Konradi 2002, Harrison 2004, Chakos et al. 2005).

Mehrere Studien haben bereits den Einfluss des Gens Dysbindin in der Ätiologie der Schizophrenie belegt. Verminderte mRNA und Proteine dieses Risikogens wurden in Regionen des Hippokampus gefunden und scheinen mit strukturellen, synaptischen und Neurotransmitterveränderungen in dieser Formation assoziiert zu sein (Weickert CS et al. 2008).

Strukturelle Gehirnveränderungen schizophrener Patienten sind ebenso wie der komplexe Phänotyp dieser Erkrankung neben anderen Einflüssen hereditärer Ursache. Außer neurophysiologischen und neurokognitiven Defiziten werden volumetrische Veränderungen als sogenannte Endophänotypen bezeichnet. Die Erweiterung der Seitenventrikel und Volumendefizite des Hippokampus sind hierbei die bedeutendsten strukturellen Endophänotypen (Dutt et al. 2009).

1.4.3 Endophänotypen

Endophänotypen, auch als intermediäre Phänotypen bezeichnet, stellen eine Verbindung zwischen dem genetischen Auslöser der Schizophrenie und der klinischen, sehr heterogenen Ausprägung der Erkrankung dar. Bedingt durch die ätiologischen Faktoren der Schizophrenie, einen starken hereditären Einfluss im Zusammenspiel mit Umwelteinflüssen, nehmen sie einen Stellenwert zwischen diesen Faktoren und dem Erkrankungsbild, dem Phänotyp, ein. Dabei stehen sie häufig in engerer Verbindung zu dem zugrundeliegenden genetischen Auslöser der Schizophrenie. Sie sind durch geringere genetische Variationen und diskretere Interaktionen und Netzwerke determiniert und dadurch in ihrer Ätiologie leichter zu interpretieren als der komplexe Phänotyp selbst. Einzelne Gene leisten quantitativ gesehen nur einen geringen Beitrag zur Ausprägung der Erkrankung, können aber zu einer wesentlichen Funktionsstörung auf ZNS-Ebene führen. Man erhofft sich durch das Studieren dieser intermediären Marker ein besseres Verständnis der Ätiologie, insbesondere der molekularen Mechanismen der Schizophrenie, der genetischen Variationen und umweltbedingten Einflüsse auf das Gehirn in Zusammenhang mit den klinischen Symptomen. Das Konzept der Endophänotypen

geht davon aus, dass nicht nur einer dieser Marker, sondern mehrere für die heterogene Ausprägung der Schizophrenie verantwortlich sind (Prasad und Keshavan 2008).

Gottesman und Gould haben folgende Kriterien für einen Endophänotypen definiert:

1. Der Marker soll eine Assoziation mit der Erkrankung in der relevanten Population aufweisen.
2. Er soll sowohl während der Manifestation der Erkrankung als auch in der gesunden Phase messbar sein.
3. Er soll genetischer Ursache sein.
4. Er soll innerhalb einer Familie mit der Erkrankung gekoppelt sein.
5. Er soll häufiger bei gesunden Familienmitgliedern einer von der Erkrankung betroffenen Familie auftreten als in der allgemeinen Bevölkerung.

(Gottesman und Gould 2003).

Die bildgebende Methode der MRI(magnet resonance imaging) hat es ermöglicht, strukturelle Variationen des Gehirns schizophrener Patienten zu beurteilen. Frühe postmortale Befunde konnten hierdurch bestätigt und erweitert werden. Besonders interessante Regionen konnten bereits mit der Methode der VBM(Voxel-basierte Morphometrie) analysiert werden. Die am häufigsten beschriebenen Strukturveränderungen sind die Erweiterung der Seitenventrikel (McDonald et al. 2002) und das reduzierte Volumen des Hippokampus (Seidman et al. 2002). Diese Defizite erfüllen des Weiteren die von Gottesman und Gould definierten Kriterien eines Endophänotypen (Dutt et al. 2009).

Neurophysiologische Veränderungen sind mit EEG(Elektroenzephalographie) und EMG(Elektromyographie) messbar. Als Endophänotypen sind hierbei Störungen von langsamen Augenfolgebewegungen, von sensorischen Verknüpfungen (P50-Welle) sowie sensorisch-motorischen Verknüpfungen mit abgeschwächter Reaktionsgeschwindigkeit (Prepulse–Inhibition), von messbaren evozierten Potentialen (P300) und Veränderungen des ereigniskorrelierten Potentials MMN(mismatch negativity) sowie der Synchronisation neuronaler Oszillationen beschrieben. Diese Endophänotypen wurden gehäuft bei schizophrenen Patienten und deren Verwandten gesehen (Thaker 2008).

Weitere Endophänotypen schizophrener Patienten stellen neurokognitive Veränderungen dar. Es handelt sich hierbei in erster Linie um die Funktionsbereiche

Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis, deklaratives Gedächtnis, visuelles Gedächtnis, exekutive Funktionen, Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung, soziale Kognition und allgemeine Intelligenz (Keshavan et al. 2010). Diese neurokognitiven Defizite sind Kernbefunde schizophrener Vulnerabilität und sowohl von klinischer, als auch von pathophysiologischer Relevanz.

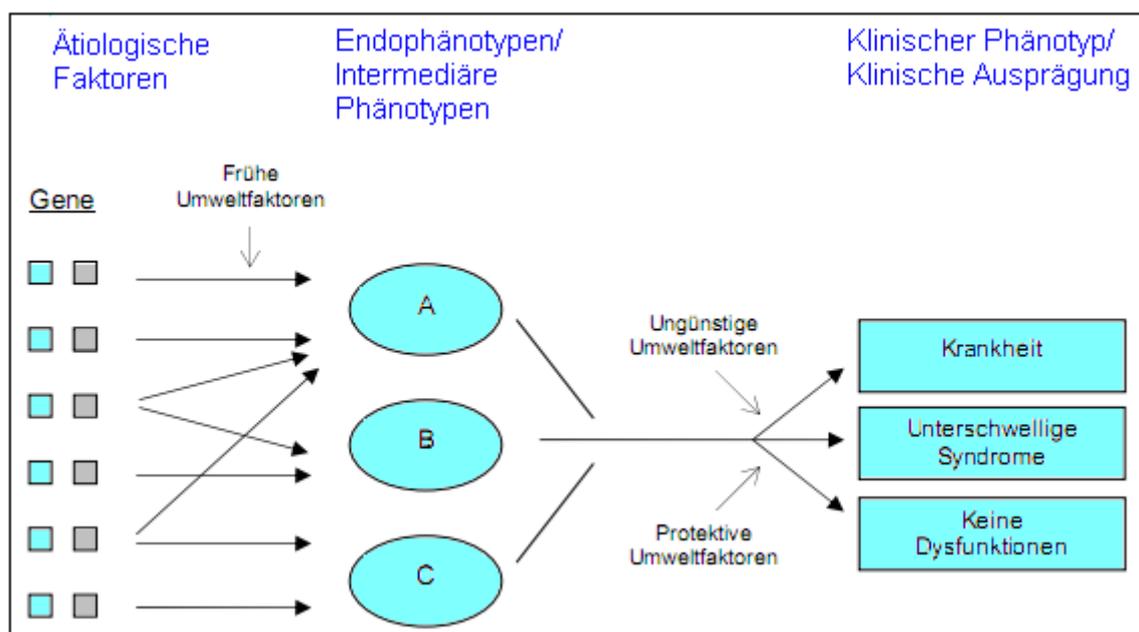


Abbildung 1.4.2 mod. nach Zobel und Maier 2004, Seite 208: Endophänotypen

1.4.4 Umweltfaktoren in der Schizophrenie

Zwillingsstudien, insbesondere das Phänomen der Diskordanz MZ, haben gezeigt, dass Umweltfaktoren neben dem starken genetischen Einfluss in der multifaktoriellen Ätiologie der Schizophrenie eine wichtige Rolle spielen. Es scheint eine Beteiligung multipler Gene und deren Interaktion mit nicht-genetischen Faktoren vorzuliegen. Die Umweltfaktoren beinhalten dabei sowohl biologische als auch psychosoziale Risikofaktoren. Dazu zählen pränatale und perinatale Geburts- und Schwangerschaftskomplikationen, autoimmunologische Faktoren, soziodemographische Faktoren und das Aufwachsen in Großstädten.

In diesem Kapitel wird die Komplexität dieser Einflussfaktoren, die die Variabilität von Phänotyp und Endophänotyp mitbedingt, verdeutlicht.

Schwangerschaftskomplikationen

Das Risiko, eine Schizophrenie zu entwickeln, ist aufgrund von stattgefundenen pränatalen und/oder perinatalen Ereignissen erhöht. Solche Ereignisse schließen mütterliche virale Erkrankungen wie Influenza, Röteln und Herpes, Diabetes mellitus und Stress während der Schwangerschaft ein. Einen weiteren Risikofaktor stellen Geburtskomplikationen dar. Hierzu zählen Ereignisse, die eine Hypoxie des Neugeborenen verursachen und toxische Effekte auf das Gehirn hervorrufen können. Diese hypoxischen Effekte können wiederum mit genetischen Risikofaktoren interagieren. Der Anteil der reinen nicht-genetischen Einflüsse ist hierbei schwer abzugrenzen (Susser und Lin 1992, Takei et al. 1996, Cannon TD et al. 2000, Thomas et al. 2001, Cannon M et al. 2002).

Es hat sich herausgestellt, dass Kinder, die im Erwachsenenalter eine Schizophrenie entwickelt haben, häufiger in den späten Winter- und frühen Frühlingsmonaten geboren wurden, als zu anderen Jahreszeiten (Watson et al. 1984). Der Infekt mit dem Influenzavirus während der Gravidität wird hierfür in vielen Studien verantwortlich gemacht und ist der am meisten analysierte Faktor zur Erklärung des saisonalen Phänomens (Mednick et al. 1988, Izumoto et al. 1999).

Verschiedene Analysen ergaben Hinweise auf Assoziationen weiterer viraler Infektionen mit der Schizophrenie bzw. dem schizophrenen Formenkreis. Hierzu zählen Schwangerschaftsinfektionen mit dem Masern-, Röteln- und Poliovirus sowie respiratorische Infekte während der Gravidität (Torrey et al. 1988, Suvisaari et al. 1999, Brown et al. 2000, Brown et al. 2001). Aus der Gruppe der Herpesviren zeigten das Herpes-Simplex-Virus 1 und 2, das Varizella-Zoster-Virus und das Zytomegalievirus einen Effekt auf die Entwicklung einer Schizophrenie (Torrey et al. 1988, Dickerson et al. 2003, Leweke et al. 2004, Yolken 2004, Buka et al. 2008).

Einen weiteren Risikofaktor für Nachkommen stellt ein Diabetes mellitus junger Mütter während der Schwangerschaft dar. Im Erwachsenenalter haben die betroffenen Kinder ein erhöhtes Risiko, an einer Schizophrenie zu erkranken (Van Lieshout und Voruganti 2008).

Des Weiteren ist das Erkrankungsrisiko der Nachkommen mit Stressreaktionen der Mutter während der Gravidität ausgelöst durch Trauerfälle, Hungersnöte oder bedeutende Katastrophen, verbunden. Die Suszeptibilität ist dabei im ersten Trimenon der Schwangerschaft erhöht und in vielen Studien als geschlechtsspezifisch beschrieben (Malaspina et al. 2008). Hinweise darauf, dass

akute Malnutritionen v.a. im ersten Trimenon einer Schwangeren das Risiko für eine Schizophrenie erhöhen, belegte eine Studie über die Hungersnot in den Niederlanden im Winter 1944-1945. Dieser Effekt ist geschlechtsspezifisch und betrifft nur weibliche Erkrankte (Susser und Lin 1992). Eine weitere Analyse betrachtet eine Hungersnot in den Jahren 1959-1961 in China und beschreibt ein 2-fach erhöhtes Schizophrenierisiko ausgelöst durch Malnutrition in der frühen Schwangerschaft (Xu et al. 2009).

Geburtskomplikationen

Die Beziehung zwischen Geburtskomplikationen und der Schizophrenie wurde in mehreren Studien untersucht. Die Komplikationen lassen sich in drei Gruppen einteilen, die jeweils eine signifikante Assoziation zu der Erkrankung aufweisen. Dazu gehören:

1. Schwangerschaftskomplikationen wie Blutungen, Präeklampsie, Diabetes mellitus und die Rhesus-Inkompatibilität,
2. fetale Entwicklungsstörungen wie zu niedriges Geburtsgewicht, kongenitale Malformationen sowie ein reduzierter Kopfumfang und
3. Komplikationen bei der Entbindung durch Atonie des Uterus, Asphyxie des Neugeborenen und ein notfallmäßig durchgeführter Kaiserschnitt (Cannon M et al. 2002).

Folge dieser Komplikationen kann eine perinatale Hypoxie des Neugeborenen sein. Es hat sich des Weiteren herausgestellt, dass die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer Schizophrenie linear mit der Anzahl Hypoxie verursachender Ereignisse ansteigt. Eine fetale Hypoxie allein bewirkt dabei aber nicht die Erkrankung. Deshalb wird ein pathogenetisches Modell angenommen, in dem genetische Faktoren und neurotoxische Effekte aufgrund fetaler Hypoxien eine Rolle spielen (Cannon TD et al. 2000).

Aktivierung des Immunsystems und Autoimmunologische Faktoren

Schon seit einiger Zeit wurde ein Zusammenhang zwischen autoimmunologischen Faktoren und der Schizophrenie beschrieben. Zu nennen sind hierbei z.B. erhöhte Level des Interleukin-6(IL-6) und somit eine Aktivierung des IL-6-Systems mit vermehrter Aktivierung von Monozyten und Makrophagen. Des Weiteren scheint ein

Ungleichgewicht zwischen den Systemen der T-Helferzellen(TH) mit einem Anstieg der TH-2- und einer Verminderung der TH-1-Antwort vorzuliegen (Müller et al. 2000). Eine Studie von Ganguli et al. hat die Ergebnisse eines Zeitraums von 10 Jahren zusammengefasst. Ein Subtyp der Schizophrenie wies in dieser Studie signifikante immunologische Anomalien auf. Eine erhöhte Prävalenz mit Autoimmunkrankheiten, erhöhte ANA(antinuclear antibodies) und ACA(anticytoplasmatic antibodies), eine erniedrigte Konzentration an IL-2 und eine erhöhte Konzentration an IL-2-Rezeptoren, eine erhöhte Konzentration an IL-6 und ein Zusammenhang mit den HLA(Humane Leukozytenantigene) zählen zu diesen signifikanten immunologischen Phänomenen. Des Weiteren wurden im Serum schizophrener Patienten Antikörper gegen Strukturen des Hippokampus zusammen mit einer verminderten Konzentration an IL-2 gefunden (Ganguli et al. 1993).

Soziodemographische Faktoren

Um die Zusammenhänge zwischen soziodemographischen Faktoren und der Schizophrenie zu beschreiben, sind zwei unterschiedliche Erklärungsansätze bekannt. Zum einen wird ein geringer sozialer Status verbunden mit Armut und Stress als Ursache der Erkrankung beschrieben. Zum anderen wird eine soziale Selektion aufgrund einer genetischen Veranlagung als Risikofaktor einer Schizophrenie angesehen. Für beide Theorien wurden Argumente gefunden (Dohrenwend et al. 1992, Hollingshead und Redlich 2007).

Das Aufwachsen in Großstädten wird als ein weiterer Risikofaktor angesehen. Eine Studie aus den Niederlanden zeigte eine positive Korrelation zwischen dem Erkrankungsrisiko und dem Grad der Verstädterung. Das Risiko, eine Schizophrenie zu entwickeln, ist hierbei geschlechtsunabhängig und umso größer, je höher der Grad der Verstädterung ist (Peen und Dekker 1997). Dasselbe Ergebnis belegte eine weitere Analyse. Das Risiko ist hier jedoch abhängig vom Geschlecht und speziell für Männer erhöht (Kelly et al. 2010).

1.4.5 Genetische Ätiologie

Molekulargenetik der Schizophrenie

Es hat sich gezeigt, dass genetische Faktoren die prominenteste Rolle in der Pathogenese der Schizophrenie spielen. Nicht die Schizophrenie per se wird hierbei vererbt, sondern vielmehr das Risiko, eine Schizophrenie zu entwickeln. Dieses Risiko ist für leibliche Familienmitglieder eines Erkrankten erhöht und größer als das Risiko für nicht-verwandte Individuen der Bevölkerung. Adoptionsstudien haben erwiesen, dass am stärksten genetische Faktoren das Erkrankungsrisiko beeinflussen, im Vergleich zu intrafamiliären und kulturellen Faktoren. Umweltfaktoren sind ebenso an der Pathogenese der Schizophrenie beteiligt, was Zwillingsuntersuchungen aufwiesen.

Die Existenz genetischer Risikofaktoren scheint belegt zu sein. Der molekulargenetische Mechanismus der Erkrankung ist jedoch noch immer unklar. Das Vererbungsmuster folgt nicht den Mendelschen Regeln. Momentan erscheint eine polygene Übertragung unter Einbeziehung verschiedener Gene am plausibelsten. Ein monogener Erbgang konnte ausgeschlossen werden. Die Schizophrenie gehört wie die arterielle Hypertonie, Herzerkrankungen, Asthma bronchiale, Diabetes mellitus Typ II und Atopien zu den Erkrankungen mit einer sehr komplexen genetischen Ätiologie (McGue und Gottesman 1989, Gershon 2000, Maier et al. 2003).

Komplexe genetische Erkrankungen sind dadurch gekennzeichnet, dass derselbe Genotyp unterschiedliche Phänotypen hervorbringen kann, und unterschiedliche Genotypen denselben Phänotypen verursachen können. Genetisch komplexe Erkrankungen lassen sich nicht auf eine einzige genetische Veränderung zurückführen. Vielmehr führt das Zusammenspiel mehrerer Veränderungen unterschiedlicher Gene und Interaktionen zwischen Genen sowie verschiedene Umweltbedingungen und stochastische Faktoren zur Ausprägung dieser Erkrankungen. In der Pathogenese der Schizophrenie herrscht eine genetische Heterogenität. Multiple Gene und verschiedene Genorte, die möglicherweise unterschiedliche Polymorphismen beinhalten, können das Erkrankungsrisiko beeinflussen. Diese genetische Heterogenität spiegelt sich phänotypisch in der klinischen Heterogenität der Schizophrenie wider, die sich in verschiedenen Syndromen und Unterformen mit variabler Schwere und variablem Krankheitsbeginn und -verlauf derselben Erkrankung manifestiert. Zwischen genetischer und klinischer

Heterogenität ist aber kein lineares Verhältnis zu beobachten (Lander und Schork 1994, Bassett et al. 2001a). Ein weiteres Phänomen der genetischen Heterogenität ist das Modell der Epistasie, in dem multiple Gene mit Gen-Gen-Interaktionen eine wichtige Rolle spielen (Risch 1990).

Eine große Anzahl unterschiedlicher Gene bzw. SNPs (Single-Nucleotide-Polymorphismen), die möglicherweise einen Einfluss auf das Risiko psychiatrischer Erkrankungen haben, sind bereits entschlüsselt. Solche Risiko- oder Suszeptibilitätsgene sind z.B. DTNBP-1, DISC-1 (Disrupted in schizophrenia-1), G72 und NRG-1. Es wurden außerdem Risikopolymorphismen innerhalb der Gene untersucht wie z.B. rs1018381 oder rs2619522 des DTNBP-1-Gens, letzterer beinhaltet die Allelvarianten G/G (Guanin/Guanin), G/T (Guanin/Thymin) und T/T (Thymin/Thymin). Man spricht hierbei von einem SNP, da an einem Genort ein Austausch einer einzelnen Base des Nukleotids innerhalb der DNA stattgefunden hat.

Aber nicht nur familiär kann das Erkrankungsrisiko übertragen werden. Durch das Vorkommen sogenannter de-novo-Mutationen kann die Krankheit sporadisch auftreten. In einer Familie kann somit ein einzelnes Individuum betroffen sein. Die 22q11.2-Deletion liefert ein Beispiel hierfür. Bei diesem Syndrom erscheinen ebenfalls multiple Gene und Gen-Gen-Interaktionen disponierend (Bassett et al. 1998, Bassett und Chow 1999, Bassett et al. 2001b).

Die genaue Anzahl prädisponierender Loci ist noch unbekannt. Ebenso ist der genaue Anteil des daraus hervorgehenden Risikos und der Grad der Wechselwirkungen der Gene untereinander nicht bekannt. Gene mit einem Haupteffekt auf die Schizophrenie konnten nicht aufgedeckt werden. Mittels Anwendung der molekulargenetischen Technik der PCR (Polymerasekettenreaktion) und der Entwicklung von DNA-Markern zum Nachweis von Allelen auf Chromosomen wurde seit den 1980er Jahren die Erforschung genetischer Risikofaktoren angetrieben (Tsuang et al. 1999).

Zur Identifikation einzelner Gene, die möglicherweise an der Pathogenese der Schizophrenie beteiligt sind, wurden Kopplungs- und Assoziationsstudien herangezogen. Beide Methoden ergänzen sich gegenseitig und messen jeweils eine Abweichung vom Mendelschen Gesetz.

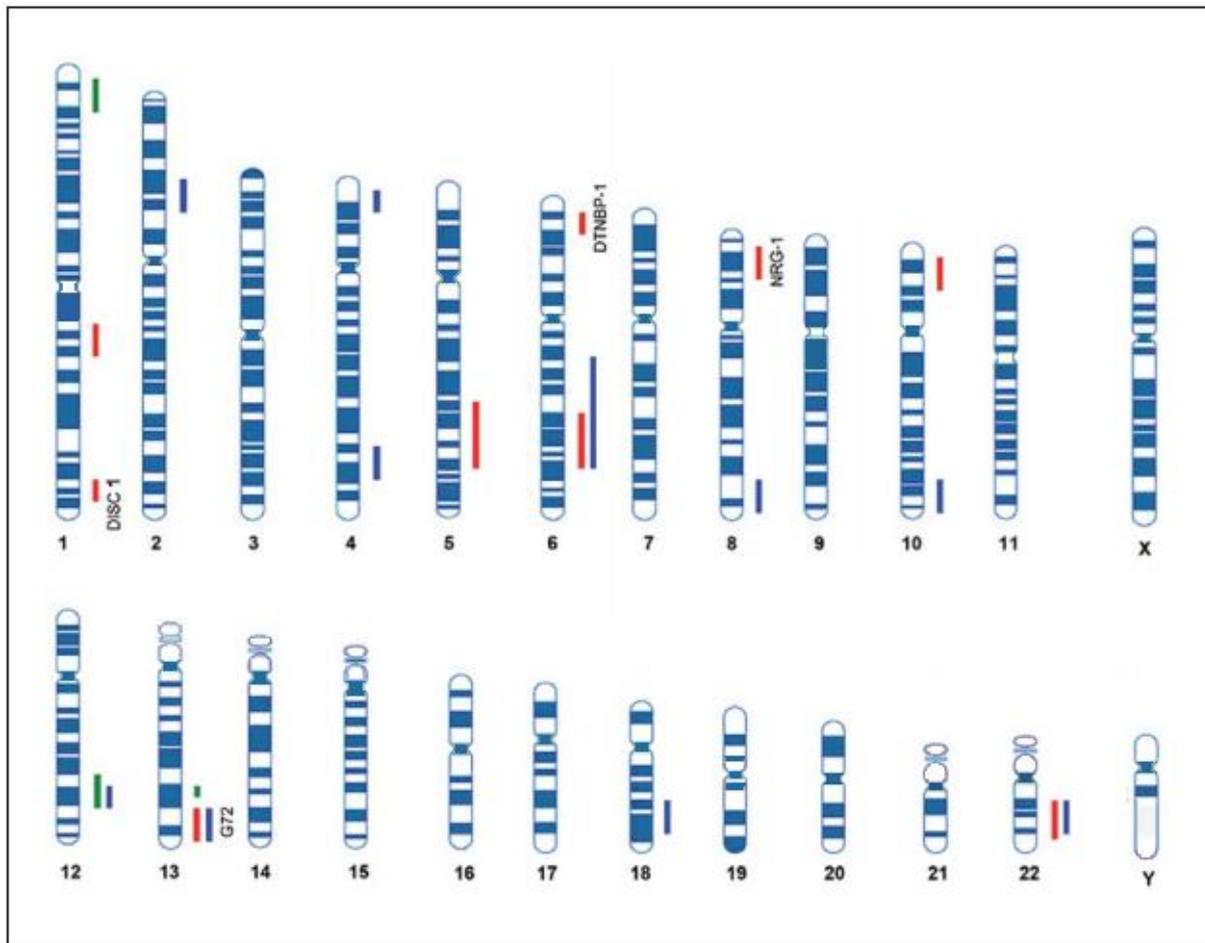


Abbildung 1.4.5.1 mod. nach Schumacher et al. 2007, Seite 130: Ideogramm mit Kopplungs- und Assoziationsbefunden bei schizophrenen und affektiven Störungen. Kopplungsbefunde bei Schizophrenie sind in Rot, bei bipolar affektiven Störungen in Blau, bei unipolar depressiven Störungen in Grün dargestellt.

Kopplungsanalysen

Genomweite Kopplungsanalysen haben die Identifikation von chromosomalen Regionen, in denen Risikogene vermutet werden, ermöglicht. Mit dem Aufspüren gekoppelter Regionen lassen sich jedoch nur grobe chromosomale Abschnitte eingrenzen. Eine genaue Identifizierung der Suszeptibilitätsgene ist schwierig, da einige Kandidatenregionen sehr groß sind und sich bis 30 cM (centimorgan) erstrecken, so dass sie oft nicht replizierbar sind. Bei Kopplungsanalysen wird ein Gen-Kartierungsverfahren angewendet, wobei spezielle mit der Schizophrenie assoziierte Loci noch vor der Identifizierung des Gens bestimmt wurden. Kopplungsanalysen sind wertvoll, um multiple Gene mit kleinem oder moderatem Effekt aufzuspüren. Krankheitsverursachende DNA-Varianten können mit diesem Verfahren allein nicht detektiert werden (Rujescu 2007).

Es sind bereits Gene bekannt, die mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit an der Genese der Schizophrenie beteiligt sind. Zu diesen Genen zählen u.a. DTNBP-1, NRG-1, DISC-1 und G72. Die beiden zuletzt genannten sind außerdem für affektive Störungen von Bedeutung (Schumacher et al. 2007).

Untersucht wird die Häufigkeit, mit der ein Markerallel und ein Phänotyp bzw. eine Erkrankung zusammen innerhalb einer Familie von Generation zu Generation weitervererbt werden, d.h. co-segregieren. Dabei geht man davon aus, dass der Marker und die krankheitsauslösende DNA-Sequenz in einem sehr geringen Abstand voneinander innerhalb eines chromosomalen Abschnitts liegen. Sie werden dabei nicht durch Rekombinationsereignisse voneinander getrennt und nur zusammen weitervererbt. Die Wahrscheinlichkeit der Trennung des Markers von der dem Phänotyp zugrundeliegenden DNA-Variante während der Zellteilung ist also umso geringer, je dichter beide aneinander liegen. So werden DNA-Sequenzen an spezifischen Loci überdurchschnittlich häufig innerhalb einer Familie weitervererbt, je dichter sie auf einem Chromosom beieinander liegen (Böddeker und Ziegler 2000).

Die ersten Kopplungsuntersuchungen wurden mit dem Ziel durchgeführt, einzelne Gene zu entschlüsseln, die einen Haupteffekt auf die Erkrankung aufweisen. Erst genomweite Untersuchungen der letzten Jahre brachten tendenzielle bis signifikante Kopplungen hervor. Eine Metaanalyse von Lewis et al. wertete Daten von 20 genomweiten Kopplungsanalysen mit insgesamt 1208 Stammbäumen zur Schizophrenie aus und zeigte eine große Übereinstimmung der Ergebnisse der verschiedenen Untersuchungen. 12 Genorte, die zusammen ca. 10% des menschlichen Genoms repräsentieren, zeigen mittlerweile eine relevante Beteiligung in der Pathogenese der Schizophrenie. Aus dieser Metaanalyse ergaben sich Hinweise für multiple Loci mit starker Assoziation zur Schizophrenie auf unterschiedlichen Chromosomen. Mehrere dieser Genregionen enthalten Loci mit der Potenz, eine Schizophrenie zu verursachen und erhöhen als Suszeptibilitätsgene das Risiko, die Erkrankung zu entwickeln (Lewis CM et al. 2003, Rujescu 2007).

Gen		Chr.region	Kopplungsregion nach Lewis et al 2003
RGS4	regulator of G-protein signaling 4	1q23.3	1p13.3-q23.3
DISC1	disrupted in schizophrenia 1	1q42.1	
GAD1	glutamate decarboxylase 1 (brain, 67kDa)	2q31	
ERBB4	v-erb-a erythroblastic leukemia viral oncogene homolog 4 (avian)	2q33.3-q34	
DTNBP1	dystrobrevin binding protein 1	6p22.3	6pter-p.22.3
MUTED	muted homolog (mouse)	6p25.1-p24.3	
GRM3	glutamate receptor, metabotropic 3	7q21.1-q21.2	
NRG1	neuregulin 1	8p12	
PPP3CC	protein phosphatase 3 (formerly 2B), catalytic subunit, gamma isoform	8p21.3	8p22-p21.1
GRIK4	glutamate receptor, ionotropic, kainate 4	11q22.3	11q22.3-q24.1
FEZ1	fasciculation and elongation protein zeta 1 (zygin I)	11q24.2	11q22.3-q24.1
DAAO	D-amino-acid oxidase	12q24	
DAOA	D-amino acid oxidase activator	13q34	
AKT1	v-akt murine thymoma viral oncogene homolog 1	14q32.32	
CHRNA7	cholinergic receptor, nicotinic, alpha 7	15q14	
COMT	catechol-O-methyltransferase	22q11.21	22pter-q12.3
PRODH	proline dehydrogenase (oxidase) 1	22q11.21	22pter-q12.3

Abbildung 1.4.5.2 mod. nach Rujescu 2007, Seite 729: Kandidatengene für die Schizophrenie

Assoziationsanalysen

Zur Untersuchung von Kandidatengenomen bzw. zur Feinkartierung chromosomaler Regionen werden Assoziationsstudien eingesetzt. Sie stellen eine komplementäre Strategie zu den Kopplungsstudien dar. Eine Assoziation liegt dann vor, wenn ein spezifisches Allel oder ein funktionsrelevanter Polymorphismus in einer Population bei erkrankten Personen häufiger vorkommt als bei gesunden Personen. Für diesen statistischen Vergleich der Allelfrequenzen werden klassische Fall-Kontroll-Studien angewendet (Böddeker und Ziegler 2000). Im Gegensatz zu den Kopplungsstudien können durch Assoziationsanalysen auch Gene mit geringerem Effekt eindeutige Assoziationen zwischen einer DNA-Variante und einer komplexen genetischen Erkrankung liefern. Zunächst fiel die Konzentration bei den Analysen auf das pathobiologische Modell der dopaminergen und serotonergen Dysfunktion der Schizophrenie, so dass Gene, die an der dopaminergen oder serotonergen Neurotransmission beteiligt sind, untersucht wurden (Rujescu 2007). In einer Metaanalyse zeigten sich Assoziationen zwischen der Schizophrenie und funktionellen Kandidatengenomen wie DRD3(Dopamin-Rezeptor D₃) und DRD2 (Williams J et al. 1998, Breen et al. 1999), COMT (Shifman et al. 2002) und 5-HT-Rezeptor (Williams J et al. 1997). Es wurden des Weiteren positionelle Kandidatengene bzw. chromosomale Regionen untersucht, die zuvor in Kopplungsstudien signifikante Assoziationen zeigten.

Die Kombination von Kopplungs- und Assoziationsstudien mit Expositionsstudien in postmortalen Gehirnen und im Tiermodell erwies sich als besonders effektiv und führte zur Entdeckung erster putativer Risikogene der Schizophrenie: DTNBP-1 auf Chromosom 6p22.3 (Straub et al. 2002, Schwab et al. 2003) und NRG-1 auf Chromosom 8p12 (Stefansson et al. 2002, Stefansson et al. 2003). Weitere Studien

wiesen eine bedeutende Assoziation der Gene G72 (bzw. DAOA, D-amino acid oxidase activator)/G30 auf Chromosom 13q34 (Chumakov et al. 2002) und DISC-1 auf Chromosom 1q42 nach (Ekelund et al. 2004, Callicott et al. 2005, Qu et al. 2007).

1.5 Risikogene

1.5.1 DTNBP-1

Das Gen für DTNBP-1 ist eines der am meisten untersuchten Risikogene und bietet den stärksten ätiologischen Zusammenhang mit der Schizophrenie. Durch eine Kopplungsstudie innerhalb einer irischen Familie mit einer hohen Dichte an schizophrenen Familienmitgliedern wurde dieses Kandidatengen von Straub et al. identifiziert (Straub et al. 2002). Eine Metaanalyse des DTNBP-1-Gens verdeutlicht die Assoziation dieses Faktors mit der Schizophrenie. Der Zusammenhang mit der bipolaren affektiven Erkrankung wurde ebenfalls beschrieben (Breen et al. 2006, Li und He 2007).

Das DTNBP-1-Gen wird oft vereinfacht als DTNBP-1 beschrieben und gehört in die Gruppe der psychiatrischen Risikogene, die für synaptische Proteine kodieren. Es ist auf Chromosom 6p22.3 lokalisiert. Das Genprodukt Dysbindin ist ein 40 bis 50 kDa(Kilo-Dalton) großes Protein mit spiraliger Struktur. Es bindet im Skelettmuskel und ZNS an alpha- bzw. beta- Dystrobrevin. In Verbindung mit Dystrobrevin und Dystrophin stellt es neben Syntrophin und Dystroglycan einen Teil des postsynaptischen DPC(Dystrophin-Protein-Komplex) dar, der ebenfalls eine Rolle für die Signaltransduktion spielt und in verschiedenen Hirnarealen vorkommt (Benson et al. 2001).



Abbildung 1.5.1 mod. nach Williams NM et al. 2005, Seite 801: Darstellung des Chromosom 6; die Position des Dysbindin-Gens (6p22.3) ist rot markiert.

In postmortalen Studien schizophrener Gehirne wurde eine Reduktion des Dysbindins im Hippokampus und im DLPFC gefunden (Talbot et al. 2004, Weickert CS et al. 2004). Die Expressierung von Dysbindin kommt in Axonen und synaptischen Nervenendigungen sowohl prä- als auch postsynaptisch vor. Des Weiteren ist es in Membranen synaptischer Neurotransmittervesikel zu finden (Talbot et al. 2006). In

bestimmten Strukturen des ZNS wurde die Reduktion dieses Proteins bzw. seiner mRNA, einer Zwischenstufe auf dem Weg vom Gen zum Protein, bereits entdeckt. Hierbei handelt es sich v.a. um den Hippokampus, speziell die innere Schicht des Gyrus dentatus(DGiml), und den DLPFC (Talbot et al. 2004), außerdem um den temporalen Kortex, Nucleus caudatus, Putamen, Nucleus accumbens, Amygdala, Thalamus und das Mittelhirn (Weickert CS et al. 2004).

Dysbindin hat einen Einfluss auf das GABAerge und glutamaterge System des ZNS. Ein verändertes Dysbindin bzw. ein veränderter DPC kann zu funktionellen und strukturellen Modifikationen führen. Hierzu gehören u.a. eine veränderte Funktion der glutamatergen oder GABAergen Synapsen sowie eine reduzierte synaptische Dichte bzw. reduziertes Volumen des Hippokampus (Williams NM et al. 2004). Ebenfalls wird vermutet, dass Varianten des DTNBP-1-Gens die Hirnregion des DLPFC beeinflussen. Befunde hierfür liefern zelluläre und molekulare Veränderungen im DLPFC schizophrener Gehirne. Möglicherweise können diese genetischen Varianten direkt die Entwicklung, Reifung und Funktion dieses Hirnareals beeinflussen (Weickert CS et al. 2004).

Der Hippokampus zeigt bei schizophrenen Patienten Volumenreduktionen. Im Gyrus dentatus und in den hippokampalen Bereichen CA1 und CA3 wurden reduzierte Dysbindin-mRNA-Konzentrationen gefunden und darüber hinaus wurde über eine positive Korrelation zwischen der Dysbindin-mRNA und der Expression synaptischer Marker, die bei der Schizophrenie reduziert sind, berichtet. Es wird vermutet, dass diese Reduktionen ursächlich für die pathologischen Veränderungen von Synapsen in diesen Gebieten sind (Weickert CS et al. 2008). Eine weitere Studie hat in terminalen Endigungen intrinsischer, glutamaterger Afferenzen des Subiculum, des Hippocampus proper und speziell in der DGiml der Hippokampusformation präsynaptische Reduktionen des DTNBP-1 gefunden. Ein inverser Anstieg des VGLuT-1 hat sich ebenfalls in der Region des DGiml derselben schizophrenen Patienten gezeigt. Eine Assoziation der präsynaptischen Reduktion des Dysbindins im Hippokampus und der Schizophrenie wird aufgrund dieser Ergebnisse angenommen. Ebenso liefern die Befunde einen starken Anhalt für die Rolle des Dysbindins in der glutamatergen Neurotransmission (Talbot et al. 2004).

Einen weiteren Hinweis für den Effekt des Dysbindins auf die Freisetzung des Glutamats, die durch eine Erhöhung der Konzentration präsynaptischer Moleküle ansteigt, liefert eine Analyse der Arbeitsgruppe von Numakawa. Erniedrigtes

Dysbindin hat in dieser Analyse eine Reduktion der präsynaptischen Expression von Proteinen, die an der Neurotransmission beteiligt sind, zur Folge und verursacht dadurch einen Abfall der synaptischen Glutamat-Freisetzung.

Das Beispiel des Hermansky-Pudlak Syndroms, welches durch eine Mutation des Dysbindins verursacht wird, verdeutlicht die Rolle dieses Risikogens für die Neurotransmission, speziell für die Exozytose von Lysosomen. Das Syndrom wird durch einen Defekt eines Komplexes (BLOC-1, biogenesis of lysosome-related organelles complex-1), der für das Andocken und Verschmelzen von Vesikeln verantwortlich gemacht wird, verursacht. Eine Komponente dieses Komplexes stellt das Dysbindin dar (Numakawa et al. 2004).

Da der DPC eine Rolle in der Signaltransduktion spielt, wird dem Dysbindin in Bezug auf diesen Komplex ebenfalls eine Funktion für die kaskadenartige Signalübermittlung zugewiesen. Dieses Protein ist auch für die Plastizität und Struktur von Neuronen verantwortlich. Aus diesem Grund liegt es nahe, verändertes DTNBP-1-Gen und daraus resultierendes reduziertes Dysbindin mit nachfolgendem Plastizitätsverlust als einen Auslöser für Schizophrenien anzusehen. Das veränderte Protein bzw. die veränderte DPC-Funktion führt wiederum zu funktionellen und strukturellen Veränderungen des ZNS. Beispiele hierfür sind Veränderungen der exzitatorischen glutamatergen oder GABAergen Signalübertragung in Synapsen und die reduzierte strukturelle Dichte in bestimmten Hirnarealen, wie z.B. im Hippokampus. Entdeckt wurde das Kandidatengen Dysbindin durch Benson et al. in der Pathophysiologie der DMD (Duchenne Muskeldystrophie). Hier spielt es eine Rolle im DPC des Skelettmuskels, der für das Aufrechterhalten der Integrität bei mechanischen Belastungen während der Muskelkontraktion und -relaxation verantwortlich ist. Es hat sich außerdem herausgestellt, dass einige der Patienten mit DMD unter kognitiver Dysfunktion und mentaler Retardierung leiden (Blake et al. 1999, Benson et al. 2001).

Zusammengefasst deuten die genannten Ergebnisse darauf hin, dass das Dysbindin v.a. an der glutamatergen Neurotransmission im ZNS beteiligt ist und Genvarianten funktionelle und strukturelle synaptische Veränderungen hervorrufen können. Die Expression dieses Proteins scheint neben dem DLPFC besonders in der hippokampalen Hirnformation schizophrener Patienten verändert zu sein, was als eine Erklärung für eine strukturelle Variation in dieser Region von Bedeutung ist. Der Hippokampus spielt außerdem eine wesentliche funktionelle Rolle in der

Schizophrenie und hat einen bedeutsamen Einfluss auf das Affektverhalten und die kognitiven Funktionen gesunder und erkrankter Individuen. Es ist somit denkbar, dass Defizite der Informationsverarbeitung aufgrund einer fehlerhaften glutamatergen Neurotransmission schizophrene Symptome hervorrufen können.

Durch genomweite Analysen wurden chromosomale Lokalisationen aufgespürt. Dadurch ist es möglich, verschiedene Polymorphismen, die mit psychiatrischen Erkrankungen assoziiert sein können, zu erfassen. Durch die Analyse des DTNBP-1 wurden für die Diagnose der Schizophrenie und auch für schizoaffektive Erkrankungen die positiv assoziierten SNPs P1578 (rs1018381) und P1763 (rs2619522) aufgedeckt. Jeder dieser Loci besitzt sogenannte Major- und Minor-Allele. Der Polymorphismus rs1018381 trägt das Minor-Allel T und das Major-Allel C(Cytosin), rs2619522 beinhaltet G als Minor- und T als Major-Allel. In einer Studie von Funke et al. werden die Minor-Allele für die Erkrankungen verantwortlich gemacht und somit als Risikoallele eingestuft (Funke et al. 2004).

1.5.2 NRG-1

Eine Assoziation des Kandidatengens NRG-1 mit der Schizophrenie wurde ursprünglich durch Anwendung von Kopplungs- und Assoziationsstudien aufgedeckt (Stefansson et al. 2002). Zahlreiche Studien bestätigten anschließend den Zusammenhang verschiedener Polymorphismen, Allelvarianten und Haplotypen des NRG-1 mit der Schizophrenie (Stefansson et al. 2003, Williams NM et al. 2003, Hall et al. 2006, Li et al. 2006).

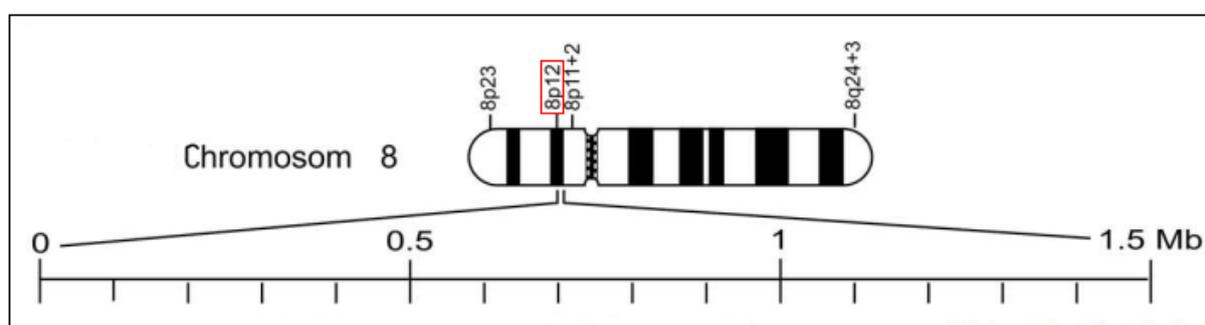


Abbildung 1.5.2 mod. nach Falls 2003, Seite 16: NRG-1 in der Region 8p12

NRG-1 ist eines der am häufigsten untersuchten Gene und liegt auf dem Chromosom 8 in der Region 8p12. Es ist ein komplexes Gen mit einer Länge von

etwa 1,5 Mb(Megabasen), was etwa 1/2000 des Genoms entspricht. Es besteht aus 30 Exons und kodiert für sechs verschiedene Proteinvarianten (NRG-1-6) sowie etwa 16 Splicing-Varianten. Bekannt ist das NRG-1-Gen für die Expression des Neuregulins. Neuregulin ist ein Signalprotein, welches strukturell einem Wachstumsfaktor ähnelt und für die Funktion und die Entwicklung des ZNS verantwortlich ist. Es zeigt einen Effekt auf die Migration und Differenzierung von Nervenzellen, die Synapto- und Gliogenese, die Kommunikation zwischen Neuronen und Gliazellen, die Myelinisierung und die Neurotransmission im ZNS. Es reguliert die Expression des neuromuskulären alpha-7-nikotinergen Acetylcholinrezeptors sowie des GABA-A- und NMDA-Rezeptors im Gehirn und kontrolliert die synaptische Plastizität (Falls 2003, Li et al. 2006, Gruber et al. 2008).

Die verschiedenen Splicing-Varianten werden durch strukturelle Charakteristika eingeteilt. Es handelt sich hierbei u.a. um zwei sogenannte EGF(epidermal growth factor)-like Domänen (alpha-Typ und beta-Typ) in der N-terminalen Region des Gens. Diese Domänen kommen in allen bioaktiven Neuregulinen vor und sind für die Aktivierung der ErbB(erythroblastosis oncogene B)-Rezeptor-Tyrosinkinase verantwortlich. Neureguline binden sowohl an ErbB3 als auch an ErbB4-Rezeptoren (Falls 2003). Es wird vermutet, dass Neureguline mit ihren ErbB-Rezeptoren die Differenzierung embryonaler Neuronen beeinflussen können. In einer Studie hat sich herausgestellt, dass NRG-1beta das Wachstum und die Länge hippokampaler Neuronen über einen Signalweg durch ErbB-Rezeptoren und -Tyrosinkinasen beeinflussen kann (Gerecke et al. 2004). ErbB4 spielt also in Interaktion mit Neuregulin eine wichtige Rolle für die Hirnentwicklung (Benzel et al. 2007).

In Neuronen verschiedener Hirnregionen wie im Hippokampus, Cerebellum, Neokortex und subkorticalen Nuclei wurden bereits die mRNA und das Protein des NRG-1 entdeckt (Law et al. 2004). Es wird vermutet, dass dieses Risikogen strukturelle und funktionelle Veränderungen des Hippokampus aufgrund einer Modulation der inhibitorischen GABAergen Neurotransmission in dieser Hirnregion hervorruft (Okada und Corfas 2004).

Signifikante Effekte des NRG-1 in Bezug auf die Aktivität bestimmter Hirnareale wurden in einer Studie von Hall et al. gesehen. Es handelt sich hierbei um den medialen präfrontalen Kortex (Brodmann Areal 9) und den temporo-okzipitalen Kortex (Brodmann Areale 39 und 19), in denen es zu einer Verminderung der Hirnaktivität kommt (Hall et al. 2006).

In verschiedenen Analysen werden Varianten des NRG-1 in Verbindung mit Defiziten des Arbeitsgedächtnisses und Veränderungen des PFC gebracht (Li et al. 2006, Schmitt et al. 2008). Als weitere Endophänotypen wurde über Störungen von langsamen Augenfolgebewegungen bei jungen Männern (Smyrnis et al. 2011) und über ein erhöhtes Volumen der Seitenventrikel schizophrener Gehirne berichtet (Mata et al. 2010).

Im Gegensatz dazu wurde eine positive Wirkung dieses Risikogens identifiziert. In einer Studie wurde die Assoziation eines Polymorphismus des NRG-1-Gens mit einem hohen Maß an Kreativität hochintellektueller Personen aufgedeckt, so dass ein Zusammenhang psychotischer Verhaltensweisen mit hoher Kreativität angenommen werden kann. Veränderungen der Aktivität des PFC werden hierfür verantwortlich gemacht (Keri 2009). Die Vermutung, dass Genie und Wahnsinn dicht beieinander liegen, sogar in nur einem Gen bzw. Polymorphismus, könnte durch diesen Zusammenhang unterstützt werden. Ein Beispiel für solch eine Expressivität liefert etwa der spanische surrealistische Maler Salvador Dali (Gerritsen 2011).

1.5.3 DISC-1

Das DISC-1-Gen befindet sich auf dem Chromosom 1 und wurde erstmals von St Clair et al. durch Untersuchungen einer großen Anzahl psychiatrisch erkrankter Familienmitglieder einer schottischen Großfamilie beschrieben (St Clair et al. 1990).

Durch initiale Kopplungsanalysen wurde die Relevanz der chromosomalen Region 1q42 als Kandidatenregion in der Pathoätiologie der Schizophrenie ermittelt. Eine balancierte Translokation dieser Region $t(1;11)(q42.1;q14.3)$ wies schließlich eine Assoziation mit der Schizophrenie auf. Durch die Translokation wird die von dem Gen kodierte Proteinsequenz direkt unterbrochen. Das humane DISC-1-Gen beinhaltet einen Bereich von etwa 410 kb(Kilo-Basen) DNA mit 13 Exons und produziert mehr als 50 Splicing-Varianten (Hodgkinson et al. 2004, Hennah et al. 2005, Nakata et al. 2009).

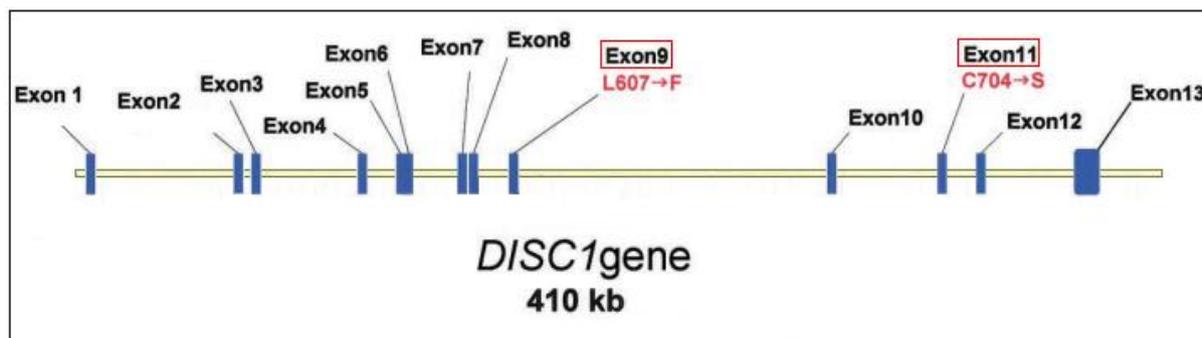


Abbildung 1.5.3 mod. nach Hodgkinson et al. 2004, Seite 865: DISC-1-Gen

Das DISC-1-Gen kodiert für ein multifunktionales Protein mit einer wesentlichen Funktion für das Zellgerüst sowie für die Gehirnentwicklung. DISC-1 reguliert des Weiteren die Aktivität einer Phosphodiesterase-Isoform (PDE4B), die selbst ein unabhängiger Risikofaktor für die Schizophrenie ist. Dieser Esterase wird eine Bedeutung für die Signaltransduktion mittels cAMP (zyklisches Adenosinmonophosphat) zugeschrieben, wobei eine Interaktion mit weiteren Proteinen wie beta-Arrestin und RACK1 (receptor of activated kinase 1) beschrieben wird (Clapcote et al. 2007, Murdoch et al. 2007).

Interaktionen des DISC-1 mit Proteinen wie NUDEL (nuclear distribution element-like) und LIS-1 (Lissenzephalie-1-Protein), die in Zusammenhang mit neuronaler Migration stehen, sowie mit FEZ-1 (fasciculation and elongation protein zeta-1), welches für das Wachstum von Neuronen zuständig ist, legen einen Einfluss des DISC-1 für die Entwicklung und Funktion des Gehirns nahe (Murdoch et al. 2007).

Als korrelierender neurophysiologischer Endophänotyp dieses Risikogens wird ein abnormales P300 angesehen, welches bei Trägern der Translokation $t(1;11)(q42;q14)$ innerhalb einer Familie gefunden wurde (Blackwood et al. 2001). Veränderungen des P300 spiegeln phänotypische Defizite der Aufmerksamkeit und Informationsverarbeitung wider (Muir et al. 2008).

In der DISC-1-Region des Chromosoms 1q42.4 wurde in einer finnischen Population eine Assoziation zu Defiziten des Arbeitsgedächtnisses gefunden, die möglicherweise einen neurokognitiven Endophänotyp darstellen (Gasperoni et al. 2003). Ebenso ergab die Untersuchung eines Haplotyps des DISC-1, HEP3 genannt, eine Assoziation zu Abnormalitäten des visuellen Gedächtnisses und der Aufmerksamkeit (Hennah et al. 2005).

Multiple Studien erhärteten bereits die Assoziation des DISC-1-Gens für psychiatrische Erkrankungen wie die Schizophrenie, die schizoaffektive Erkrankung, die Bipolare Störung und die unipolare Depression (Chubb et al. 2008).

Das DISC-1-Gen ist ein sehr vielversprechendes Kandidatengen, welches vorherrschend im Gyrus dentatus des Hippokampus und geringer im temporalen und parahippokampalen Kortex exprimiert wird. Veränderte Hirnstrukturen bzw. verminderte graue Substanz in Bezug auf einen schizophrenen Endophänotyp wurden im PFC und im Hippokampus entdeckt (Mata et al. 2010).

Reduzierte graue Hirnsubstanz der hippokampalen Formation und eine veränderte Funktion in dieser Region werden im Zusammenhang mit der Ser704Cys-Variante (Substitution des Serin zu Cystein in Codon 704) des SNP rs821616 gesehen (Callicott et al. 2005, Chubb et al. 2008).

Des Weiteren wurde im Hippokampus schizophrener Patienten eine Erhöhung der mRNA-Variante D7D8, die mit den Risikopolymorphismen des DISC-1-Gens assoziiert ist, gefunden. Eine Analyse von Nakata et al. betrachtet die SNPs in Exon11 (rs821616) Ser(A)-704-Cys(T) und in Exon9 (rs6675281) Leu(C)-607-Phe(T) (Substitution des Leucin zu Phenylalanin in Codon 607). Hierbei wurden signifikante Effekte beider SNPs auf die Expression der D7D8-mRNA-Variante beobachtet. Homozygote Träger des T-Allels/ Exon11 zeigten eine erhöhte Expression dieser mRNA im Vergleich zu Trägern des A(Adenin)-Allels. Sowohl homozygote als auch heterozygote Träger des T-Allels in Exon9 zeigten eine signifikant höhere Expression als homozygote C-Träger (Nakata et al. 2009).

Eine Studie von Qu et al. bekräftigte ebenfalls die Cys(T)-Variante/Exon11 als Risikovariante für die Schizophrenie (Qu et al. 2007).

Die Cys-Variante des rs821616 zeigte außerdem eine Reduktion der grauen Hirnsubstanz des Gyrus cinguli und ein erhöhtes Risiko für eine Depression (Hashimoto R et al. 2006). Im Gegensatz hierzu wird in einer Analyse von Callicott et al. eine starke Bedeutung auf das Ser(A)704 als Risikoallel gelegt (Callicott et al. 2005).

Eine starke Assoziation der Phe(T)-Variante des Exon9 mit der schizoaffektiven Erkrankung bestärkt in einer Studie von Hodgkinson et al. die Betrachtung dieser Variante als Risikovariante (Hodgkinson et al. 2004).

Diskordante Ergebnisse in Hinblick auf die Risikovarianten des SNP können dadurch interpretiert werden, dass nicht nur ein Polymorphismus für sich selbst einen Risikofaktor darstellt, sondern in Interaktion mit anderen Allelen und/oder Haplotypen steht und diese beeinflussen kann.

In der hier vorliegenden Analyse werden der Ser704Cys-Locus des Exon11 (rs821616) und der Leu607Phe-Locus Exon9 (rs6675281) des DISC-1 untersucht. Das A-Allel des Ser704 in Exon11 wird in dieser Studie als Risikoallel für Schizophrenie untersucht, ebenso wie das T-Allel des Phe607 in Exon9.

1.5.4 G72/G30

Der Genkomplex G72/G30 ist auf Chromosom 13q34 lokalisiert. Er ist sowohl mit der Schizophrenie als auch mit der Bipolaren Störung assoziiert. Bei diesen beiden Erkrankungen sind psychotische Symptome zu finden, die sich teilweise überlappen (Shi et al. 2008).

In einer 65kb langen Region wurden die beiden Gene, die sich auf den direkt gegenüberliegenden komplementären DNA-Strängen befinden und in entgegengesetzte Richtung transkribiert werden, entdeckt. G72 hat eine Länge von ~29kb. Das gegenüberliegende Gen G30 ist größer und hat eine Länge von ~47kb (Abou Jamra et al. 2006).

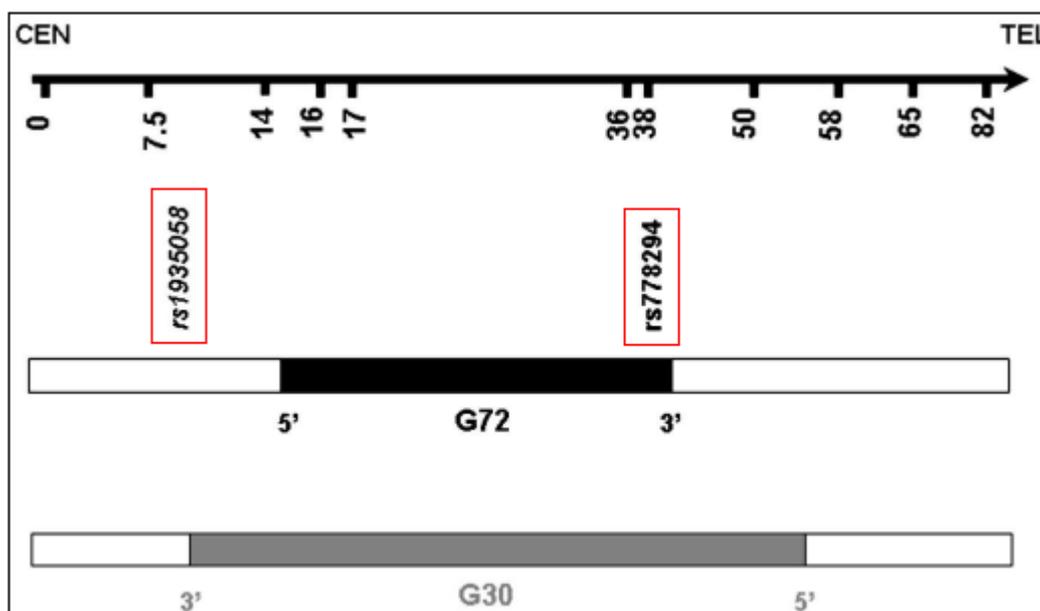


Abbildung 1.5.4 mod. nach Korostishevsky et al. 2004, Seite 172: Darstellung des SNP rs1935058 und rs778294 der Genregion G72. Das Gen G72 ist in Schwarz, das Gen G30 ist in Grau abgebildet. Die Skala beschreibt die Entfernung (in kb) zwischen den SNPs. CEN= Centromer; TEL= Telomer

Aufgrund der Überlappung dieser Gene, der Assoziation des G72 sowohl mit der Schizophrenie als auch mit der Bipolaren Störung und der Ähnlichkeit der psychiatrischen Symptome beider Erkrankungen, kann möglicherweise zwischen der Schizophrenie und der Bipolaren Psychose keine klare Grenze, wie in der ICD-10-Klassifikation beschrieben, gezogen werden (Abou Jamra et al. 2006).

Es wurden bereits einige Risiko-Polymorphismen in der Region des G72/G30-Komplexes aufgedeckt. Unter diesen SNPs befindet sich die Variante M19/rs778294, welche ursprünglich von Chumakov et al. beschrieben wurde. Dieser Polymorphismus ist sowohl mit der Schizophrenie als auch mit der Bipolaren Störung assoziiert. Die Variante rs1935058 spielt ebenso bei beiden psychiatrischen Erkrankungen eine Rolle (Shi et al. 2008). Anhand der Analyse von Shi et al. wurde in dieser Arbeit die Zuordnung der Risikovarianten vorgenommen.

G72 ist auch bekannt als DAOA. Dieses Gen kodiert für das Protein pLG72, das 153 Aminosäuren beinhaltet und ein ORF(open reading frame) darstellt. Dieses Protein interagiert mit dem Gen auf Chromosom 12q24, welches das Enzym DAAO transkribiert. DAAO ist ein Agonist an der Glycin-Bindestelle des NMDA-Rezeptors und wird im menschlichen Gehirn exprimiert. Es oxidiert und aktiviert D-Serine, welche in oxidiert Form wiederum den Glutamat-Rezeptor vom Typ NMDA, der sich in den Synapsen befindet, allosterisch aktiviert. Eine verminderte Konzentration an D-Serinen wurde bereits in schizophrenen Gehirnen gemessen (Chumakov et al. 2002, Hashimoto K et al. 2003). DAAO ist in den glutamatergen Signalweg involviert und stellt für sich selbst einen ätiologischen Faktor für affektive Störungen und psychotische Symptome dar. G72 fungiert mit DAAO als Regulator des glutamatergen NMDA-Rezeptors. Variationen dieses Gens können die vom Rezeptor abhängige Neurotransmission verändern und stellen gemäß der Glutamathypothese der Schizophrenie einen ätiologischen Faktor für diese Erkrankung dar (Abou Jamra et al. 2006).

Eine Metaanalyse belegt die Assoziation der Gene G72/G30 sowohl mit der Schizophrenie als auch mit der bipolaren affektiven Erkrankung, ebenso eine Studie von Schumacher et al. (Schumacher et al. 2004, Detera-Wadleigh und McMahon 2006). Die Kombination beider Gene zusammen erhöht das Erkrankungsrisiko stärker als jeweils das einzelne Gen. Es ist somit denkbar, dass beide Gene miteinander interagieren und einen synergistischen Effekt aufweisen. Über einen

gemeinsamen pathologischen Weg könnte hierbei die Schizophrenie ausgelöst werden (Chumakov et al. 2002).

Genetische Variationen des G72 bei Patienten mit Bipolarer Störung wiesen eine Reduktion der grauen Substanz der Amygdala und des Temporallappens auf (Zuliani et al. 2009). Eine vermehrte Transkription des Risikogens G72 wurde in der Region des DLPFC in postmortalen Gehirnen von Patienten mit einer schizophrenen Psychose im Rahmen einer Fall-Kontroll-Studie gefunden (Korostishevsky et al. 2004).

Funktionelle Veränderungen, die mit SNPs des G72 assoziiert sind, äußern sich in affektiven und kognitiven Veränderungen (Schulze et al. 2005, Goldberg et al. 2006).

Die Funktion des G30 ist noch nicht bekannt. In postmortalen Gehirnen wurde eine Expression dieses Gens in der Region des DLPFC gefunden, wobei G30 eine signifikante Korrelation mit G72 aufweist. Es ist anhand dieses Befundes möglich, dass G30 an der Regulation der G72-Expression beteiligt ist und über diesen Weg die glutamaterge Neurotransmission beeinflussen kann (Chumakov et al. 2002, Korostishevsky et al. 2004).

1.6 Imaging Genetics

Imaging Genetics ist eine zentrale Art der Untersuchung neurobiologischer Ursachen psychiatrischer Störungen. Es stellt eine innovative Forschungsstrategie dar, die ein besseres Verständnis des Einflusses komplexer Variationen psychiatrischer Risikogene und deren Genprodukte auf biologische Mechanismen und neuronale Regelkreise ermöglicht. Zudem liefert es deutliche Erkenntnisse der Zusammenhänge dieser Einflüsse auf verändertes menschliches Verhalten bis hin zu einer manifesten psychiatrischen Erkrankung.

Imaging Genetics ermöglicht die Darstellung von Geneffekten auf ZNS-Ebene mittels verschiedener neuroanatomischer und funktioneller Neuroimaging-Methoden wie MRI, fMRI(functional magnetic resonance imaging), PET(Positronenemissionstomographie), SPECT(Single-Photon-Emissionscomputertomographie) und EEG. Die multimodale Bildgebung erlaubt eine Analyse genetischer Einflüsse auf die Struktur, Funktion und Pathologie des Gehirns. Lokale Veränderungen der Hirnvolumina können anschließend mit der Technik der VBM analysiert werden.

Die Strategie des Imaging Genetics bedient sich im Gegensatz zu dem traditionellen „Top-down“-Ansatz eines „Bottom-up“-Forschungsansatzes, der eine Erklärung ausgehend vom Risikogen über die Veränderung der Gehirnzelle und des Hirnsystems bis zum beobachtbaren Verhalten des Patienten liefert (Kempf und Meyer-Lindenberg 2006, Pezawas et al. 2007).

Um genetische Effekte mit Neuroimaging-Methoden studieren zu können, wurden drei Prinzipien des Imaging Genetics formuliert:

Zu allererst stellt die Basis dieser Analysen die Suche nach bzw. die Auswahl von Kandidatengenen dar, die einen Effekt auf die Pathophysiologie der psychiatrischen Erkrankung aufweisen und einen Einfluss auf bestimmte Gehirnregionen und zelluläre Verschaltungen dieser Regionen haben. Durch Kopplungs- und Assoziationsstudien konnten solche Risikogene identifiziert werden. SNPs dieser Gene können die Struktur und Funktion bestimmter neuroanatomischer Systeme beeinflussen. Das zweite Prinzip ist das Filtern nicht-genetischer Faktoren. Aus diesem Grund werden Störfaktoren wie Alter oder Geschlecht innerhalb genetischer Gruppen entsprechend angeglichen und interpretiert. Auf diese Weise ist ein möglichst reiner genetischer Effekt nachvollziehbar.

Da einzelne analysierte Gene lediglich einen geringen Effekt aufweisen, müssen effiziente Untersuchungsmodelle, die eindeutige und robuste Signale hervorbringen, selektiert und die Ergebnisse auf ihre Sensitivität und Validität überprüft werden (Hariri und Weinberger 2003).

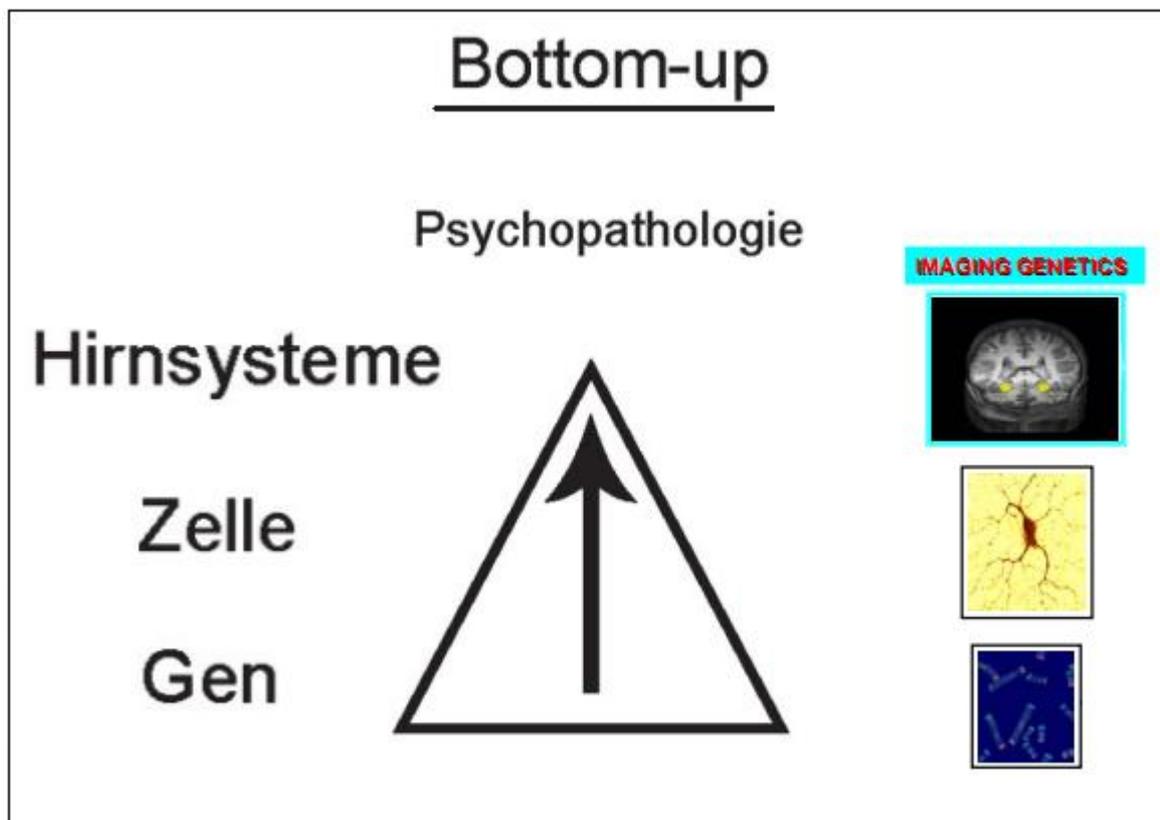


Abbildung 1.6 mod. nach Hariri et al. 2006, Seite 891, und Pezawas et al. 2007, Seite 37: Der „Bottom-up“- Forschungsansatz des Imaging Genetics

1.7 Voxel-basierte Morphometrie

Die VBM wurde 1995 von John Ashburner und Karl Friston eingeführt (Ashburner und Friston 2000). Diese Methode, die neben der DBM(Deformations-basierte Morphometrie) und TBM(Tensor-basierte Morphometrie) eine der drei Techniken der computergestützten Neuroanatomie darstellt, wurde anschließend von Good et al. zum sogenannten optimierten Protokoll weiterentwickelt. Durch direkten Vergleich einzelner Volumenelemente, sogenannter Voxel, können mit der VBM neuroanatomische Unterschiede dargestellt werden. Es wird hierbei ein voxelweiser Vergleich lokaler Volumina der Hirnsubstanz zwischen zwei Gruppen von MRT-Datensätzen vollzogen (Good et al. 2001).

Die DBM, die globale Unterschiede bezüglich der Gehirnform sichtbar macht, und die TBM, die lokale Differenzen der Gehirnstruktur analysiert, sind zwei weitere Techniken, die es ermöglichen, die Strukturen im menschlichen Gehirn zu studieren. Der Vorteil der VBM besteht darin, dass durch ein simples, automatisiertes Verfahren feine, subtile anatomische Veränderungen der Gehirnsubstanz, sei es graue oder

weiße Substanz oder Cerebralflüssigkeit, zwischen zwei Gruppen von MRT-Datensätzen detektiert werden können. Dadurch, dass diese Methode nicht durch den Untersucher beeinflussbar ist, kann eine objektive und gleichförmige Bemessung struktureller Unterschiede des gesamten Gehirns erfolgen. Die Voraussetzung, um mit VBM einen genauen und feinen Vergleich einzelner Volumenelemente der verschiedenen Datensätze darstellen zu können, ist das Vorhandensein von hochauflösenden mit MRT erzeugten Bildern in einem einheitlichen stereotaktischen Raum. Der Prozess, mit dem die Datensätze einzelner Probanden im Rahmen einer Gruppenanalyse vergleichbar gemacht werden, wird Normalisierung genannt. Die korrespondierenden Voxel der zu vergleichenden MRT-Bilder werden dabei räumlich transformiert, so dass ihre Position der Position eines normierten Referenzdatensatzes entspricht (Ashburner und Friston 2000).

In vielen Analysen wurde die VBM bereits eingesetzt und das Potential dieser Methode für zukünftige Studien entdeckt. So wurden Gehirnstrukturen bei Erkrankungen wie z.B. ALS (Amyotrophe Lateralsklerose) (Kassubek et al. 2005), Alzheimer (Chaim et al. 2007), Herpes Simplex Enzephalitis (Gitelman et al. 2001), Morbus Parkinson (Kassubek et al. 2002) und Schizophrenie (Kubicki et al. 2002) verglichen und strukturelle Veränderungen aufgedeckt.

Als Beispiel zeigte sich in der Studie von Kubicki et al. durch einen Vergleich zwischen Betroffenen in der ersten Episode der Schizophrenie und einer Kontrollgruppe ein signifikanter Unterschied in der grauen Substanz des linken Gyrus temporalis superior posterior. Dieser Befund stimmt mit den Ergebnissen einer vorher durchgeführten ROI(region of interest)-Studie, eine durch MRI gestützte Analyse anatomisch definierter Regionen des Gehirns, überein. Ein weiterer Vergleich desselben Patientenkollektivs mithilfe von Voxel-Clustern zeigte bilateral Gruppenunterschiede der grauen Substanz des anterioren Gyrus cinguli sowie Unterschiede unilateral im Parietallappen (Kubicki et al. 2002).

In der Studie von Kubicki et al. wurde somit neben den anatomischen Befunden die Potenz der VBM zur Beurteilung von Variationen der grauen Substanz als auch die Wichtigkeit der traditionellen ROI-Analyse, die als Goldstandard der strukturellen MRT dient, hervorgehoben.

1.8 Fragestellung

Die Annahme einer starken genetischen Komponente in der Ätiologie der Schizophrenie und anderer psychiatrischer Erkrankungen wurde erstmals von Emil Kraepelin gestellt und gilt heute als gesichert. Multiple Kandidatengene, die ein Risiko für die Entstehung dieser Erkrankungen darstellen, wurden bereits in mehreren Analysen aufgedeckt. Die Entstehung psychiatrischer Erkrankungen ist jedoch noch nicht geklärt, da neben der komplexen Genetik weitere Faktoren sowie eine Varianz und Interaktion multipler Faktoren vorliegen. Eine schwierige Aufgabe ist es, für den heterogenen Phänotyp der Schizophrenie die primäre Ursache zu finden.

Um sich der Frage der Entstehung komplexer genetischer Erkrankungen zu nähern, bedient man sich der Analyse von Endophänotypen, die auf dem Weg von der Ursache zum Phänotyp einen einfacher zu analysierenden Zwischenschritt darstellen. Hierbei werden bei betroffenen Personen z.B. strukturelle Volumenveränderungen bestimmter Hirnregionen untersucht und eine Assoziation mit genetischen Faktoren hergestellt. Moderne bildgebende Untersuchungsmethoden ermöglichen die Analyse dieser Veränderungen auf der Basis genetischer Faktoren. Hierfür steht die Definition Imaging Genetics.

Zu den schizophrenierelevanten Dispositionsgenen zählen die Gene des DTNBP-1, NRG-1, DISC-1 und G72. Multiple Kopplungs- und Assoziationsstudien ergaben einen starken Hinweis auf eine ätiologische Beteiligung. Verschiedene Polymorphismen bzw. Allelvarianten dieser Gene wurden bereits analysiert.

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist es, Zusammenhänge zwischen bedeutsamen Polymorphismen psychiatrischer Risikogene und strukturellen Volumenveränderungen der grauen Hirnsubstanz zu finden. Dabei werden Risikovarianten dieser Polymorphismen gegenübergestellt und miteinander verglichen. Eine Anzahl betroffener sowie gesunder Probanden dient hierbei innerhalb einer Gruppe deutscher Probanden als Stichprobe.

Das Ergebnis dieser Untersuchung ermöglicht einen weiteren Schritt auf dem Weg zum Verständnis der Entwicklung einer Erkrankung mit komplexer genetischer Ätiologie, wie es bei der Schizophrenie der Fall ist. Die Hoffnung dieser Ursachenforschung liegt schließlich darin, einen genaueren Vorhersagewert und bessere Therapiemöglichkeiten für psychiatrische Erkrankungen zu entwickeln.

2 Material und Methoden

2.1 Datenerhebung

2.1.1 Studienteilnehmer

Für die vorliegende Studie konnten Patientinnen und Patienten aus der Abteilung Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums Saarland in dem Zeitraum von 2003 bis 2007 gewonnen werden. Aus Gründen der Lesbarkeit wird im Folgenden die Bezeichnung Patienten zusammenfassend für Patientinnen und Patienten verwendet. Es wurden Patienten mit Schizophrenie, Bipolarer Störung, Zwangsstörung sowie eine gesunde Kontrollgruppe untersucht. Die Diagnosen wurden anhand der Anamnesekriterien der DSM-IV gestellt.

Die gesunden Kontrollen litten zum Zeitpunkt der Studie und auch vorher weder an psychiatrischen, noch neurologischen oder anderen Erkrankungen. Ebenfalls war in Hinblick auf psychiatrische Erkrankungen die Familienanamnese bei diesem Kollektiv negativ. Durch Anzeigen einer lokalen Zeitung wurden die gesunden Probanden für die Untersuchung herangezogen.

Über die Zielsetzung der Studie und die anonymisierte Verwendung der gewonnenen Daten wurden alle Studienteilnehmer aufgeklärt. Die Teilnahme erfolgte freiwillig und es wurde von jedem Probanden eine schriftliche Einverständniserklärung eingeholt. Da im Rahmen der Studie eine kernspintomographische Untersuchung des Kopfes durchgeführt werden sollte, wurde auch hierfür zuvor eine schriftliche Einwilligung von allen Patienten und gesunden Probanden eingeholt. Das Forschungsprojekt wurde von der örtlichen Ethikkommission genehmigt.

Bei den Probanden waren folgende Komorbiditäten festzustellen: 20 der insgesamt 44 schizophrenen Patienten wiesen einen Substanzmissbrauch auf, 15 schizophrene Probanden einen Alkoholmissbrauch. Einen Drogenmissbrauch zeigte nur 1 Patient mit Bipolarer Störung, ebenfalls zeigte hier jeweils nur 1 Patient einen Alkoholmissbrauch sowie eine Panikstörung. Bei 35 bipolaren Probanden ließen sich keine Komorbiditäten nachweisen. Keine dieser Komorbiditäten war ein Kriterium für den Ausschluss von Patienten für diese Studie.

Als Kontrollgruppe dienten gesunde Probanden, bei denen die Daten ebenfalls durch eine kernspintomographische Untersuchung erhoben wurden. Hierfür wurden ebenfalls insgesamt 44 gesunde Personen akquiriert.

2.1.2 Epidemiologische Daten

Für diese Studie wurden insgesamt 161 Probanden untersucht, davon 83 männliche und 78 weibliche Probanden. Darunter befinden sich 44 Personen mit Schizophrenie, 42 Patienten mit Bipolarer Störung und 31 Probanden mit einer Zwangsstörung sowie 44 gesunde Kontrollen.

Bei den schizophrenen Patienten überwiegt der Anteil der männlichen Patienten mit einer Anzahl von 30 gegenüber dem Anteil der weiblichen Patienten mit einer Anzahl von 14. In der Gruppe der Patienten mit Bipolarer Störung sind jeweils 21 männliche und weibliche Personen untersucht worden. Bei den Patienten mit einer Zwangsstörung überwiegt der Anteil der Frauen mit einer Anzahl von 18 gegenüber 13 Männern. Des Weiteren nahmen 44 gesunde Personen, davon 19 Männer und 25 Frauen an der Studie teil.

Das Alter betrug im Mittel zum Zeitpunkt der Bildgebung bei den schizophrenen Patienten 28,55, bei den Probanden mit Bipolarer Störung 43,34 und bei den Personen mit Zwangsstörung 37,04 Jahre. Die gesunden Kontrollen waren im Durchschnitt 41,24 Jahre alt. Neben den 3 psychiatrischen Diagnosen und der Kontrollgruppe wurden das Alter und das Geschlecht als Kovariate für die statistische Untersuchung mit SPM5(Statistical Parametric Mapping 5) herangezogen.

	Schizophrenie	Bipolare Störung	Zwangsstörung	Kontrollen
Fallzahl:	44	42	31	44
Alter: mi:	28,55	43,34	37,04	41,24
sd:	7,42	12,24	8,75	12,62
Geschlecht: m:	30	21	13	19
w:	14	21	18	25

Tabelle 2.1.2: Überblick über die Probanden bezüglich der Alters- und Geschlechtsverteilung, mi = Mittelwert, sd = Standardabweichung, m = männlich, w = weiblich

2.1.3 DNA-Gewinnung und Genotypisierung

Zur Genotypisierung von DTNBP-1, NRG-1, DISC-1 und G72 wurde genomische DNA aus EDTA-(Ethyldiamin-tetraacetat)Blut durch standardisierte Verfahren extrahiert.

Für die sich anschließende PCR wurden zur Vervielfältigung der spezifischen DNA-Segmente die für DTNBP-1, NRG-1, DISC-1 und G72 spezifischen Primer genutzt.

Genotypisierung der Polymorphismen des DTNBP-1-Gens:

Für die PCR des SNP rs2619522 des Kandidatengens DTNBP-1 wurde der Primer 5'- TGGGCCAGTGAAGTGAAAAT- 3' (vorwärts) und

5'- TTGCAGCAAACAGTACTCTCC -3' (rückwärts),

und für den SNP rs1018381 der Primer

5'- TGATTGAGGCTTTGGCTTTT -3' (vorwärts) und

5'- CCATGAGCATACCACAGCAC -3' (rückwärts) verwendet.

Für den Ablauf der PCR wurde eine Mixtur aus 50 µl hergestellt, die 100 ng der genomischen DNA, 200 µM jedes dNTPs, 10 pmol jedes Primers, 0,5 Einheiten der Taq-Polymerase sowie einen Puffer bestehend aus KCl 50 mM, Tris-HCl 10 mM, Tween 20 0.025 %, BSA 0.025 mg/ml und 2.0 mM MgCl₂ beinhaltet. Die PCR lief initial mit einer Temperatur von 94 °C (5 min) ab, gefolgt von 35 Zyklen bestehend aus dem Prozess der Denaturierung (94°C, 30 s), der Primerhybridisierung/ Annealing (55,1 °C, 30 s), und einem Schritt der Elongation/ Extension (72 °C, 30 s). Eine weitere Periode der Elongation von 7 min bei 72 °C folgte dem letzten Zyklus. Abgeschlossen wurde die Reaktion durch einen ABI GeneAmp®9700 Cycler.

Die Produkte der PCR-Reaktion des SNP rs2619522 wurden bei 55°C unter Benutzung von BseGI (FERMENTAS) sowie für den SNP rs1018381 bei 37°C unter Benutzung von NlaIII (NEB, Ipswich, MA, U.S.A) digeriert. Die Mazerate wurden danach jeweils auf 2.0 % Agarosegel (ROTI®GAROSE NEE0, Roth, Karlsruhe) separiert und anhand der erhaltenen unterschiedlichen Fragmentlängen genotypisiert.

Genotypisierung des Polymorphismus des NRG-1-Gens:

Um die PCR des SNP rs4733263 durchzuführen, wurde der folgende Primer verwendet:

5´- TGACCATTTAATTCCTACAAGT -3´ (vorwärts) und

5´- TTGTACTACTGGCATTTCAGCAG - 3´ (rückwärts).

Der Ablauf der PCR gleicht dem Protokoll der PCR des DTNBP-1-Gens.

Die PCR-Produkte wurden schließlich bei 65°C unter Benutzung von Trull (MseI) (FERMENTAS) oder bei 37°C mit Hilfe des MseI (NEB, Ipswich, MA, U.S.A.) digeriert und anschließend auf 2.0% Agarosegel (ROTI®GAROSE NEE0, Roth, Karlsruhe) separiert.

Genotypisierung der Polymorphismen des DISC-1-Gens:

Um die PCR des SNP Exon11 (rs821616) Ser607Cys (A/T) durchzuführen, wurden folgende Primer verwendet :

5´- CCAGCACATTTTCATGGTGAC -3´ (vorwärts) und

5´- TCTGTTACCTCCAGCACAG -3´ (rückwärts).

Für die PCR des Exon9 (rs6675281) Leu607Phe (C/T) wurden die Primer

5´- TTTACGGGAGATGGCTTCAC -3´ (vorwärts) und

5´- TCCTGGTGCTCCACTTCTCT -3´ (rückwärts) verwendet.

Der Ablauf der PCR ist für beide SNPs einheitlich und gleicht dem Protokoll der PCR der übrigen Kandidatengene.

Die PCR-Produkte des Exon11 wurden schließlich bei 37°C unter Benutzung von Bse1I (NEB, Ipswich, MA, U.S.A) und die PCR-Produkte des Exon9 mit Hilfe des Xgal (NEB, Ipswich, MA, U.S.A.) digeriert und anschließend jeweils auf 2.0% Agarosegel (ROTI®GAROSE NEE0, Roth, Karlsruhe) separiert.

Genotypisierung der Polymorphismen des G72-Gens:

Für die PCR des SNP rs778294 des Kandidatengens G72 wurde der Primer

5´- TTCTAACCAATGGAACATGG-3´ (vorwärts) und

5´- GGA AGA ATC TGC TTC CAA AC -3´ (rückwärts),

für den SNP rs1935058 der Primer

5'- GTA TCT CCC CCA TAC CAA GC -3' (vorwärts) und

5'- TTT TTG CAG GGA GGG ATA TT - 3' (rückwärts) verwendet.

Der Ablauf der PCR ist für beide SNPs einheitlich und gleicht dem Protokoll der PCR der übrigen Kandidatengene. Der Prozess der Primerhybridisierung hat hier im Unterschied zu den oben genannten Polymorphismen bei 52 °C stattgefunden.

Die Produkte der PCR-Reaktion wurden bei 37°C digeriert unter Benutzung von MspI (Fermentas, St. Leon Roth) für den SNP rs778294 sowie MnlI (Fermentas, St. Leon Roth) für den SNP rs1935058. Die Mazerate wurden danach auf 2.0 % Agarosegel (ROTI®GAROSE NEEQ, Roth, Karlsruhe) separiert und anhand der erhaltenen unterschiedlichen Fragmentlängen genotypisiert.

2.1.4 Magnetresonanztomographie- Bilderstellung

Die der VBM zugrunde liegenden MRT-Bilder wurden in der neuroradiologischen Abteilung des Universitätsklinikums Saarland akquiriert. Die MRT-Bildgebung wurde an einem 1,5 Tesla Ganzkörper-MRT-System (MAGNETOM, Siemens, Erlangen) durchgeführt. Hierzu wurde eine T1-gewichtete MPRAGE (Magnetization Prepared Rapid Acquisition Gradient Echo)-Sequenz mit einer Voxelgröße von 1 x 1 x 1 mm und 176 Schichten herangezogen. Des Weiteren sind folgende Parameter zu nennen: Echozeit (TE) = 4,42 msec, Repetitionszeit (TR) = 1,9 msec, Inversionszeit (TI) = 700 msec, Impulswinkel (flip angle) = 15°, field of view (FOV) = 265 x 265 mm.

Die Schichten wurden parallel zur Achse der anterior-posterioren Kommissur mit Ursprung an der anterioren Kommissur angeordnet. Die Abbildung des gesamten Großhirns ist auf diese Weise möglich (Scherk et al. 2008).

Die Analyse der MRT-Bilder wurde unter Verwendung von VBM sowie mit Hilfe von MATLAB (Matrix Laboratory) und SPM5 durchgeführt.

2.2 Datenvorverarbeitung und Datenanalyse

2.2.1 Bildverarbeitung und morphometrische Analyse

Die erzeugten MRT-Bilder wurden zunächst auf strukturelle Abnormitäten und technische Artefakte untersucht und gegebenenfalls aus dem Datenpool ausgeschlossen.

Die Technik der VBM beinhaltet mehrere Prozesse, an die sich die statistische Auswertung der Daten anschließt. Das Verfahren beruht auf Algorithmen der Statistical Parametric Mapping Software SPM99 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, ION, London: <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk>).

Der erste Schritt der VBM ist die Segmentation und Extraktion der nativen MRT-Bilder in Bilder mit grauer Substanz (GM) und Bilder mit weißer Substanz (WM). Auf diesen Schritt folgt die Normalisierung aller Bilder in einen gemeinsamen stereotaktischen Raum, dann das Extrahieren der grauen/weißen Substanz aus den normalisierten Bildern, gefolgt von einer Modulation. Der letzte Prozess ist das Smoothing (Glättung). Nach diesen Schritten erfolgt die statistische Analyse, in der die Daten bzw. die graue/weiße Substanz Voxel für Voxel verglichen und Unterschiede zwischen zwei Gruppen festgestellt werden können. Das Ergebnis dieser Methode ist eine statistische, parametrische Darstellung, mit der Regionen signifikanter Veränderungen von Konzentration oder Volumen der Hirnsubstanzen erfasst werden können.

Um alle MRT-Bilder in denselben stereotaktischen Raum zu transferieren, ist es notwendig, jedes einzelne Bild mit einer für alle Bilder gemeinsamen T1-gewichteten Matrize, auch Template genannt, zu vergleichen. Dieses Template wurde innerhalb des optimierten VBM-Protokolls nach Good et al. aus dem Mittelwert aller hierfür akquirierten MRT-Bilder von Patienten und Probanden erstellt (Good et al. 2001). Sowohl für GM als auch für WM und Liquor (cerebrospinal fluid, CSF) liegen Templates vor. Das Ziel der Normalisierung ist eine Minimierung der Summe der räumlichen kortikalen Differenzen zwischen den einzelnen MRT-Bildern, so dass ausschließlich die regionalen Unterschiede in der Konzentration der entsprechenden Hirnsubstanz aller Patienten mit VBM erfasst werden können. Die Normalisierung korrigiert dabei nicht lokale, exakte und feinere Unterschiede, sondern lediglich die globale Abweichung zum Standardgehirn, der Matrize (Ashburner und Friston 2000).

Der räumlichen Normalisierung der Bilder folgt daraufhin die Segmentierung. Mit Hilfe von für diesen Prozess erstellten Algorithmen (Gaussian Mixture Model) werden die MRT-Bilder in GM, WM, CSF und nicht-CSF eingeteilt. Klassifiziert werden die Gewebe hierbei durch die unterschiedliche Intensität der Voxel zwischen den Substanzen.

Nach dem optimierten Protokoll von Good et al. schließt sich eine zweite Extraktion an. Dieser automatisierte Korrekturschritt wird auch Deskalpierung genannt. Hierbei

werden Voxel von extrazerebralen Strukturen wie Kopfhaut, Schädelkalotte und duralem venösen Sinus, die Störfaktoren für die statistische Untersuchung darstellen, aus den MRT-Bildern entfernt.

Eine nicht-lineare räumliche Normalisierung hat zur Folge, dass Volumina bestimmter Hirnregionen vergrößert, andere Regionen wiederum verkleinert zur Darstellung kommen. Aus diesem Grund schließt sich eine Modulation zur Korrektur dieser Volumenschwankungen als nächster Schritt an. Es soll hiermit das regionale Volumen eines Voxels erhalten werden. Die Modulation beinhaltet die Multiplikation von Voxelwerten der segmentierten MRT-Bilder mit den entsprechenden relativen Voxel-Volumen, den Jacobian Determinanten. Diese Determinanten wurden aus dem Schritt der räumlichen Normalisierung berechnet. Nur mit modulierten Daten ist es schließlich möglich, regionale Differenzen von Volumina darzustellen. Nicht-modulierte Daten können zur Untersuchung von Differenzen der Konzentration herangezogen werden (Good et al. 2001).

In der Standardmethode der VBM wird jedes normalisierte, segmentierte und modulierte MRT-Bild mit 12mm FWHM(full width at half maximum) geglättet. FWHM ist der Parameter der Glättung, dessen Radius in mm angegeben und Kernel genannt wird.

In der vorliegenden Arbeit werden die Daten ebenfalls mit 12mm Gaussian Kernel geglättet. Im Fokus steht hierbei die GM. Bei dem Prozess der Glättung erhält schließlich jedes Voxel des MRT-Bildes die durchschnittliche Konzentration an GM, die es umgibt. Die Größe der betrachteten Region um das Voxel herum wird durch den Glättungsfaktor in Kernel definiert. Durch diesen Prozess wird ein Vergleich der VBM-Analyse mit dem ROI ermöglicht. Jedes Voxel repräsentiert die lokale Konzentration des Gewebes. Es enthält nach der Glättung das Integral an GM gemessen an der Region um das entsprechende Voxel herum. Das Ergebnis ist eine exaktere Abbildung. Es kann so der ungenaue Charakter der Normalisierung ausgeglichen werden. Erst durch die Glättung wird somit ein statistischer Vergleich zweier Voxel miteinander möglich (Ashburner und Friston 2000).

Die nachfolgende statistische Analyse mit SPM beschreibt Gruppenvergleiche und Korrelationen mit verschiedenen Kovariaten, wobei ein allgemeines lineares Modell(GLM, general linear model) angewendet wurde.

2.2.2 Statistische Auswertung

Die normalisierten, geglätteten und segmentierten Bilder wurden im weiteren Verlauf mit SPM5 unter Verwendung von GLM analysiert. Dieses Modell ist ein flexibles System, welches verschiedene Tests erlaubt. Es ermöglicht sowohl die Durchführung von Gruppenvergleichen als auch eine Analyse unter verschiedenen Kovariaten (ANCOVA) (Friston et al. 1995).

Als Kovariaten wurden das Alter und das Geschlecht sowie die verschiedenen psychiatrischen Diagnosen und die Kontrollgruppe herangezogen.

Das Ergebnis der Analyse mit SPM5 ist eine dreidimensionale Übersichtsskizze des Gehirns, in der die Bereiche markiert sind, in denen sich die Volumina der grauen Substanz bei einem Gruppenvergleich signifikant unterscheiden. Diese Regionen werden des Weiteren mit Hilfe der Koordinaten XYZ im dreidimensionalen Raum beschrieben, was eine exakte anatomische Lokalisierung dieser Regionen anhand des Talairach-Atlas ermöglicht. Ebenso kann zur genauen anatomischen Bestimmung der Regionen mit signifikanten morphologischen Unterschieden das Standardgehirn des Montreal Neurological Institute (MNI) herangezogen werden. Dieses Verfahren hat zunehmend die Auswertung mit Hilfe des Talairach Atlas abgelöst.

Untersucht wurden in der vorliegenden Studie volumetrische Veränderungen der GM des Gehirns.

Gruppeneinteilung

Zur Untersuchung der verschiedenen Risikogene bzw. Polymorphismen wurden die Teilnehmer aller vier Diagnosegruppen einschließlich der Kontrollgruppe in der jeweiligen Vergleichsgruppe zusammengefasst. Verglichen wurden die Probanden der risikoreichen Allelvariante gegen die Probanden der Allelvariante mit der Annahme eines verminderten bis nicht vorhandenen Erkrankungsrisikos.

DTNBP-1 rs2619522: Für diesen Polymorphismus wurden sowohl homozygote (G/G) als auch heterozygote (G/T) Träger der Base Guanin zusammengefasst und gegen homozygote Träger des Risikoallels mit der Base Thymin (T/T) verglichen. Die Teilnehmerzahl der G-Träger beträgt 42 Probanden, die Gruppengröße der homozygoten T-Träger 71 Probanden. Für die Untersuchung dieses SNP wurden insgesamt 113 Teilnehmer herangezogen.

DTNBP-1 rs1018381: Hier wurden heterozygote Träger (C/T) mit einer Gruppengröße von 14 Teilnehmern gegen homozygote Träger des Risikoallels Cytosin (C/C) mit einer Teilnehmeranzahl von 98 Probanden verglichen. Es wurden insgesamt 112 Teilnehmer untersucht.

NRG-1 rs4733263: Die Studienteilnehmer, die innerhalb dieses SNP homozygote Träger des Adenins sind (A/A) und insgesamt 38 Teilnehmer zählen, wurden gegen die Gruppe der homozygoten und heterozygoten Träger der Base Guanin (G/G+G/A) mit einer Anzahl von 73 Probanden verglichen. Insgesamt 112 Teilnehmer wurden für die Studie dieses SNP herangezogen.

DISC-1 rs821616(Exon11): Die Gruppeneinteilung des SNP Ser(A)704Cys(T) wurde folgendermaßen vorgenommen: Mit einer Teilnehmeranzahl von 50 Probanden wurde die Gruppe der homozygoten und heterozygoten Träger des Nukleotids mit der Base Thymin (T/T+A/T) bzw. der resultierenden Aminosäure Cystein (Cys/Cys+Ser/Cys) gegen die Gruppe der homozygoten Träger des Adenins (A/A) bzw. der resultierenden Aminosäure Serin (Ser/Ser) mit einer Gruppengröße von 63 Trägern verglichen. 113 Probanden nahmen insgesamt an der Untersuchung dieses SNP teil.

DISC-1 rs6675281(Exon9): Die Gruppeneinteilung des SNP Leu(C)607Phe(T) wurde folgendermaßen vorgenommen: Mit einer Teilnehmeranzahl von 24 Probanden wurde die Gruppe der homozygoten und heterozygoten Träger des Nukleotids mit der Base Thymin (T/T+C/T) bzw. der resultierenden Aminosäure Phenylalanin (Phe/Phe+Leu/Phe) gegen die Gruppe der homozygoten Träger des Cytosins (C/C) bzw. der resultierenden Aminosäure Leucin (Leu/Leu) mit einer Gruppengröße von 90 verglichen. Die Anzahl der Teilnehmer betrug insgesamt 114 Probanden.

G72 rs1935058: Zur Untersuchung dieses SNP wurden heterozygote Träger (T/T) mit einer Gruppengröße von 30 Teilnehmern gegen homozygote und heterozygote Träger (C/C+C/T) mit einer Teilnehmeranzahl von 83 Probanden verglichen. Es wurden insgesamt 113 Teilnehmer untersucht.

G72 rs778294: Hier wurden homozygote und heterozygote Träger (T/T+C/T) mit einer Gruppengröße von 54 Teilnehmern gegen homozygote Träger des Allels Cytosin (C/C) mit einer Teilnehmeranzahl von 59 Probanden verglichen. Insgesamt wurden hierbei 113 Teilnehmer untersucht.

Gen	Polymorphismus	Allel	Teilnehmer	insgesamt
DTNBP1	rs2619522	G/G+G/T T/T	42 71	113
	rs1018381	C/T C/C	14 98	112
NRG1	rs4733263	A/A G/G+G/A	38 73	112
DISC1	Exon11	Ser/Cys+Cys/Cys Ser/Ser	50 63	113
	Exon9	Phe/Leu+Phe/Phe Leu/Leu	24 90	114
G72	rs1935058	T/T C/C+C/T	30 83	113
	rs778294	C/T+T/T	54	113
		C/C	59	

Tabelle 2.2.2: Gruppeneinteilung und Gruppengröße

Für die statistische Untersuchung wurde das Programm SPM5 eingesetzt, wodurch ein Gruppenvergleich unter Berücksichtigung von Kovariaten vorgenommen werden konnte. Als Kovariaten wurden jeweils das Alter und das Geschlecht sowie die Diagnosen Schizophrenie, Bipolare Störung, Zwangsstörung und gesunde Kontrollen eingesetzt.

Die MRT-Bilder für diese Auswertung wurden zuvor mit einem Gaussian Kernel von 12 mm geglättet.

Signifikant sind in dieser Analyse die Ergebnisse, die unkorrigiert eine statistische Schwelle von $p < 0,001$ bei einer Voxelzahl von 50 besitzen. Zusätzlich sind solche Effekte als signifikant anzusehen, die bei einer Voxelzahl von 50 zwar nur eine statistische Schwelle von $0,001 < p < 0,005$ zeigen, deren regionale Variationen aber durch a-priori-Hypothesen früherer Studien bekräftigt werden. Diese Effekte sind in den Ergebnistabellen mit * gekennzeichnet.

Zur visuellen Darstellung der Effekte wurden Abbildungen mit Hervorhebung der regionalen Variationen bei einer statistischen Schwelle von $p = 0,005$ und einer Voxelzahl von 50 eingefügt.

3 Ergebnisse

3.1 Dysbindin-1-Gen

Effekte des SNP rs2619522 im Dysbindin-1-Gen

Untersucht wurde der SNP rs2619522 des Dysbindin-1-Gen, wobei die Probanden, die in diesem Polymorphismus das Nukleotid Guanin tragen, mit den Genträgern verglichen wurden, die für Thymin an diesem Allel homozygot sind.

Es zeigen sich strukturelle Variationen der grauen Substanz in den Bereichen frontaler Kortex, temporaler Kortex, okzipitaler Kortex, cingulärer Kortex, linker Hippokampus und Nucleus caudatus (Tabelle 3.1.1 / Abb. 3.1.1 und 3.1.2).

DTNBP-1 rs2619522		
G/G + G/T > T/T		
Anatomische Region	MNI-Koordinaten	Statistischer Effekt (T-Wert)
Gyrus postcentralis rechts	28/-40/57	4,25
Gyrus postcentralis links	-54/-19/27	3,43
Sulcus praecentralis inferior rechts	50/5/22	4,00
Gyrus frontalis medius rechts	36/45/15	4,00
Gyrus frontalis medius links	-29/23/60	3,83
Gyrus occipitalis inferior links	-16/-105/-1	3,82
Gyrus occipitalis medius rechts	58/-68/20	3,60
Gyrus occipitalis superior links	-17/-102/15	3,50
Gyrus cinguli posterior rechts	5/-40/53	3,49
Gyrus temporalis medius rechts	67/-4/-14	3,26*

Hippokampus links	-13/-13/-16	3,18*
Nucleus caudatus links	-5/17/5	2,86*

Tabelle 3.1.1: Effekte des SNP rs2619522 im Dysbindin-1-Gen, Kontrast G/G + G/T > T/T

$p < 0,001$ / 50 Voxel; unkorrigiert

* $p < 0,005$ / 50 Voxel; unkorrigiert

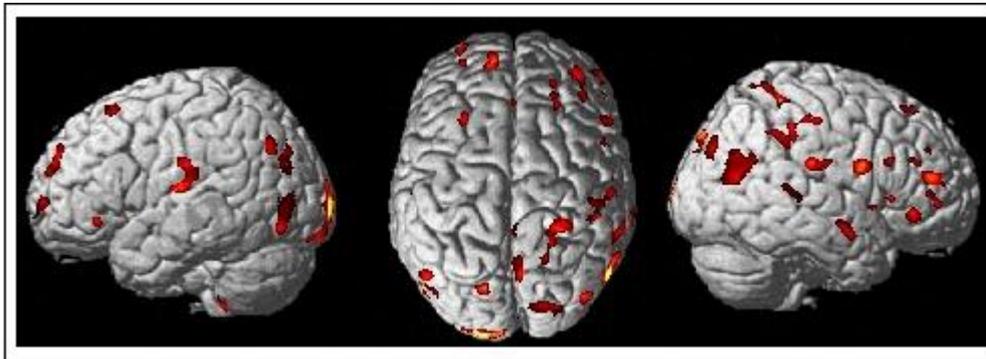


Abbildung 3.1.1: Strukturelle Variationen regionaler Volumina der grauen Substanz in Abhängigkeit des Dysbindin rs2619522 auf Kortexebene, Kontrast G-Träger versus T-Homozygote

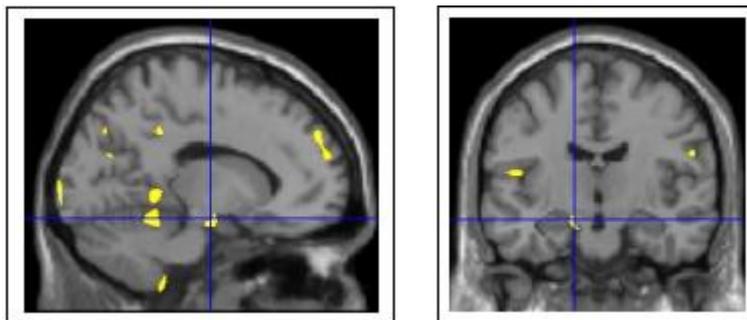


Abbildung 3.1.2: Strukturelle Variationen regionaler Volumina der grauen Substanz in Abhängigkeit des Dysbindin rs2619522, Median- und Frontalschnitt, dargestellt ist der linke Hippokampus u.a., Kontrast G-Träger versus T-Homozygote

Der umgekehrte Kontrast weist eine Volumenvariation der grauen Substanz in Gebieten des frontalen und temporalen Kortex auf (Tabelle 3.1.2).

DTNBP-1 rs2619522		
T/T > G/G + G/T		
Anatomische Region	MNI-Koordinaten	Statistischer Effekt (T-Wert)
Sulcus praecentralis inferior links	-37/6/24	3,69
Sulcus paracentralis rechts	10/-21/60	3,45
Gyrus temporalis inferior links	-49/-31/-26	3,41

Tabelle 3.1.2: Effekte des SNP rs2619522 im Dysbindin-1-Gen, Kontrast T/T > G/G + G/T

p < 0,001 / 50 Voxel; unkorrigiert

*p < 0,005 / 50 Voxel; unkorrigiert

Effekte des SNP rs1018381 im Dysbindin-1-Gen

Verglichen wurden Probanden, die heterozygot für das Nukleotid Thymin sind, mit homozygoten Cytosin-Trägern in dem SNP rs1018381 des Dysbindin-1-Gens.

Gezeigt hat sich hierbei eine Variation der grauen Hirnsubstanz in den Regionen des Gyrus temporalis transversus links (Heschl-Querwindung), des temporalen Kortex, des frontalen Kortex, des Thalamus bilateral und des linken Hippokampus (Tabelle 3.1.3 / Abb. 3.1.3 und 3.1.4).

DTNBP-1 rs1018381		
C/T > C/C		
Anatomische Region	MNI-Koordinaten	Statistischer Effekt (T-Wert)
Gyrus temporalis transversus links	-42/-24/3	3,92
Gyrus temporalis superior links	-57/-17/3	3,61
Sulcus temporalis superior rechts	53/-22/2	3,53
Sulcus frontomarginalis rechts	35/53/-6	3,89
Gyrus frontalis inferior rechts	50/13/22	3,81

Gyrus frontalis inferior links	-41/15/23	3,52
Sulcus frontalis superior links	-23/41/28	3,67
Sulcus frontalis superior rechts	25/42/30	3,37*
Sulcus frontalis medius links	-32/52/9	3,50
Thalamus rechts	3/-25/13	3,70
Thalamus links	-8/-32/1	3,52
Hippokampus links	- 11/-11/-20	3,01*

Tabelle 3.1.3: Effekte des SNP rs1018381 im Dysbindin-1-Gen, Kontrast C/T > C/C

$p < 0,001$ / 50 Voxel; unkorrigiert

* $p < 0,005$ / 50 Voxel; unkorrigiert

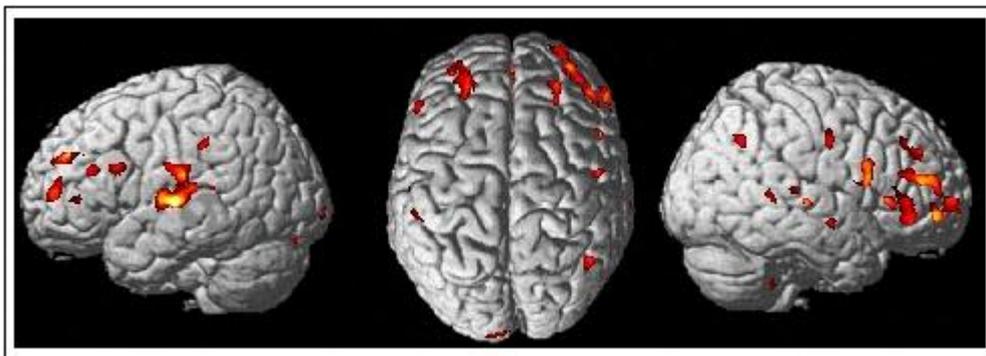


Abbildung 3.1.3: Strukturelle Variationen regionaler Volumina der grauen Substanz in Abhängigkeit des Dysbindin rs1018381 auf Kortexebene, Kontrast T-Träger versus C-Homozygote

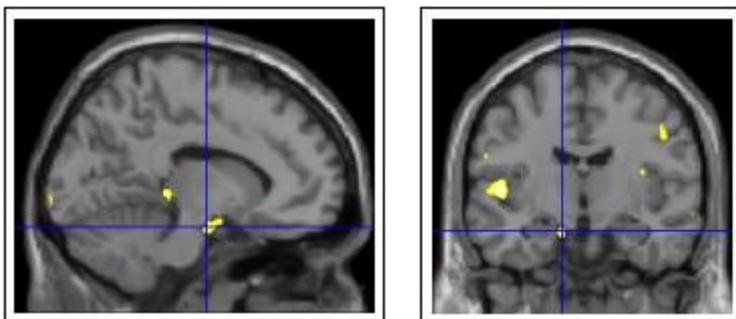


Abbildung 3.1.4: Strukturelle Variationen regionaler Volumina der grauen Substanz in Abhängigkeit des Dysbindin rs1018381, Median- und Frontalschnitt, dargestellt ist der Hippokampus links u.a., Kontrast T-Träger versus C-Homozygote

Der umgekehrte Kontrast in diesem Polymorphismus zeigt Volumenvariationen im frontalen Kortex und beidseits im Nucleus caudatus (Tabelle 3.1.4 / Abb. 3.1.5).

DTNBP-1 rs1018381		
C/C> C/T		
Anatomische Region	MNI-Koordinaten	Statistischer Effekt (T-Wert)
Gyrus frontalis superior rechts	14/2/55	4,12
Nucleus caudatus links	-20/-11/23	3,79
Nucleus caudatus rechts	22/-16/23	3,66

Tabelle 3.1.4: Effekte des SNP rs1018381 im Dysbindin-1-Gen, Kontrast CC > C/T

$p < 0,001$ / 50 Voxel; unkorrigiert

* $p < 0,005$ / 50 Voxel; unkorrigiert

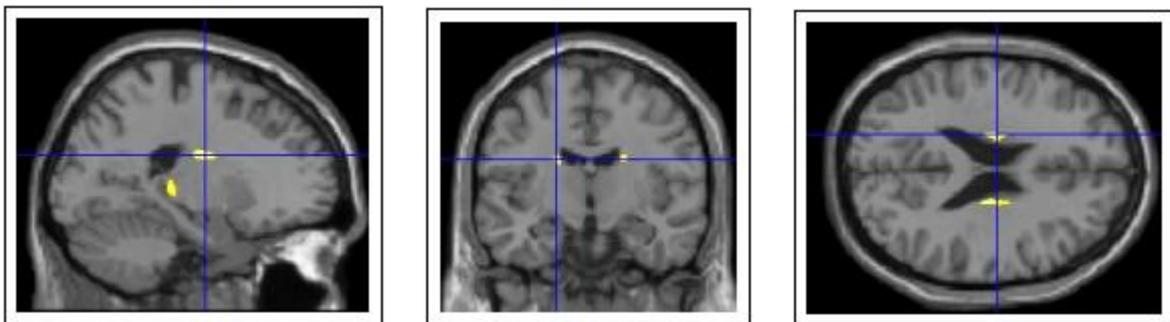


Abbildung 3.1.5: Strukturelle Variationen regionaler Volumina der grauen Substanz in Abhängigkeit des Dysbindin rs1018381, Median-, Frontal- und Horizontalschnitt, dargestellt ist der Nucleus caudatus bilateral, Kontrast C-Homozygote versus T-Träger

3.2 Neuregulin-1-Gen

Effekte des SNP rs4733263 im NRG-1-Gen

Um den SNP rs4733263 im NRG-1-Gen zu untersuchen, wurden homozygote und heterozygote Träger des Guanins an diesem Locus gegen homozygote Träger des Adenins verglichen.

Dabei hat sich herausgestellt, dass eine Volumenvariation der grauen Substanz in den Bereichen des frontalen, cingulären und temporalen Kortex aufzufinden ist (Tabelle 3.2.1 / Abb 3.2.1 und 3.2.2).

NRG-1 rs4733263		
G/G + G/A > A/A		
Anatomische Region	MNI-Koordinaten	Statistischer Effekt (T-Wert)
Gyrus frontalis superior links	-14/40/24	4,30
Gyrus frontalis inferior links	-41/33/16	3,04*
Sulcus frontalis inferior rechts	44/20/36	3,78
Gyrus cinguli anterior rechts	11/36/12	3,72
Gyrus cinguli anterior links	-10/6/38	3,42
Subgenualer Gyrus cinguli rechts	13/20/-15	3,39
Subgenualer Gyrus cinguli links	-7 /27/-14	3,07*
Sulcus temporalis superior rechts	52/-41/6	3,42
Gyrus temporalis inferior links	-60/-42/-8	3,04*

Tabelle 3.2.1: Effekte des SNP rs4733263 im NRG-1-Gen, Kontrast G/G + G/A > A/A

p < 0,001 / 50 Voxel; unkorrigiert

*: p < 0,005 / 50 Voxel; unkorrigiert

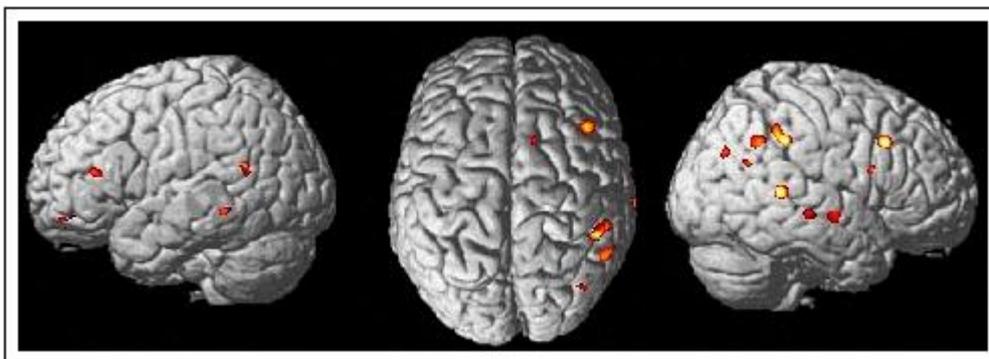


Abbildung 3.2.1: Strukturelle Variationen regionaler Volumina der grauen Substanz in Abhängigkeit des Neuregulins rs4733263 auf Kortexebene, Kontrast G-Träger versus A-Homozygote

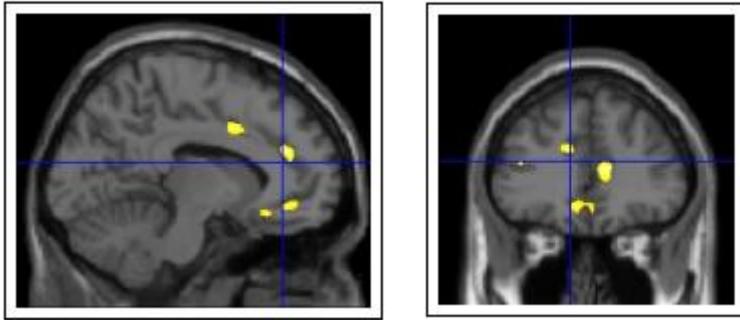


Abbildung 3.2.2: Strukturelle Variationen regionaler Volumina der grauen Substanz in Abhängigkeit des Neuregulin rs4733263, Medianschnitt: dargestellt ist der subgenuale Gyrus cinguli links und der anteriore Gyrus cinguli links, Frontalschnitt: dargestellt ist der subgenuale Gyrus cinguli links und der anteriore Gyrus cinguli rechts u.a., Kontrast G-Träger versus A-Homozygote

Der umgekehrte Kontrast zeigt lediglich eine Variation der grauen Substanz rechts frontal mit den Koordinaten 33/29/22 und einem T-Wert von 3,51.

3.3 DISC-1-Gen

Effekte des SNP rs821616 (Exon11) im DISC-1-Gen

Exon11 (rs 821616) des DISC-1-Gens wurde untersucht, indem homozygote Adenin-Träger, deren Basensequenz aufgrund des Polymorphismus an dieser Stelle für die Aminosäure Serin kodiert, mit heterozygoten und homozygoten Trägern des Nukleotids Thymin und der aus dem Basenaustausch hervorgehenden Aminosäure Cystein verglichen wurden.

Die Ergebnisse weisen strukturelle Variationen in der grauen Substanz der Hirnregionen des Prä-SMA rechts, des temporalen und frontalen Kortex, des Gyrus cinguli anterior, des insulären Kortex, der parahippokampalen Region und des supramarginalen Kortex auf (Tabelle 3.3.1 / Abb 3.3.1).

DISC-1 rs821616 (Exon11)		
A/A > A/T + T/T		
Anatomische Region	MNI-Koordinaten	Statistischer Effekt (T-Wert)
Prä-SMA rechts	11/18/67	4,31
Gyrus temporalis inferior rechts	64/-53/-10	3,47*
Gyrus frontalis medius rechts	36/62/-4	3,22*
Gyrus frontalis medius links	-33/37/43	3,10*
Gyrus frontalis superior links	-14/-8/74	2,99*
Gyrus cinguli anterior links (subgenual)	-13/36/-10	3,17*
Insulärer Kortex rechts	42/3/-11	3,14*
Gyrus parahippocampalis rechts	19/7/-21	3,09*
Gyrus supramarginalis links	-33/-35/54	3,02*
Gyrus supramarginalis rechts	40/-33/59	2,91*

Tabelle 3.3.1: Effekte des SNP rs821616 (Exon11) im DISC-1-Gen, Kontrast A/A > A/T + T/T

$p < 0,001$ / 50 Voxel; unkorrigiert

* $p < 0,005$ / 50 Voxel; unkorrigiert

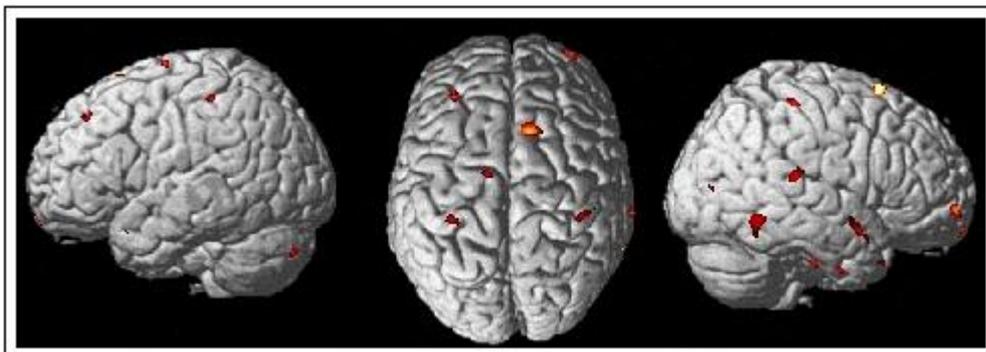


Abbildung 3.3.1: Strukturelle Variationen regionaler Volumina der grauen Substanz in Abhängigkeit des DISC-1 Exon11 auf Kortexebene, Kontrast Ser-Homozygote versus Cys-Träger

Im umgekehrten Kontrast zeigen die Studienteilnehmer in der Untersuchung Variationen der grauen Substanz in Bereichen des frontalen und temporalen Kortex und der parahippokampalen Region (Tabelle 3.3.2 / Abb 3.3.2).

DISC-1 rs821616 (Exon11)		
A/T + T/T > A/A		
Anatomische Region	MNI-Koordinaten	Statistischer Effekt (T-Wert)
Gyrus frontalis superior links	-14/-8/60	3,49
Gyrus frontalis medius rechts	32/34/30	3,18*
Gyrus frontalis medius rechts	31/50/-4	3,17*
Gyrus temporalis medius rechts	52/-46/-9	3,27*
Gyrus parahippocampalis links	-31/1/-33	3,02*

Tabelle 3.3.2: Effekte des SNP rs821616 (Exon11) im DISC-1-Gen, Kontrast A/T + T/T > A/A

p < 0,001 / 50 Voxel; unkorrigiert

*p < 0,005 / 50 Voxel; unkorrigiert

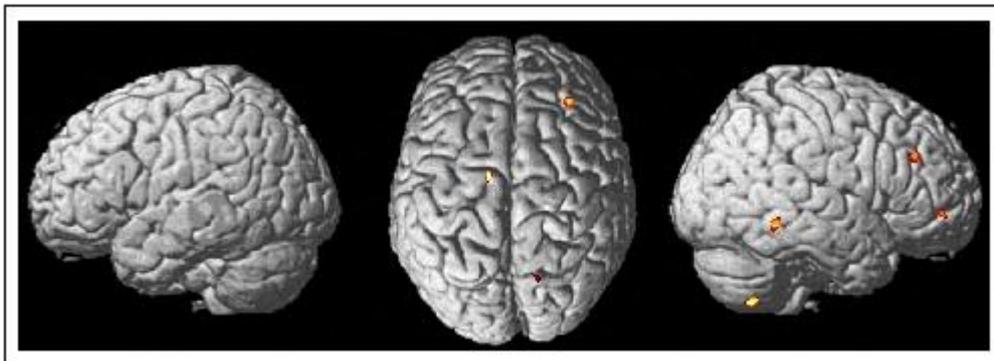


Abbildung 3.3.2: Strukturelle Variationen regionaler Volumina der grauen Substanz in Abhängigkeit des DISC-1 Exon11 auf Kortexebene, Kontrast Cys-Träger versus Ser-Homozygote

Effekte des SNP rs6675281 (Exon9) im DISC-1-Gen

Homozygote Träger des Nukleotids mit der Base Cytosin und der Aminosäure Leucin in Exon9 (rs6675281) wurden den Thymin-Trägern mit der daraus hervorgehenden Aminosäure Phenylalanin an diesem Locus gegenübergestellt.

In den Hirnregionen des Gyrus fusiformis links, des cingulären und frontalen Kortex und der parahippokampalen Region zeigen sich hier Volumenvariationen in der grauen Substanz (Tabelle 3.3.3 / Abb 3.3.3).

DISC-1 rs6675281 (Exon9)		
C/C > C/T + T/T		
Anatomische Region	MNI-Koordinaten	Statistischer Effekt (T-Wert)
Gyrus fusiformis links	-25/-68/-9	3,64
Gyrus cinguli medianus links	-5/-8/54	3,30*
Gyrus cinguli posterior links	-3/-37/23	3,23*
Gyrus cinguli anterior rechts	16/23/36	3,18*
Gyrus cinguli anterior links	-4/3/29	3,05*
Gyrus frontalis inferior rechts	38/21/-17	3,11*
Gyrus frontalis medius links	-31/36/42	3,11*
Gyrus frontalis medius rechts	31/57/0	2,97*
Gyrus parahippocampalis links	-28/10/-28	2,93*

Tabelle 3.3.3: Effekte des SNP rs6675281 (Exon9) im DISC-1-Gen, Kontrast C/C > C/T + T/T

p < 0,001 / 50 Voxel; unkorrigiert

*p < 0,005 / 50 Voxel; unkorrigiert

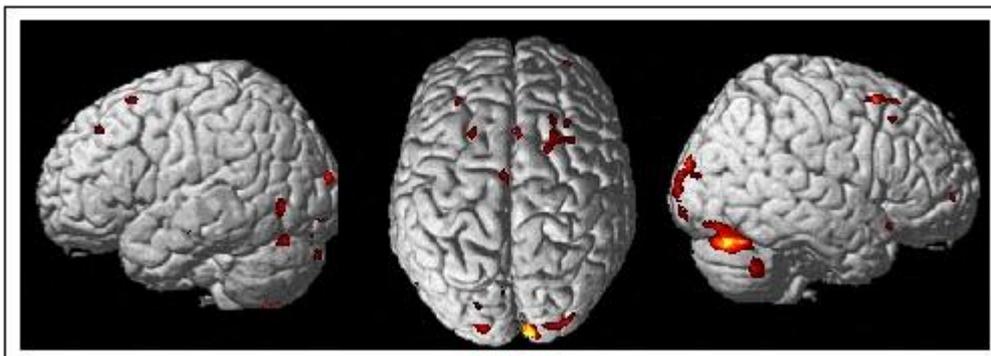


Abbildung 3.3.3: Strukturelle Variationen regionaler Volumina der grauen Substanz in Abhängigkeit des DISC-1 Exon9 auf Kortexebene, Kontrast Leu-Homozygote versus Phe-Träger

Volumenvariationen des Gyrus postcentralis mit den Koordinaten -27/-21/50 und einem T-Wert von 3,58 und der parahippokampalen Region mit den Koordinaten 35/-3/-30 und einem T-Wert von 3,06* zeigen sich im umgekehrten Kontrast.

3.4 G72-Gen

Effekte des SNP rs1935058 im G72-Gen

Der Vergleich sowohl heterozygoter als auch homozygoter Träger des Cytosins gegen homozygote Träger des Thymins im SNP rs1935058 des G72-Gens weist eine Variation der grauen Substanz in Arealen der posterioren Insula, des frontalen Kortex, des temporalen Kortex und des Gyrus temporalis transversus (Heschl-Querwindung), des linken Nucleus caudatus, des linken Precuneus, des cingulären und supramarginalen Kortex sowie des linken Hippokampus (Tabelle 3.4.1 / Abb. 3.4.1 und 3.4.2) auf.

G72 rs1935058 C/C + C/T > T/T		
Anatomische Region	MNI-Koordinaten	Statistischer Effekt (T-Wert)
Posteriore Insula rechts	51/-9/-1	4,63
Gyrus frontalis superior rechts	12/34/59	4,08
Gyrus frontalis superior links	-15/33/58	2,86*
Gyrus frontalis medius links	-31/19/59	3,40
Sulcus frontamarginalis links	-33/46/3	3,53
Gyrus frontomarginalis links	-12/63/-21	3,41
Gyrus temporalis superior rechts	70/-16/-6	4,05
Gyrus temporalis inferior links	-64/-39/-15	3,42
Gyrus temporalis medius links	-66/-51/18	3,39
Gyrus temporalis transversus rechts	41/-14/8	3,01*
Nucleus caudatus links	-29/-33/5	3,68
Precuneus links	-6/-65/43	3,66
Sulcus cinguli links	-17/-24/41	3,63
Gyrus supramarginalis rechts	59/-33/52	3,61

Hippokampus links	-29/-21/-14	3,35*
-------------------	-------------	-------

Tabelle 3.4.1: Effekte des SNP rs1935058 im G72-Gen, Kontrast C/C + C/T > T/T

$p < 0,001$ / 50 Voxel; unkorrigiert

* $p < 0,005$ / 50 Voxel; unkorrigiert

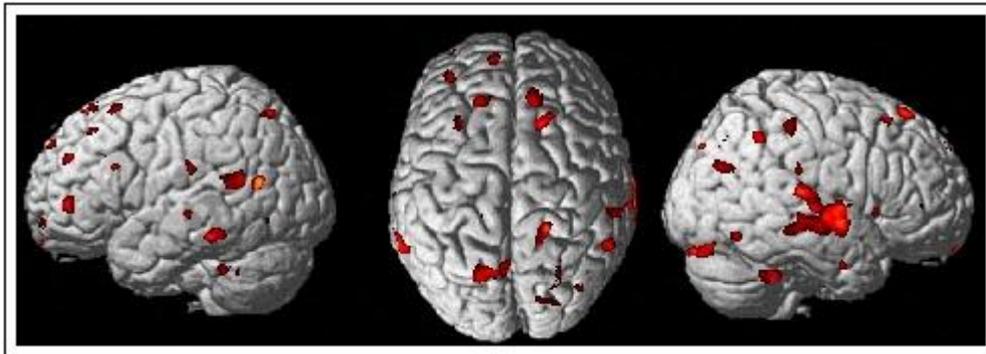


Abbildung 3.4.1: Strukturelle Variationen regionaler Volumina der grauen Substanz in Abhängigkeit des G72 rs1935058 auf Kortexebene, Kontrast C-Träger versus T-Homozygote

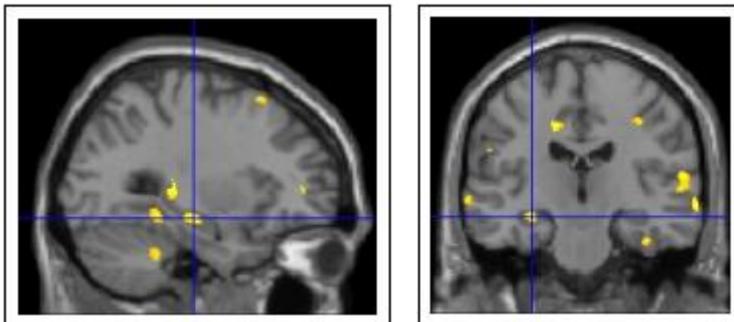


Abbildung 3.4.2: Strukturelle Variationen regionaler Volumina der grauen Substanz in Abhängigkeit des G72 rs1935058, Median- und Frontalschnitt, dargestellt ist der Hippokampus u.a., Kontrast C-Träger versus T-Homozygote

Im umgekehrten Kontrast des G72 rs1935058 zeigen sich keine relevanten Variationen der grauen Substanz.

Effekte des SNP rs778294 im G72-Gen

Thymin-Träger wurden im SNP rs778294 des G72-Gens gegen homozygote Cytosin-Träger verglichen.

Es zeigt sich hierbei eine strukturelle Variation der grauen Substanz in den Hirnregionen des temporalen, frontalen und cingulären Kortex sowie in der Insula und dem präzentralen Kortex (Tabelle 3.4.2 / Abb. 3.4.3).

G72 rs778294		
C/T + T/T > C/C		
Anatomische Region	MNI-Koordinaten	Statistischer Effekt (T-Wert)
Gyrus temporalis medius links	-60/-17/-7	3,91
Gyrus frontalis superior rechts	18/60/33	3,81
Gyrus frontalis superior links	-18/57/33	2,98*
Sulcus frontomarginalis rechts	31/56/-4	3,68
Sulcus cinguli rechts	15/41/14	3,57
Gyrus cinguli links	-6/-46/25	3,56
Gyrus cinguli rechts	8/-57/27	3,26*
Sulcus insularis circularis links	-25/21/-9	3,53
Gyrus praecentralis links	-63/-16/20	3,50
Gyrus praecentralis rechts	62/-11/16	3.46

Tabelle 3.4.2: Effekte des SNP rs778294 im G72-Gen, Kontrast C/T + T/T > C/C

p < 0,001 / 50 Voxel; unkorrigiert

*p < 0,005 / 50 Voxel; unkorrigiert

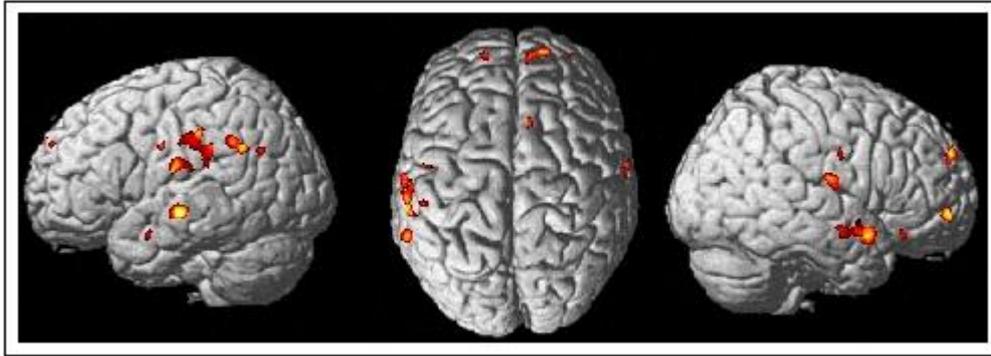


Abbildung 3.4.3: Strukturelle Variationen regionaler Volumina der grauen Substanz in Abhängigkeit des G72 rs778294 auf Kortexebene, Kontrast T-Träger versus C-Homozygote

Eine Variation der grauen Substanz des frontalen Kortex mit den Koordinaten -30/-1/44 und einem T-Wert von 4,55 ist im umgekehrten Kontrast des SNP rs778294 des G72-Gens zu finden.

4 Diskussion

4.1 Dysbindin-Gen

Eines der am meisten untersuchten Risikogene für die Schizophrenie und der bipolaren affektiven Störung ist das DTNBP-1-Gen, welches für ein spiralisches Protein in der Synapse kodiert, das Dysbindin. Kenntnisse über die Neurobiologie dieses Proteins sind begrenzt. Ergebnisse funktioneller Studien legen jedoch eine wichtige Rolle des Dysbindins in der Neurotransmission, speziell in glutamatergen NMDA-abhängigen Synapsen bestimmter Hirnareale nahe. Ein verändertes Dysbindin, welches durch Risikovarianten des DTNBP-1-Gens verursacht wird, resultiert in einer Funktionsstörung der Neurotransmission. Variationen der Hirnfunktion und -struktur sind durch diese risikoreichen Genvarianten bedingt und stellen als Endophänotypen eine Verbindung zwischen Genetik und klinischer Ausprägung der Schizophrenie bzw. der Bipolaren Erkrankung dar.

Variationen der grauen Substanz schizophrener Gehirne wurden bezüglich Genvarianten des DTNBP-1-Gens bereits in mehreren Studien untersucht. Funktionelle und strukturelle Endophänotypen, die durch genetische Risikovarianten schizophrener Personen bedingt sind, können bestimmten Hirnarealen zugewiesen werden. Aufgrund einer Vielzahl von Studien über Genvarianten bzw. Polymorphismen oder Haplotypen des Dysbindin-Gens, wurden bereits verschiedenen Gehirnstrukturen schizophrener Patienten eine große Bedeutung im Zusammenhang mit dieser psychiatrischen Erkrankung beigemessen. Zu diesen Strukturen zählen der frontale bzw. präfrontale Kortex, der Hippokampus, der temporale und okzipitale sowie der cinguläre Kortex, das Putamen, der Nucleus caudatus, die Amygdala, der Thalamus und der Nucleus accumbens (Kapitel 1.5.1).

In mehreren Analysen wurden bereits im Vorfeld Polymorphismen sowie Haplotypen des Dysbindin-Gens untersucht und dabei Minor- und Major-Allele sowie Risikovarianten ermittelt. Einheitliche Ergebnisse bezüglich der Risikovarianten sind beim Studieren der verschiedenen Analysen jedoch nicht zu finden (Mutsuddi et al. 2006). Tabelle 4.1.1 fasst Vorbefunde zu hirnregionalen Effekten des DTNBP-1-Gens zusammen.

Hirnregion	Befund	Studie
Frontaler Kortex Hippokampus Temporaler Kortex Nucleus caudatus Putamen Amygdala Thalamus Nucleus accumbens DLPFC und Mittelhirn	Dysbindin-mRNA reduzierte mRNA	Weickert CS et al. 2004
Hippokampus	reduziertes Dysbindin	Talbot et al. 2004
Anteriorer cingulärer Kortex rechts (BA 24) Superiorer temporaler Kortex rechts (BA 22,38) Medialer temporaler Kortex rechts (BA 21)	fMRI: stärkere Aktivierung dieser Areale während Sprachproduktion	Markov et al. 2009
Okzipitaler Kortex/ parietookzipitale Region	fMRI: P1 (frühe visuelle Verarbeitung)- Defizit	Donohoe et al. 2008

Tabelle 4.1.1 : Vorbefunde zu hirnregionalen Effekten des DTNBP-1-Gens bei der Schizophrenie

In der vorliegenden Studie wurden die Effekte von Genvarianten zweier Polymorphismen untersucht, in denen ein Austausch von nur einem einzigen Nukleotid bzw. einer einzigen Base aufgetreten ist. Es handelt sich um die SNPs rs2619522 (P1763) und rs1018381 (P1578) des DTNBP-1-Gens.

Viele Analysen des SNP rs2619522 arbeiten mit dem Minor-Allel Guanin an dieser Position als risikoreiche Variante. In Single-Nukleotid-Analysen und Haplotyp-Analysen wird der DNA-Base Guanin in diesem SNP ein erhöhtes Risiko beigemessen, eine Schizophrenie auszulösen. Das Major-Allel Thymin zeigt innerhalb verschiedener Studien in selteneren Fällen eine Assoziation zur Erkrankung. Ein hohes Risikopotential kann hier aber auf keinen Fall

ausgeschlossen werden, da bei komplexen genetischen Erkrankungen wie der Schizophrenie ein Zusammenspiel der untersuchten Polymorphismen mit anderen Faktoren z.B. Umweltfaktoren oder Gen-Gen-Interaktion möglich ist. Diese Faktoren können das Erkrankungsrisiko entweder triggern oder abschwächen. In dem zuletzt genannten Fall hätten die zusätzlichen Faktoren eine protektive Funktion.

Eine Analyse von Funke et al. hat 6 bekannte SNPs des DTNBP-1-Gens, darunter die 2 Polymorphismen P1763 und P1578, in einem Kollektiv von 524 Individuen, die an einer Schizophrenie oder schizoaffektiven Erkrankung leiden, und 573 Kontrollpersonen untersucht (Funke et al. 2004). Dabei hat sich in einer einzel-SNP-Untersuchung in zwei unterschiedlichen Kohorten des Kollektivs eine positive Assoziation der Minor-Allele beider Loci mit den Erkrankungen herausgestellt. Ebenfalls wurde eine Risikohaplotyp-Untersuchung durchgeführt, in der ein Risikohaplotyp aus 6 einzelnen SNPs jeweils die Minor-Allele an den Loci P1763 (Guanin) und P1578 (Thymin) trägt.

Frühere Ergebnisse wurden durch die Studie von Funke et al. sowohl bestätigt als auch abgeschwächt. Eine Analyse von Van den Oord et al. (Van den Oord et al. 2003) untersuchte einen Haplotyp aus verschiedenen Risikovarianten. Der Haplotyp, der das höchste Erkrankungsrisiko in dieser Studie aufwies, beinhaltete wie in der Analyse von Funke et al. und einer weiteren Risikohaplotyp-Analyse von Numakawa et al. (Numakawa et al. 2004) an SNP P1763 das Nukleotid mit der Base Cytosin (das entspricht in demselben Allel der Base Guanin auf dem komplementären DNA-Strang). Abweichend von den Ergebnissen der Studie von Funke et al. und den Ergebnissen einer weiteren Haplotyp-Analyse von Van den Bogaert et al. (Van den Bogaert et al. 2003) beinhaltet der Haplotyp von Van den Oord et al. an der Stelle des P1578 die Base Cytosin.

Gegensätzlich zu den Ergebnissen von Funke et al. ist die Aussage einer Analyse von Tang et al., in der ein am häufigsten vorkommender Haplotyp gefunden wurde (Tang et al. 2003). Dieser Haplotyp besteht aus 5 einzelnen Risiko-Allelen und beinhaltet an Locus P1763 im Gegensatz zu der Analyse von Funke et al. das Nukleotid mit der Base Adenin (bzw. Thymin auf dem komplementären DNA-Strang) und an SNP 1578 die Base Cytosin.

Der Risikohaplotyp von Funke et al. wurde in einer Arbeitsgruppe um Burdick et al. weiter untersucht (Burdick et al. 2006). 213 Patienten mit Schizophrenie oder schizoaffektiver Erkrankung und 126 gesunde Probanden wurden für diese Analyse

rekrutiert. In zwei unabhängigen Kohorten wurde bei Trägern des Haplotyps im Vergleich zu den nicht-Trägern eine geringere kognitive Fähigkeit entdeckt. Dieses Ergebnis liefert einen weiteren Hinweis auf die Relevanz bestimmter Genvarianten im DTNBP-1-Gen und auf die Rolle der von Funke et al. berichteten Minor-Allele der SNPs rs2619522 (P1763) und rs1018381 (P1578) der vorliegenden Untersuchung.

In einer Studie von Guo et al. wurde ein Haplotyp bestehend aus 8 SNPs untersucht, und ein am häufigsten vorkommender sowie ein Hochrisiko-Haplotyp beschrieben (Guo et al. 2009). Der am häufigsten vorkommende Haplotyp enthält entgegen der Analyse von Funke et al. an P1763 die Allelvariante mit der Base Thymin und an P1578 die Base Cytosin. Der Hochrisiko-Haplotyp enthält an P1763 die Base Guanin und an P1578 ebenfalls Cytosin.

Insgesamt 12 SNPs wurden in einer Analyse von Luciano et al. innerhalb von drei unterschiedlichen Kohorten bezüglich funktioneller Veränderungen untersucht (Luciano et al. 2009). Dabei hat sich herausgestellt, dass der Polymorphismus P1763 in 2 Kohorten signifikante und marginal signifikante Ergebnisse bezüglich bestimmter kognitiver Funktionen zeigt. Es weist hierbei wieder das Minor-Allel innerhalb des P1763 eine verminderte Hirnleistung auf. Ebenso verhält es sich mit dem SNP P1578 in zwei der untersuchten Kohorten. Der 6-SNP-Haplotyp aus der Studie von Funke et al. bzw. Burdick et al. erbrachte in der Analyse von Luciano et al. ebenfalls eine Assoziation mit einer bestimmten Gedächtnisfunktion.

Beim Betrachten der genannten Studien zeigt sich in Bezug auf Risiko-Allele einzelner SNPs eine Inkonsistenz zwischen den verschiedenen Analysen. Die Base Guanin des Nukleotids im SNP rs2619522 tritt als Risiko-Allel verglichen mit der Base Thymin dieses Polymorphismus in verschiedenen Studien häufiger auf. Dass das Erkrankungsrisiko an dieser Stelle durch einen Basenaustausch hin zu Guanin verursacht wird, ist dadurch keinesfalls bewiesen. Jedoch ist das Erkrankungsrisiko durch diesen Austausch aufgrund der beschriebenen Studienlage wahrscheinlicher, so dass man eher von der Allelvariante mit der Base Guanin als Risikovariante ausgehen kann.

Die Ergebnisse der verschiedenen Studien zeigen im Polymorphismus rs1018381 bezüglich einer Risikovariante eine noch größere Varianz.

Tabelle 4.1.2 fasst die unterschiedlichen Befunde über Risikoallele innerhalb der beiden SNPs des DTNBP-1-Gens zusammen.

Studie	Typ der Analyse	rs2619522 (P1763)	rs1018381 (P1578)
Funke et al. 2004	Analyse einzelner SNPs	G	T
	Haplotyp-Analyse	-G-	-T-
Van den Oord et al. 2003	Haplotyp-Analyse	-G-	-C-
Schwab et al. 2003	Haplotyp-Analyse	-T-	-C-
Numakawa et al. 2004	Haplotyp-Analyse	-G-	/
Van den Bogaert et al. 2003	Haplotyp-Analyse	/	-T-
Tang et al. 2003	Haplotyp-Analyse	-T-	-C-
Burdick et al. 2006	Haplotyp-Analyse	-G-	-T-
Guo et al. 2009	Haplotyp-Analyse	-G-	-C-
Luciano et al. 2009	Analyse einzelner SNPs	G	T
	Haplotyp- Analyse	-G-	-T-

Tabelle 4.1.2: Beschriebene Risikoallele im DTNBP-1-Gen in verschiedenen Studien

Die uneinheitlichen Ergebnisse der für die vorliegende Untersuchung herangezogenen Studien über einzelne Risikoallele, Risikohaplotypen und am häufigsten vorkommenden Haplotypen einer erkrankten Population spiegeln den Charakter einer komplex genetischen Erkrankung wider: Nicht ein einzelner Polymorphismus, ein einzelnes Gen oder Protein und nicht nur die genetischen Faktoren allein, sondern auch Umweltfaktoren sind an der Entstehung der Erkrankung beteiligt. Das Erkrankungsrisiko wird im Zusammenspiel mehrerer Faktoren bewirkt. So können Stichproben, die sich in Gruppengröße und/oder anderen Charakteristika wie z.B. ethnischer Herkunft unterscheiden, verschiedene Ergebnisse hervorbringen.

In der vorliegenden Untersuchung wurden in SNP rs2619522 sowohl homozygote als auch heterozygote Träger des Nukleotids mit der Base Guanin gegen homozygote Thymin-Träger verglichen (Kontrast G/G+G/T>T/T). In den Hirnarealen linker Hippokampus, frontaler Kortex, temporalen Kortex, okzipitaler Kortex,

cingulärer Kortex und Nucleus caudatus zeigen Thymin-Träger ein Weniger an grauer Substanz, Guanin-Träger in demselben Kontrast ein Mehr an grauer Substanz dieser Gebiete (Tabelle 3.1.1).

In der Schizophrenie wird in Bezug auf die Hirnstruktur überwiegend von einer Verminderung der grauen Hirnsubstanz ausgegangen. Als Endophänotyp hierfür wird neben einer Erweiterung der Seitenventrikel eine Verminderung der grauen Substanz z.B. des Hippokampus beschrieben. Aufgrund dieser Erkenntnis würde man in der vorliegenden Untersuchung davon ausgehen, die Probanden der homozygoten Thymin-Variante als Risikoträger einer schizophrenen Erkrankung einzustufen. Das T-Allel des SNP P1763 würde dabei als Risikovariante für eine Schizophrenie betrachtet werden, da diese Variante eine Volumenerniedrigung der genannten Hirnstrukturen hervorruft. Jedoch bieten frühere Studien (Tabelle 4.1.2) hierfür ungenügend Vorbefunde und können die Annahme, das Nukleotid mit der Base Thymin des SNP rs2619522 sei das Risikoallel für eine Schizophrenie, nicht bestärken.

Frühere Analysen über den Polymorphismus P1763 bekräftigen aufgrund von Haplotyp- und einzel-SNP Analysen eher die Annahme des Guanin-Allels als Risikovariante für die Entwicklung einer Schizophrenie. Die durch Träger der Guanin-Variante hervorgerufenen strukturellen Hirnveränderungen gehen jedoch in der vorliegenden Analyse mit einer Erhöhung des Volumens relevanter Areale einher, was im Widerspruch zu der Annahme einer Strukturverminderung schizophrener Gehirne steht.

Eine Erklärung für dieses Ergebnis kann darin gesehen werden, dass es sich bei der gefundenen Volumenerhöhung um eine relative Volumenzunahme aufgrund eines Missverhältnisses zwischen grauer und weißer Substanz des ZNS handelt. Durch einen Funktionsverlust Schizophrenie-relevanter Strukturen der grauen Substanz könnte aufgrund verminderter Informationsleitung innerhalb der weißen Hirnsubstanz eine Atrophie dieser erfolgen. Die Annahme einer Dyskonnektivität zwischen grauer und weißer Hirnsubstanz und eines Missverhältnisses der Substanzvolumina liefert eine mögliche Erklärung für die Ergebnisse in dieser Analyse. Das Vorkommen einer Volumenvermehrung von Hirnstrukturen der grauen Substanz, ausgelöst durch den Polymorphismus rs2619522 des DTNBP-1-Gens, ist nicht bewiesen aber auch nicht unbedingt widersprüchlich.

Eine Differenz der Hirnvolumina relevanter Areale schizophrener Patienten bezüglich eines größeren Anteils an grauer Substanz wurde bereits beschrieben. In einer Studie von Volz et al. werden mögliche Erklärungen für Volumenvermehrungen genannt. Es handelt sich dabei zum einen um den Effekt auf Hirnstrukturen bedingt durch chronische Medikation mit Neuroleptika, insbesondere um den Effekt ausgelöst durch typische Neuroleptika, und zum anderen um ein gestörtes Neuronenwachstum aufgrund einer fehlenden Reinnervation dieser Gebiete. Möglicherweise kommt es auch kompensatorisch zu einer Erhöhung des Volumens der grauen Substanz aufgrund eines verminderten Eingangs von Informationen aus anderen Regionen. Hierbei ist die Hypothese sogenannter gestörter Feedback-Loops zu nennen (Volz et al. 2000).

Es ist des Weiteren möglich, dass verschiedene Subgruppen der Schizophrenie eine unterschiedliche Genese aufweisen. So ist es denkbar, dass es nicht bei allen Schizophrenieformen zwangsläufig zu einer Volumenverminderung kommen muss, sondern auch Volumenvergrößerungen oder keine strukturellen Veränderungen bestimmter Hirnareale auftreten.

Unsicher ist, wie schon beschrieben, welche Variante des Polymorphismus das Erkrankungsrisiko vermittelt. Hierzu sind weitere Studien nötig.

Der zweite Polymorphismus des DTNBP-1-Gens, der in dieser Analyse untersucht wurde, ist SNP rs1018381 (P1578). Es wurden die Probanden miteinander verglichen, die in diesem Locus die heterozygote Variante C/T sowie die homozygote Variante C/C tragen. Unsicher ist auch hier, welcher Nukleotidaustausch innerhalb des Polymorphismus das erhöhte Erkrankungsrisiko trägt. Verschiedene Studien liefern hierfür ebenfalls uneinheitliche Ergebnisse (Tabelle 4.1.2).

Größere Hirnvolumina, bedingt durch das Nukleotid mit der Base Thymin als Risikovariante, zeigen sich in dieser Studie in den Arealen des linken Hippokampus, frontalen Kortex, temporalen Kortex und Gyrus temporalis transversus links (Heschl-Querwindungen links) sowie des Thalamus bilateral (Tabelle 3.1.3). Viele Studien, darunter auch die Analyse von Funke et al., bekräftigen anhand von einzel-SNP und Haplotyp-Analysen den Zusammenhang der Thymin-Variante mit einem erhöhten Schizophrenierisiko. Auch in diesem Polymorphismus ist die in der allgemeinen Bevölkerung seltener vorkommende Allelvariante, also das Minor-Allel Thymin, mit einem erhöhten Risiko an der Krankheitsentstehung beteiligt (Tabelle 4.1.2). Welche Variante tatsächlich mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko einhergeht, ist unklar.

Hierbei ist außerdem daran zu denken, dass nicht nur eine einzige Genvariante die Erkrankungsursache darstellt.

Im umgekehrten Kontrast zeigt sich bezüglich des Thymin-Allels ein geringeres Volumen in den Gebieten des Nucleus caudatus bilateral (Tabelle 3.1.4).

4.2 Neuregulin-1-Gen

Das NRG-1-Gen ist wie das DTNBP-1-Gen eines der am häufigsten untersuchten Gene. Das Genprodukt Neuregulin ist ebenfalls ein Signalprotein der Neurotransmission kortikaler Synapsen und ähnelt strukturell sowie funktionell einem Wachstumsfaktor. In glutamatergen Synapsen bindet es an ErbB-Rezeptoren und vermittelt darüber die Aktivierung nachgeschalteter Tyrosinkinase. Eine Veränderung des Neuregulins aufgrund von Risikovarianten des NRG-1-Gens kann auf pathobiologischer Ebene eine Funktionsstörung dieser Neurotransmission verursachen und dadurch auf anatomischer, funktioneller und klinischer Ebene zu relevanten Veränderungen, die in der Erkrankung der Schizophrenie münden, führen (Kapitel 1.5.2).

In der hier vorliegenden Analyse wurde der Polymorphismus rs4733263 in Hinblick auf strukturelle Veränderungen der grauen Hirnsubstanz untersucht. Dabei wurde ein Gruppenvergleich zwischen Trägern der homozygoten Variante des Nukleotids mit der Base Adenin (A/A) und Probanden, die entweder homozygot oder heterozygot die Base Guanin (G/G und G/A) tragen, durchgeführt.

Der Kontrast G/G+G/A>A/A zeigt dabei die interessanteren Ergebnisse. Hier erscheint eine Volumenveränderung der grauen Substanz in den Arealen des frontalen, temporalen und cingulären Kortex (Tabelle 3.2.1). Im gegensätzlichen Kontrast dazu zeigen die Ergebnisse lediglich eine Vermehrung der grauen Substanz rechts frontal.

Bezüglich höherer Volumina der grauen Substanz sind in den genannten Hirnarealen die Allelträger der Variante mit der Base Guanin von dieser Veränderung betroffen. Dieses Ergebnis kann demnach so interpretiert werden, dass die Probanden mit der Allelvariante Guanin Risikoträger sind.

Die regionalen Veränderungen in dieser Analyse (Tabelle 3.2.1) sind kompatibel mit einigen der Vorbefunde zum NRG-1-Gen (Tabelle 4.2).

Hirnregion	Befund	Studie
Frontaler Kortex Hippokampus Mittelhirn DLPFC	NRG-1-Protein	Law 2003
PFC Hippokampale Formation Nucleus oculomotorius Colliculus superior Substantia nigra Nucleus rubra	NRG-1-mRNA	Law et al. 2004
Medialer präfrontaler Kortex (BA 9) Temporo-okzipitaler Kortex rechts (BA39+19)	fMRI: verminderte Aktivierung dieser Areale	Hall et al. 2006
Hippokampus	Geringeres Volumen	Gruber et al. 2008
Superiorer frontaler Gyrus (BA 10)	fMRI: vermehrte Aktivierung	Krug et al. 2008
Gyrus frontalis inferior links Gyrus temporalis medius rechts Gyrus cinguli anterior	fMRI: verminderte Aktivierung während Sprachproduktion	Kircher et al. 2009

Tabelle 4.2: Vorbefunde zu hirnregionalen Effekten des NRG-1-Gens bei der Schizophrenie

Welche Allelvariante des Polymorphismus rs4733263 des NRG-1-Gens das Risiko trägt, eine Schizophrenie zu entwickeln, ist nicht genau bekannt.

In dieser Analyse liefern nur die Träger der Guanin-Variante interessante Ergebnisse. Bei den Probanden mit dieser Variante zeigt sich ein größeres Volumen innerhalb der grauen Substanz. Ein geringeres Volumen findet sich bei Probanden, die in homozygoter Form die Base Adenin tragen.

Analog zum Polymorphismus rs2619522 des DTNBP-1-Gens lässt sich dieser Effekt durch eine relative Erhöhung der grauen Substanz im Vergleich zum Volumen der

weißen Substanz erklären. Die Allelvariante des SNP rs4733263 des Risikogens NRG-1 würde dabei innerhalb der grauen Substanz einen Verlust auf funktioneller Ebene auslösen. Dieser Funktionsverlust würde wiederum eine verminderte Informationsleitung, welche innerhalb der weißen Substanz erfolgt, bedingen und zum Abbau bzw. zur Atrophie der weißen Substanz führen. Im Vergleich zur weißen Substanz erscheint das Volumen der grauen Substanz erhöht.

Des Weiteren könnte ebenfalls eine chronische Vormedikation mit Neuroleptika, wie bei Volz et al. beschrieben, die Differenzen innerhalb der Hirnvolumina erklären.

4.3 DISC-1-Gen

Namensgebend für das DISC-1-Gen ist eine balancierte Translokation $t(1;11)(q42.1;q14.3)$, durch die die Proteinsequenz unterbrochen wird. DISC-1 erfüllt wichtige Funktionen für das Zellgerüst sowie für die Gehirnentwicklung und die Signaltransduktion. Dabei arbeitet es in Interaktion mit weiteren Proteinen. Durch multiple Analysen wurde dieses Kandidatengen bereits untersucht und regionale Veränderungen des ZNS auf struktureller sowie funktioneller Ebene aufgedeckt (Kapitel 1.5.3).

Um strukturelle Veränderungen der grauen Hirnsubstanz zu erfassen, wurde in der hier vorliegenden Untersuchung ein Gruppenvergleich zwischen den Allelvarianten mit der Base Adenin und Thymin bzw. den Aminosäurevarianten Serin und Cystein des Exon11 und ein Gruppenvergleich zwischen den Allelvarianten mit der Base Cytosin und Thymin bzw. der Aminosäure Leucin und Phenylalanin des Exon9 betrachtet.

Der Kontrast $A/A > A/T + T/T$ des SNP rs821616 (Exon11) zeigt Veränderungen der grauen Substanz in den Hirnregionen des Prä-SMA rechts, des temporalen und frontalen Kortex, des Gyrus cinguli anterior, des Insulären Kortex, der parahippokampalen Region und des supramarginalen Kortex. Das jeweils größere Volumen in diesen Regionen ist bei homozygoten Trägern des Nukleotids mit der Base Adenin bzw. der Aminosäure Serin innerhalb dieses Kontrastes aufzufinden (Tabelle 3.3.1). Im umgekehrten Kontrast $A/T + T/T > A/A$ ist eine Volumenerhöhung in Bereichen des frontalen und temporalen Kortex sowie der parahippokampalen

Region vorzufinden (Tabelle 3.3.2). Die Allelvariante Thymin mit der Aminosäure Cystein ist in dieser Region für eine Volumenvergrößerung verantwortlich.

Tabelle 4.3.1 gibt einen Überblick über Vorbefunde zu Hirnregionen, auf die das DISC-1-Gen offenbar Einfluss nimmt.

Hirnregion	Befund	Studie
Hippokampus	veränderte Struktur und Funktion	Callicott et al. 2005, Di Giorgio et al. 2008
PFC Gyrus frontalis superior /inferior/ medius Gyrus temporalis superior Medialer Temporallappen(MTL) Superiorer parietaler Kortex	strukturelle und funktionelle Veränderungen	Cannon TD et al. 2005
Anteriorer cingulärer Kortex bilateral (BA 24) Gyrus cinguli (BA 24) Gyrus cinguli posterior (BA 31) Sylvius-Fissur bilateral	verminderte graue Substanz	Hashimoto R et al. 2006
Gyrus frontalis superior Gyrus cinguli anterior	verminderte graue Substanz	Szeszko et al. 2008
Medialer Gyrus frontalis superior Gyrus insularis Gyrus supramarginalis	veränderte Hirnvolumina	Takahashi et al. 2009
Hippokampus	D7D8-mRNA-Variante	Nakata et al. 2009

Tabelle 4.3.1: Vorbefunde zu hirnregionalen Effekten des DISC-1-Gens bei der Schizophrenie

In einer Studie von Takahashi et al. wurden 33 japanische schizophrene Patienten und 29 gesunde Probanden miteinander verglichen (Takahashi et al. 2009). Patienten mit der Cystein-Variante zeigen ein geringeres Hirnvolumen in den Arealen

des Gyrus supramarginalis im Vergleich mit Trägern der Serin-Variante. Umgekehrt betrachtet haben die Serin-Träger im Vergleich mit den Cystein-Trägern in der Studie von Takahashi et al. also analog zu den Ergebnissen der vorliegenden Studie ein höheres Volumen im Bereich des Gyrus supramarginalis aufgewiesen.

Bezüglich der Hypothese einer relativen Volumenvermehrung kommt es möglicherweise erst beim Ausbruch der Erkrankung oder im Verlauf der Erkrankung zu einem Untergang der Verbindung zwischen Gebieten der grauen Substanz, also zur Atrophie der weißen Substanz. Es zeigt sich dann eine relative Volumenvergrößerung der grauen Substanz. Anders erklärt würde sich der Ausbruch der Erkrankung erst durch den Untergang der weißen Substanz manifestieren.

Gesunde Probanden der Studie von Takahashi et al. 2009 zeigen signifikant vergrößerte Hirnvolumina des medialen Gyrus frontalis superior und des insulären Kortex. Hiervon waren gesunde Träger der Cystein-Variante betroffen. Es lässt sich von diesem Ergebnis ableiten, dass ein verhältnismäßig kleineres Hirnvolumen in den genannten Arealen bezüglich der Serin-Variante bei den gesunden Probanden zu finden ist.

Diese Annahme erklärt das absolut geringere Volumen bei gesunden Probanden in Arealen des Gyrus frontalis superior und des insulären Kortex in der Studie von Takahashi et al. und ein größeres Volumen derselben Areale bei überwiegend erkrankten Probanden in der vorliegenden Analyse. Bei an der Schizophrenie erkrankten Patienten ist zudem ebenfalls ein erhöhtes Volumen des Gyrus supramarginalis in der Studie von Takahashi et al. zu finden.

Verglichen mit den Vorbefunden über regionale strukturelle und funktionelle Veränderungen des ZNS zeigt die Allelvariante Adenin bzw. die Aminosäurevariante Serin in homozygoter Form die eindeutigeren Befunde und gibt einen stärkeren Anhalt für ein erhöhtes Erkrankungsrisiko aufgrund der vorliegenden Ergebnisse. Damit kann das Adenin bzw. die Aminosäure Serin als Risikovariante angesehen werden.

Frühere Studien über die Risikovarianten sowohl in Exon11 als auch in Exon9 des DISC-1-Gens zeigen insgesamt keine konsistenten Ergebnisse. Es geht nicht eindeutig aus diesen Studien hervor, welche Allel- bzw. Aminosäurevariante ein Risiko für die Entwicklung einer Schizophrenie darstellt. Einen Überblick darüber vermittelt Tabelle 4.3.2.

Studie	Typ der Analyse	Exon11 rs821616 (Ser704Cys)	Exon9 rs6675281 (Leu607Phe)
Hodgkinson et al. 2004	Haplotyp-Analyse Analyse einzelner SNPs	/	Phe (T)
Callicott et al. 2005	Haplotyp-Analyse Analyse einzelner SNPs	Ser (A)	/
Di Giorgio et al. 2008	Analyse eines einzelnen SNP	Ser(A)/Ser(A)	/
Hashimoto R et al. 2006	Haplotyp-Analyse Analyse einzelner SNPs	Cys (T)	/
Nakata et al. 2009	D7D8-mRNA-Variante	Cys/Cys (T/T)	Phe/Phe (T/T)+ Phe/Leu (T/C)

Tabelle 4.3.2: Risikoallel des DISC-1-Gens in verschiedenen Studien

Nur wenige Studien berichten über Risikoallele des Exon9. In zwei Analysen erscheint die Allelvariante mit der Base Thymin und der Aminosäure Phenylalanin in der Pathogenese der Schizophrenie relevanter als die Variante mit der Aminosäure Leucin (Tabelle 4.3.2).

Eine Volumenvermehrung bei Phe-Trägern ist innerhalb des Kontrastes C/T+T/T>C/C in der parahippokampalen Region und innerhalb des Gyrus postcentralis zu finden.

Im umgekehrten Kontrast C/C>C/T+T/T zeigt sich eine Vermehrung des Volumens in den Hirnregionen des Gyrus fusiformis links, des cingulären und frontalen Kortex und der parahippokampalen Region (Tabelle 3.3.3). Diese Veränderungen der grauen Hirnsubstanz finden sich bei den homozygoten Cytosin- bzw. Leucin-Trägern.

4.4 G72-Gen

Das Gen G72 ist auch bekannt als DAOA. Das G72-Protein interagiert mit dem Enzym DAAO, welches wiederum durch Oxidierung und Aktivierung von D-Serinen den synaptischen Glutamat-Rezeptor vom Typ NMDA aktiviert. G72 fungiert als indirekter Modulator der Neurotransmission über den glutamatergen NMDA-Rezeptor. Variationen des G72-Gens können auf diese Weise die vom NMDA-Rezeptor abhängige Neurotransmission verändern (Kapitel 1.5.4).

Als relevante Hirnregionen bezüglich Polymorphismen des Gens G72 sind v.a. der MTL, der Hippokampus und Parahippokampus sowie der präfrontale Kortex zu nennen. Tabelle 4.4.1 fasst diese Vorbefunde zusammen.

Hirnregion	Befund	Studie
DLPFC	Überexpression des G72- und G30-Gens	Korostishevsky et al. 2004
PFC MTL Hippokampus/ Parahippokampus	fMRI: veränderte Aktivierung während Gedächtnisfunktion	Goldberg et al. 2006
PFC MTL	fMRI: veränderte Aktivierung während Gedächtnisfunktion	Hall et al. 2008
Temporallappen links Amygdala rechts	Verminderte graue Substanz bei Patienten mit bipolarer Erkrankung	Zuliani et al. 2009
MTL rechts (BA 39) Precuneus rechts (BA 7)	fMRI: veränderte Aktivierung während Gedächtnisfunktion	Krug et al. 2011

Tabelle 4.4.1: Vorbefunde zu hirnregionalen Effekten des G72-Gens bei der Schizophrenie und Bipolaren Störung

In der vorliegenden Analyse wurde der Kontrast C/C+C/T>T/T des SNP rs1935058 untersucht. Eine Volumenvermehrung der grauen Substanz hat sich dabei in Arealen

des linken Hippokampus, des temporalen und frontalen Kortex, des Gyrus temporalis transversus (Heschl-Querwindung), der posterioren Insula, des Nucleus caudatus, des linken Precuneus sowie des cingulären und supramarginalen Kortex gezeigt (Tabelle 3.4.1). Von dieser Vermehrung der grauen Substanz im Sinne einer relativen Volumenzunahme sind die Probanden betroffen, die in dem untersuchten Polymorphismus die Nukleotidvariante mit der Base Cytosin tragen.

In einer Metaanalyse von Shi et al. wurden verschiedene SNPs in Hinblick auf die Risikovariante untersucht. Analog zu dem Ergebnis in der vorliegenden Analyse wird in der Studie von Shi et al. das Nukleotid mit der Base Cytosin des Polymorphismus rs1935058 als Risikovariante betrachtet. Jedoch sind wie bei den untersuchten Kandidatengen der Schizophrenie DTNBP-1, NRG-1 und DISC-1 auch beim G72-Gen keine konsistenten Vorbefunde zu erheben (Tabelle 4.4.2).

Der Kontrast C/T+T/T>C/C des SNP rs778294 (M19) zeigt in der vorliegenden Analyse eine Strukturvermehrung der grauen Substanz in den Hirnregionen des temporalen, frontalen und cingulären Kortex sowie in der Insula und präzentralen Kortex (Tabelle 3.4.2). Die Probanden mit der Base Thymin innerhalb dieses Polymorphismus zeigen eine relative Volumenzunahme innerhalb des genannten Kontrastes. Im Vergleich mit dem gegensätzlichen Kontrast C/C>C/T+T/T, in dem lediglich der frontale Kortex Veränderungen der grauen Substanz beinhaltet, zeigt der Vergleich C/T+T/T>C/C die relevanteren Ergebnisse. Dieses Ergebnis bestärkt das Minor-Allel mit der Base Thymin im SNP rs778294 (M19) als Risikovariante für die Schizophrenie und ist konsistent mit der ermittelten Risikovariante in der Metaanalyse von Shi et al. sowie einer Studie von Mössner et al. und Chumakov et al. (Tabelle 4.4.2).

Studie	Typ der Analyse	rs1935058	rs778294 (M19)
Chumakov et al. 2002	Analyse einzelner SNPs	/	T
Ma et al. 2006	Haplotyp-Analyse	/	-C-
Shi et al. 2008	Analyse einzelner SNPs	C	T
Mössner et al. 2010	Analyse einzelner SNPs	/	T/T
	Haplotyp-Analyse		T

Tabelle 4.4.2: Risikoallel des G72-Gens in verschiedenen Studien

4.5 Veränderungen der grauen Substanz in der Schizophrenie

In diesem Kapitel werden strukturelle Veränderungen der grauen Substanz bestimmter Hirnregionen zusammengefasst. Tabelle 4.5 zeigt einen Überblick:

Hirnstruktur	Studien
DLPFC/ VLPFC	McIntosh et al. 2006
Frontallappen	Andreasen et al. 1986
Temporallappen/ MTL	Suddath et al. 1989, Lawrie und Abukmeil 1998, Shenton et al. 2001, Honea et al. 2005
Gyrus temporalis transversus	Shenton et al. 2001
Hippokampus/ Parahippokampus	Lawrie und Abukmeil 1998, Nelson et al. 1998, Wright et al. 2000, McDonald et al. 2006
Amygdala	Lawrie und Abukmeil 1998, Shenton et al. 2001
Nucleus caudatus	Wright et al. 2000, Shenton et al. 2001, Honea et al. 2005, Mamah et al. 2008, Ebdrup et al. 2010,
Thalamus	Andreasen et al. 1990, 1994 Volz et al. 2000
Gyrus cinguli	Benes und Bird 1987, Benes et al. 1992, Benes 1998, Takahashi et al. 2002
Gyrus insularis	Kubicki et al. 2002, Takahashi et al. 2004, Honea et al. 2005, Saze et al. 2007

Tabelle 4.5 : Vorbefunde zu strukturellen Hirnveränderungen bei Patienten mit Schizophrenie

Der DLPFC bzw. der frontale Kortex ist eine Hirnregion, in der zelluläre und molekulare Veränderungen bei der Schizophrenie gefunden wurden. Veränderungen des DLPFC spiegeln Kernbefunde kognitiver Defizite schizophrener Patienten wider. Dabei spielen Abnormitäten exekutiver Funktionen, Aufmerksamkeitsdefizite und Veränderungen des Arbeitsgedächtnissen eine wichtige Rolle (Weickert TW et al. 2000, Weickert CS et al. 2004).

Schon Emil Kraepelin vermutete, dass auditorische Halluzinationen und Wahnvorstellungen aus einer abnormen Funktion des Temporallappens resultieren. Der Gyrus temporalis superior beinhaltet die Heschl-Querwindungen, die den primären auditorischen Kortex darstellen, und das Planum temporale, welches in auditorische und sprachliche Prozesse involviert ist. Der mediale Temporallappen besteht aus dem Amygdala-Hippokampus-Komplex und dem Gyrus parahippocampalis. Akustische Halluzinationen und kognitive Funktionsdefizite sind möglicherweise auf Störungen von auditorischen Funktionen und Sprachprozessen in der Schizophrenie zurückzuführen. Emotionale Bewertungen verschiedener Reize und Erinnerungen werden des Weiteren in der Amygdala verarbeitet (Shenton et al. 2001). Auditorische Halluzinationen sind typische Symptome in der Schizophrenie. Der Temporallappen mit den genannten Strukturen ist daher in der Schizophrenieforschung von besonderem Interesse.

Es hat sich herausgestellt, dass Läsionen des Hippokampus mit Gedächtnisdefiziten verbunden sind. In der Schizophrenie spielen Gedächtnisdysfunktionen eine wichtige Rolle. Der Hippokampus ist speziell für Leistungen des verbalen und visuellen Gedächtnisses und des semantischen Gedächtnisses verantwortlich (Nelson et al. 1998). Funktionell ist der Hippokampus ein Teil des limbischen Systems, welches neben diesem aus der Region des Gyrus cinguli, Gyrus parahippocampalis mit der Regio entorhinalis, den Corpora amygdaloidea und mamillaria besteht. Die Funktionen der einzelnen Areale des limbischen Systems überschneiden sich in Bereichen des Affektverhaltens, des Antriebs, Gedächtnisses und der Emotionen. Aus diesem Grund hat das limbische System einen starken Einfluss auf das Gefühlsleben, auf Triebe und intellektuelle Leistungen sowie auf vegetative Funktionen (Trepel 1999, Heimer und Van Hoesen 2006). Der Hippokampus selbst trägt eine Schlüsselfunktion für kognitive Fähigkeiten. Defizite dieser Funktion münden in Störungen der Aufmerksamkeit und der Gedächtnisfunktion und stellen bedeutende Merkmale schizophrener Patienten dar (Heckers 2001).

Der Nucleus caudatus wird mit dem Putamen und dem Nucleus accumbens zum Striatum zusammengefasst. Diese Regionen gehören zu den Basalganglien und spielen eine wichtige Rolle in kognitiven, sensorischen und motorischen Verarbeitungsprozessen (Trepel 1999). In mehreren Studien wurden bei Patienten mit Schizophrenie Volumenveränderungen in diesen Hirnregionen beschrieben (Tabelle 4.5).

Der anteriore Thalamus wird für die Bereitstellung emotionaler Erfahrungen und Gedächtnisfunktionen verantwortlich gemacht und steht ferner in Assoziation mit Angst und Vermeidungsverhalten. Es wird des Weiteren angenommen, dass im mediodorsalen Thalamus emotionale und motivationsgesteuerte Antworten auf bestimmte Reize kontrolliert werden. Dabei steht der Thalamus mit dem PFC und der Amygdala sowie weiteren Arealen des MTL über Projektionen in Verbindung. Der Thalamus, v.a. der mediodorsale Thalamus, wird für abnorme emotionale und soziale Verhaltensweisen schizophrener Patienten verantwortlich gemacht. Reduktionen der grauen Substanz des präfrontalen und dorsomedialen Thalamus scheinen eine spezifische Rolle in der Schizophrenie zu spielen. Der anteriore Thalamus stellt generell eine Struktur mit erhöhtem Risiko für Psychosen dar (McIntosh et al. 2004).

In posterioren Anteilen des Gyrus cinguli befinden sich Regionen, die das räumliche Gedächtnis, die visuell-räumliche Aufmerksamkeit und die Kontrolle von Augenbewegungen regulieren. Es wird des Weiteren angenommen, dass der anteriore cinguläre Kortex für cerebrale Funktionen wie motorische Aufgaben, Aufmerksamkeit, Motivation, Stimmungen und Emotionen verantwortlich ist (Vogt et al. 1992). Störungen von Neuronen des Gyrus cinguli haben sich auch in dieser Analyse gezeigt.

Die Insula ist ein Teil des limbischen Systems und ist für die Integration von Wahrnehmungen und Emotionen von Bedeutung. In einigen Analysen wurden bereits Volumenverminderungen der Insula festgestellt, so dass auch diese Region eine wichtige Rolle in der Pathogenese der Schizophrenie einnimmt (Tabelle 4.5).

In der Gesamtschau der in dieser Analyse ermittelten Ergebnisse aller vier Risikogene sind strukturelle Veränderungen der grauen Substanz in den Hirnarealen des frontalen und temporalen Kortex, des linken Hippokampus, des parahippokampalen Kortex und des Nucleus caudatus, des cingulären Kortex, des

Gyrus temporalis transversus (Heschl-Querwindungen), des Thalamus, der Insula, des Precuneus und des supramarginalen Kortex zu finden. Bezogen auf Risikovarianten der verschiedenen Polymorphismen ist in allen vorgenommenen Analysen eine Volumenvermehrung der genannten Areale zu erkennen. Verglichen mit Vorbefunden über strukturelle Veränderung der grauen Substanz schizophrener Patienten werden die genannten Hirnareale in ihrer Relevanz als potentielle Endophänotypen dieser psychiatrischen Erkrankung bestärkt.

Mit dieser wissenschaftlichen Studie über den Zusammenhang psychiatrischer Risikogene mit strukturellen Veränderungen der grauen Hirnsubstanz innerhalb einer Stichprobe deutscher Probanden wurden Strukturvariationen der grauen Substanz bestimmter Hirnareale aufgedeckt. Verglichen mit früheren Studien gibt es Übereinstimmungen zwischen einigen Vorbefunden über Patienten mit Schizophrenie und den hier erhobenen Daten psychiatrisch erkrankter Patienten, wobei in dieser Analyse Patienten mit Schizophrenie, Bipolarer Störung und Zwangsstörung zusammengefasst werden. Die hier erhobenen Daten beziehen sich demnach auf psychiatrische Erkrankungen im Allgemeinen und nicht ausschließlich auf die Schizophrenie. Es wurde durch die Analyse der vier verschiedenen Risikogene eine Konsistenz struktureller Hirnregionen bezüglich einiger Vorbefunde ermittelt. Die aus diesen Veränderungen resultierenden abnormen neurobiologischen Funktionen und phänotypischen Verhaltensweisen sind in der Klinik schizophrener Patienten von Bedeutung.

In der Schizophrenieforschung stellen Risikogene und deren Polymorphismen eine zentrale Bedeutung dar. Bereits Emil Kraepelin befasste sich mit wissenschaftlichen Untersuchungen psychiatrischer Erkrankungen. Schon zu seiner Zeit wurde erstmals die Relevanz genetischer Faktoren in der Pathogenese schizophrener Erkrankungen vermutet. Darauf folgende Studien bekräftigten die genetische Ätiologie der Schizophrenie und lieferten wichtige Erkenntnisse einer nicht-genetischen Komponente dieser multifaktoriellen Erkrankung.

Multiple Kandidatengene, die ein erhöhtes Risiko für die Entstehung der Schizophrenie darstellen, wurden in zahlreichen Analysen beschrieben. Die Gene DTNBP-1, NRG-1, DISC-1 und G72 sowie verschiedene SNPs dieser genetischen Faktoren sind einige der am häufigsten untersuchten Risikogene.

Die in dieser Analyse beschriebenen strukturellen Hirnveränderungen bekräftigen diverse Vorbefunde über Risikogene und strukturelle Endophänotypen in der Schizophrenie und liefern weitere Anhaltspunkte für zukünftige Studien mit dem Ziel, die Ursachen dieser komplexen genetischen Erkrankung noch genauer zu erfassen.

5 Zusammenfassung

Der Begriff Imaging Genetics stellt eine Verbindung zwischen der Genetik bzw. genetischen Variationen und Daten aus funktionellen und strukturellen Neuroimaging-Methoden dar. Geneffekte können mittels MRI, fMRI, PET, SPECT oder EEG auf ZNS-Ebene dargestellt werden. Imaging Genetics stellt somit eine Methode dar, die psychiatrische Risikogene und deren Genprodukte mit veränderten Funktionen und Strukturen des ZNS und dem damit assoziierten Verhalten der Betroffenen in Verbindung bringt (Kempf und Meyer-Lindenberg 2006, Pezawas et al. 2007). Untersuchungen mit dieser Methode beinhalten das Potential, genetische Risikovarianten bzw. Individuen mit erhöhtem Risiko einer bestimmten Erkrankung zu identifizieren und biologische Mechanismen für die medizinische Behandlung der Erkrankten zu entwickeln (Hariri und Weinberger 2003).

Das Vorhandensein des starken genetischen Einflusses in der Ätiologie der Schizophrenie und anderer psychiatrischer Erkrankungen weisen Familien-, Zwillings- und Adoptionsstudien auf. Genomweite Kopplungs- und Assoziationsuntersuchungen brachten bestimmte chromosomale Regionen mit erhöhtem Risiko für diese Erkrankungen hervor. Mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit sind die Gene DTNBP-1, NRG-1, DISC-1 und G72 an der Entstehung psychiatrischer Erkrankungen bzw. speziell an der Schizophrenie beteiligt (Schumacher et al. 2007). Des Weiteren hat sich gezeigt, dass innerhalb dieser Dispositionsgene bestimmte allelische Variationen, sogenannte SNPs, mit erhöhtem Erkrankungsrisiko einhergehen.

Die in dieser Studie angewandte Neuroimaging-Methode ist die MRT. Durch Nutzung der T1-gewichteten MPRAGE-Sequenz ist eine genaue Unterscheidung zwischen den verschiedenen Hirnsubstanzen und die Darstellung eines dreidimensionalen strukturellen MRT-Bildes möglich.

Die Analyse der MRT-Bilder wurde unter Verwendung von VBM durchgeführt. VBM ist ein automatisiertes Verfahren, mit dem kleinste anatomische Variationen der Gehirnsubstanz zwischen zwei Gruppen von MRT-Datensätzen identifiziert werden können (Ashburner u. Friston 2000). Anhand dieser Methode konnten bezüglich aller vier untersuchten Risikogene Variationen bzw. eine Erhöhung des Volumens der

grauen Substanz in Hirnregionen des frontalen und temporalen Kortex, des linken Hippokampus, der parahippokampalen Region und des Nucleus caudatus, des cingulären Kortex, des Gyrus temporalis transversus (Heschl-Querwindungen), des Thalamus, der Insula, des Precuneus und des supramarginalen Kortex gefunden werden.

Untersucht wurde eine heterogene Gruppe von psychiatrisch Erkrankten, wobei neben Patienten mit Schizophrenie, Bipolarer Störung und Zwangsstörung auch gesunde Probanden in die Untersuchung mit eingeschlossen wurden. Diese Ergebnisse beziehen sich demnach nicht primär auf die Schizophrenie. Im Vergleich mit Vorbefunden zu strukturellen Hirnveränderungen bei Patienten mit Schizophrenie finden sich Übereinstimmungen mit den hier erhobenen Daten.

Die Ergebnisse dieser Studie repräsentieren die gefundenen Volumenvariationen der grauen Substanz als Endophänotypen des ZNS erkrankter Personen und bestärken die Relevanz der untersuchten Suszeptibilitätsgene der Schizophrenie und deren Polymorphismen als ätiologische Faktoren in der multifaktoriellen Genese psychiatrischer Erkrankungen.

6 Literaturverzeichnis

- Abi-Saab WM, D'Souza DC, Moghaddam B, Krystal JH (1998): The NMDA antagonist model for schizophrenia: promise and pitfalls. *Pharmacopsychiatry* 31 Suppl 2, 104-109
- Abou Jamra R, Schmael C, Cichon S, Rietschel M, Schumacher J, Nöthen MM (2006): The G72/G30 gene locus in psychiatric disorders: a challenge to diagnostic boundaries? *Schizophr Bull* 32(4), 599-608
- Andreasen N, Nasrallah HA, Dunn V, Olson SC, Grove WM, Ehrhardt JC, Coffman JA, Crossett JH (1986): Structural abnormalities in the frontal system in schizophrenia. A magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 43(2), 136-144
- Andreasen N, Ehrhardt JC, Swayze VW 2nd, Alliger RJ, Yuh WT, Cohen G, Ziebell S (1990): Magnetic resonance imaging of the brain in schizophrenia. The pathophysiologic significance of structural abnormalities. *Arch Gen Psychiatry* 47(1), 35-44
- Andreasen N, Arndt S, Swayze V 2nd, Cizadlo T, Flaum M, O'Leary D, Ehrhardt JC, Yuh WT (1994): Thalamic abnormalities in schizophrenia visualized through magnetic resonance image averaging. *Science* 266(5183), 294-298
- Arnone D, McIntosh AM, Tan GM, Ebmeier KP (2008): Meta-analysis of magnetic resonance imaging studies of the corpus callosum in schizophrenia. *Schizophr Res* 101(1-3), 124-132
- Ashburner J, Friston KJ (2000): Voxel-based morphometry--the methods. *Neuroimage* 11(6 Pt 1), 805-821
- Bassett AS, Chow EW (1999): 22q11 deletion syndrome: a genetic subtype of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 46(7), 882-891
- Bassett AS, Hodgkinson K, Chow EW, Correia S, Scutt LE, Weksberg R (1998): 22q11 deletion syndrome in adults with schizophrenia. *Am J Med Genet* 81(4), 328-337

- Bassett AS, Chow EW, Waterworth DM, Brzustowicz LM (2001a): Genetic insights into schizophrenia. *Can J Psychiatry* 46(2), 131-137
- Bassett AS, Chow EW, O'Neill S, Brzustowicz LM (2001b): Genetic insights into the neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia. *Schizophr Bull* 27(3), 417-430
- Benes FM (1998): Model generation and testing to probe neural circuitry in the cingulate cortex of postmortem schizophrenic brain. *Schizophr Bull* 24(2), 219-230
- Benes FM, Bird ED (1987): An analysis of the arrangement of neurons in the cingulate cortex of schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 44(7), 608-616
- Benes FM, Vincent SL, Alsterberg G, Bird ED, SanGiovanni JP (1992): Increased GABA-A receptor binding in superficial layers of cingulate cortex in schizophrenics. *J Neurosci* 12(3), 924-929
- Benson MA, Newey SE, Martin-Rendon E, Hawkes R, Blake DJ (2001): Dysbindin, a novel coiled-coil-containing protein that interacts with the dystrobrevins in muscle and brain. *J Biol Chem* 276(26), 24232-24241
- Benzel I, Bansal A, Browning BL, Galwey NW, Maycox PR, McGinnis R, Smart D, St Clair D, Yates P, Purvis I (2007): Interactions among genes in the ErbB-Neuregulin signalling network are associated with increased susceptibility to schizophrenia. *Behav Brain Funct* 3, 31
- Blackwood DH, Fordyce A, Walker MT, St Clair DM, Porteous DJ, Muir WJ (2001): Schizophrenia and affective disorders--cosegregation with a translocation at chromosome 1q42 that directly disrupts brain-expressed genes: clinical and P300 findings in a family. *Am J Hum Genet* 69(2), 428-433
- Blake DJ, Hawkes R, Benson MA, Beesley PW (1999): Different dystrophin-like complexes are expressed in neurons and glia. *J Cell Biol* 147(3), 645-658
- Bleuler M, Bleuler R (1986): Dementia praecox oder die Gruppe der Schizophrenien: Eugen Bleuler. *Br J Psychiatry* 149, 661-662
- Blier P, de Montigny C (1999): Serotonin and drug-induced therapeutic responses in major depression, obsessive-compulsive and panic disorders. *Neuropsychopharmacology* 21(2 Suppl), 91S-98S

- Bøddeker I, Ziegler A (2000): Association and linkage studies for the analysis of candidate genes. *Dtsch Med Wochenschr* 125(25-26), 810-815
- Bogerts B, Meertz E, Schönfeldt-Bausch R (1985): Basal ganglia and limbic system pathology in schizophrenia. A morphometric study of brain volume and shrinkage. *Arch Gen Psychiatry* 42(8), 784-791
- Breen G, Brown J, Maude S, Fox H, Collier D, Li T, Arranz M, Shaw D, StClair D (1999): -141 C del/ins polymorphism of the dopamine receptor 2 gene is associated with schizophrenia in a British population. *Am J Med Genet* 88(4), 407-410
- Breen G, Prata D, Osborne S, Munro J, Sinclair M, Li T, Staddon S, Dempster D, Sainz R, Arroyo B (2006): Association of the dysbindin gene with bipolar affective disorder. *Am J Psychiatry* 163(9), 1636-1638
- Brown AS, Schaefer CA, Wyatt RJ, Goetz R, Begg MD, Gorman JM, Susser ES (2000): Maternal exposure to respiratory infections and adult schizophrenia spectrum disorders: a prospective birth cohort study. *Schizophr Bull* 26(2), 287-295
- Brown AS, Cohen P, Harkavy-Friedman J, Babulas V, Malaspina D, Gorman JM, Susser ES (2001): A.E. Bennett Research Award. Prenatal rubella, premorbid abnormalities, and adult schizophrenia. *Biol Psychiatry* 49(6), 473-486
- Buka SL, Cannon TD, Torrey EF, Yolken RH; Collaborative Study Group on the Perinatal Origins of Severe Psychiatric Disorders (2008): Maternal exposure to herpes simplex virus and risk of psychosis among adult offspring. *Biol Psychiatry* 63(8), 809-815
- Burdick KE, Lencz T, Funke B, Finn CT, Szeszko PR, Kane JM, Kucherlapati R, Malhotra AK (2006): Genetic variation in DTNBP-1 influences general cognitive ability. *Hum Mol Genet* 15(10), 1563-1568
- Callicott JH, Straub RE, Pezawas L, Egan MF, Mattay VS, Hariri AR, Verchinski BA, Meyer-Lindenberg A, Balkissoon R, Kolachana B (2005): Variation in DISC-1 affects hippocampal structure and function and increases risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102(24), 8627-8632

- Cannon M, Jones PB, Murray RM (2002): Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. *Am J Psychiatry* 159(7), 1080-1092
- Cannon TD, Rosso IM, Hollister JM, Bearden CE, Sanchez LE, Hadley T (2000): A prospective cohort study of genetic and perinatal influences in the etiology of schizophrenia. *Schizophr Bull* 26(2), 351-366
- Cannon TD, Hennah W, van Erp TG, Thompson PM, Lonnqvist J, Huttunen M, Gasperoni T, Tuulio-Henriksson A, Pirkola T, Toga AW (2005): Association of DISC-1/TRAX haplotypes with schizophrenia, reduced prefrontal gray matter, and impaired short- and long-term memory. *Arch Gen Psychiatry* 62(11), 1205-1213
- Cardno AG, Gottesman II (2000): Twin studies of schizophrenia: from bow-and-arrow concordances to star wars Mx and functional genomics. *Am J Med Genet* 97(1), 12-17
- Chaim TM, Duran FL, Uchida RR, Périco CA, de Castro CC, Busatto GF (2007): Volumetric reduction of the corpus callosum in Alzheimer's disease in vivo as assessed with voxel-based morphometry. *Psychiatry Res* 154(1), 59-68
- Chakos MH, Schobel SA, Gu H, Gerig G, Bradford D, Charles C, Lieberman JA (2005): Duration of illness and treatment effects on hippocampal volume in male patients with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 186, 26-31
- Chubb JE, Bradshaw NJ, Soares DC, Porteous DJ, Millar JK (2008): The DISC locus in psychiatric illness. *Mol Psychiatry* 13(1), 36-64
- Chumakov I, Blumenfeld M, Guerassimenko O, Cavarec L, Palicio M, Abderrahim H, Bougueleret L, Barry C, Tanaka H, La Rosa P (2002): Genetic and physiological data implicating the new human gene G72 and the gene for D-amino acid oxidase in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99(21), 13675-13680
- Clapcote SJ, Lipina TV, Millar JK, Mackie S, Christie S, Ogawa F, Lerch JP, Trimble K, Uchiyama M, Sakuraba Y (2007): Behavioral phenotypes of Disc-1 missense mutations in mice. *Neuron* 54(3), 387-402
- Coyle JT (1996): The glutamatergic dysfunction hypothesis for schizophrenia. *Harv Rev Psychiatry* 3(5), 241-253

- Davis KL, Kahn RS, Ko G, Davidson M (1991): Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am J Psychiatry* 148(11), 1474-1486
- Detera-Wadleigh SD, McMahon FJ (2006): G72/G30 in schizophrenia and bipolar disorder: review and meta-analysis. *Biol Psychiatry* 60(2), 106-114
- DeVries MW, Müller N, Möller HJ, Saugstad LF (2008): Emil Kraepelin's legacy: systematic clinical observation and the categorical classification of psychiatric diseases. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 258 Suppl 2, 1-2
- Dickerson FB, Boronow JJ, Stallings C, Origoni AE, Ruslanova I, Yolken RH (2003): Association of serum antibodies to herpes simplex virus 1 with cognitive deficits in individuals with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 60(5), 466-472
- Di Giorgio A, Blasi G, Sambataro F, Rampino A, Papazacharias A, Gambi F, Romano R, Caforio G, Rizzo M, Latorre V (2008): Association of the SerCys DISC-1 polymorphism with human hippocampal formation gray matter and function during memory encoding. *Eur J Neurosci* 28(10), 2129-2136
- Dohrenwend BP, Levav I, Shrout PE, Schwartz S, Naveh G, Link BG, Skodol AE, Stueve A (1992): Socioeconomic status and psychiatric disorders: the causation-selection issue. *Science* 255(5047), 946-952
- Donohoe G, Morris DW, De Sanctis P, Magno E, Montesi JL, Garavan HP, Robertson IH, Javitt DC, Gill M, Corvin AP (2008): Early visual processing deficits in dysbindin-associated schizophrenia. *Biol Psychiatry* 63(5), 484-489
- Dutt A, McDonald C, Dempster E, Prata D, Shaikh M, Williams I, Schulze K, Marshall N, Walshe M, Allin M (2009): The effect of COMT, BDNF, 5-HTT, NRG-1 and DTNBP-1 genes on hippocampal and lateral ventricular volume in psychosis. *Psychol Med* 39(11), 1783-1797
- Ebdrup BH, Glenthøj B, Rasmussen H, Aggernaes B, Langkilde AR, Paulson OB, Lublin H, Skimminge A, Baaré W (2010): Hippocampal and caudate volume reductions in antipsychotic-naive first-episode schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci* 35(2), 95-104
- Egan MF, Goldberg TE, Kolachana BS, Callicott JH, Mazzanti CM, Straub RE, Goldman D, Weinberger DR (2001): Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98(12), 6917-6922

- Ekelund J, Hennah W, Hiekkalinna T, Parker A, Meyer J, Lönqvist J, Peltonen L (2004): Replication of 1q42 linkage in Finnish schizophrenia pedigrees. *Mol Psychiatry* 9(11), 1037-1041
- Falls DL (2003): Neuregulins: functions, forms, and signaling strategies. *Exp Cell Res* 284(1), 14-30
- Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ, Poline J-P, Frith CD, Frackowiak RSJ (1995): Statistical parametric maps in functional imaging: A general linear approach. *Hum Brain Mapp* 2(4), 189-210
- Funke B, Finn CT, Plocik AM, Lake S, DeRosse P, Kane JM, Kucherlapati R, Malhotra AK (2004): Association of the DTNBP-1 locus with schizophrenia in a U.S. population. *Am J Hum Genet* 75(5), 891-898
- Ganguli R, Brar JS, Chengappa KN, Yang ZW, Nimgaonkar VL, Rabin BS (1993): Autoimmunity in schizophrenia: a review of recent findings. *Ann Med* 25(5), 489-496
- Gasperoni TL, Ekelund J, Huttunen M, Palmer CG, Tuulio-Henriksson A, Lönqvist J, Kaprio J, Peltonen L, Cannon TD (2003): Genetic linkage and association between chromosome 1q and working memory function in schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 116B(1), 8-16
- Gerecke KM, Wyss JM, Carroll SL (2004): Neuregulin-1beta induces neurite extension and arborization in cultured hippocampal neurons. *Mol Cell Neurosci* 27(4), 379-393
- Gerritsen VB (2011): Tipping the mind. *Protein Spotlight* 129
- Gershon ES (2000): Bipolar illness and schizophrenia as oligogenic diseases: implications for the future. *Biol Psychiatry* 47(3), 240-244
- Gitelman DR, Ashburner J, Friston KJ, Tyler LK, Price CJ (2001): Voxel-based morphometry of herpes simplex encephalitis. *Neuroimage* 13(4), 623-631
- Goff DC, Coyle JT (2001): The emerging role of glutamate in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 158(9), 1367-1377
- Goldberg TE, Straub RE, Callicott JH, Hariri A, Mattay VS, Bigelow L, Coppola R, Egan MF, Weinberger DR (2006): The G72/G30 gene complex and

cognitive abnormalities in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 31(9), 2022-2032

- Good CD, Johnsrude IS, Ashburner J, Henson RN, Friston KJ, Frackowiak RS (2001): A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *Neuroimage* 14(1 Pt 1), 21-36
- Gottesman II, Shields J (1976): A critical review of recent adoption, twin, and family studies of schizophrenia: behavioral genetics perspectives. *Schizophr Bull* 2(3), 360-401
- Gottesman II, Gould TD (2003): The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry* 160(4), 636-645
- Gruber O, Falkai P, Schneider-Axmann T, Schwab SG, Wagner M, Maier W (2008): Neuregulin-1 haplotype HAP(ICE) is associated with lower hippocampal volumes in schizophrenic patients and in non-affected family members. *J Psychiatr Res* 43(1), 1-6
- Guo AY, Sun J, Riley BP, Thiselton DL, Kendler KS, Zhao Z (2009): The dystrobrevin-binding protein 1 gene: features and networks. *Mol Psychiatry* 14(1), 18-29
- Hall J, Whalley HC, Job DE, Baig BJ, McIntosh AM, Evans KL, Thomson PA, Porteous DJ, Cunningham-Owens DG, Johnstone EC (2006): A neuregulin-1 variant associated with abnormal cortical function and psychotic symptoms. *Nat Neurosci* 9(12), 1477-1478
- Hall J, Whalley HC, Moorhead TW, Baig BJ, McIntosh AM, Job DE, Owens DG, Lawrie SM, Johnstone EC (2008): Genetic variation in the DAOA (G72) gene modulates hippocampal function in subjects at high risk of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 64(5), 428-433
- Hariri AR, Weinberger DR (2003): Imaging genomics. *Br Med Bull* 65, 259-270
- Hariri AR, Drabant EM, Weinberger DR (2006): Imaging genetics: perspectives from studies of genetically driven variation in serotonin function and corticolimbic affective processing. *Biol Psychiatry* 59(10), 888-897
- Harrison PJ (2004): The hippocampus in schizophrenia: a review of the neuropathological evidence and its pathophysiological implications. *Psychopharmacology (Berl)* 174(1), 151-162

- Hashimoto K, Fukushima T, Shimizu E, Komatsu N, Watanabe H, Shinoda N, Nakazato M, Kumakiri C, Okada S, Hasegawa H (2003): Decreased serum levels of D-serine in patients with schizophrenia: evidence in support of the N-methyl-D-aspartate receptor hypofunction hypothesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 60(6), 572-576
- Hashimoto R, Numakawa T, Ohnishi T, Kumamaru E, Yagasaki Y, Ishimoto T, Mori T, Nemoto K, Adachi N, Izumi A (2006): Impact of the DISC-1 Ser704Cys polymorphism on risk for major depression, brain morphology and ERK signaling. *Hum Mol Genet* 15(20), 3024-3033
- Heckers S (2001): Neuroimaging studies of the hippocampus in schizophrenia. *Hippocampus* 11(5), 520-528
- Heckers S, Konradi C (2002): Hippocampal neurons in schizophrenia. *J Neural Transm* 109(5-6), 891-905
- Heimer L, Van Hoesen GW (2006): The limbic lobe and its output channels: implications for emotional functions and adaptive behavior. *Neurosci Biobehav Rev* 30(2), 126-147
- Hennah W, Tuulio-Henriksson A, Paunio T, Ekelund J, Varilo T, Partonen T, Cannon TD, Lönngqvist J, Peltonen L (2005): A haplotype within the DISC-1 gene is associated with visual memory functions in families with a high density of schizophrenia. *Mol Psychiatry* 10(12), 1097-1103
- Hodgkinson CA, Goldman D, Jaeger J, Persaud S, Kane JM, Lipsky RH, Malhotra AK (2004): Disrupted in schizophrenia 1 (DISC-1): association with schizophrenia, schizoaffective disorder, and bipolar disorder. *Am J Hum Genet* 75(5), 862-872
- Hoff P, Beer D (1992): Introductory remarks on the translation of Emil Kraepelin's paper *Die Erscheinungsformen des Irreseins* (1920). *Hist Psychiatry* 3(12), 499-429
- Hollingshead AB, Redlich FC (2007): Social class and mental illness: a community study. 1958. *Am J Public Health* 97(10), 1756-1757
- Honea R, Crow TJ, Passingham D, Mackay CE (2005): Regional deficits in brain volume in schizophrenia: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Am J Psychiatry* 162(12), 2233-2245

- Izumoto Y, Inoue S, Yasuda N (1999): Schizophrenia and the influenza epidemics of 1957 in Japan. *Biol Psychiatry* 46(1), 119-124
- Javitt DC (2004): Glutamate as a therapeutic target in psychiatric disorders. *Mol Psychiatry* 9(11), 984-997
- Javitt DC, Zukin SR (1991): Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 148(10), 1301-1308
- Jentsch JD, Roth RH (1999): The neuropsychopharmacology of phencyclidine: from NMDA receptor hypofunction to the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 20(3), 201-225
- Kassubek J, Juengling FD, Hellwig B, Spreer J, Lücking CH (2002): Thalamic gray matter changes in unilateral Parkinsonian resting tremor: a voxel-based morphometric analysis of 3-dimensional magnetic resonance imaging. *Neurosci Lett* 323(1), 29-32
- Kassubek J, Unrath A, Huppertz HJ, Lulé D, Ethofer T, Sperfeld AD, Ludolph AC (2005): Global brain atrophy and corticospinal tract alterations in ALS, as investigated by voxel-based morphometry of 3-D MRI. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 6(4), 213-220
- Kelly BD, O'Callaghan E, Waddington JL, Feeney L, Browne S, Scully PJ, Clarke M, Quinn JF, McTigue O, Morgan MG (2010): Schizophrenia and the city: A review of literature and prospective study of psychosis and urbanicity in Ireland. *Schizophr Res* 116(1), 75-89
- Kempf L, Meyer-Lindenberg A (2006): Imaging Genetics and Psychiatry. *FOCUS* 4(3), 327-338
- Kéri S (2009): Genes for psychosis and creativity: a promoter polymorphism of the neuregulin-1 gene is related to creativity in people with high intellectual achievement. *Psychol Sci* 20(9), 1070-1073
- Keshavan MS, Kulkarni S, Bhojraj T, Francis A, Diwadkar V, Montrose DM, Seidman LJ, Sweeney J (2010): Premorbid cognitive deficits in young relatives of schizophrenia patients. *Front Hum Neurosci* 3, 62
- Kim JS, Kornhuber HH, Schmid-Burgk W, Holzmüller B (1980): Low cerebrospinal fluid glutamate in schizophrenic patients and a new hypothesis on schizophrenia. *Neurosci Lett* 20(3), 379-382

- Kircher T, Krug A, Markov V, Whitney C, Krach S, Zerres K, Eggermann T, Stöcker T, Shah NJ, Treutlein J (2009): Genetic variation in the schizophrenia-risk gene neuregulin-1 correlates with brain activation and impaired speech production in a verbal fluency task in healthy individuals. *Hum Brain Mapp* 30(10), 3406-3416
- Korostishevsky M, Kaganovich M, Cholostoy A, Ashkenazi M, Ratner Y, Dahary D, Bernstein J, Bening-Abu-Shach U, Ben-Asher E, Lancet D (2004): Is the G72/G30 locus associated with schizophrenia? single nucleotide polymorphisms, haplotypes, and gene expression analysis. *Biol Psychiatry* 56(3), 169-176
- Krug A, Markov V, Eggermann T, Krach S, Zerres K, Stöcker T, Shah NJ, Schneider F, Nöthen MM, Treutlein J (2008): Genetic variation in the schizophrenia-risk gene neuregulin-1 correlates with differences in frontal brain activation in a working memory task in healthy individuals. *Neuroimage* 42(4), 1569-1576
- Krug A, Markov V, Krach S, Jansen A, Zerres K, Eggermann T, Stöcker T, Shah NJ, Nöthen MM, Georgi A (2011): Genetic variation in G72 correlates with brain activation in the right middle temporal gyrus in a verbal fluency task in healthy individuals. *Hum Brain Mapp* 32(1), 118-126
- Kubicki M, Shenton ME, Salisbury DF, Hirayasu Y, Kasai K, Kikinis R, Jolesz FA, McCarley RW (2002): Voxel-based morphometric analysis of gray matter in first episode schizophrenia. *Neuroimage* 17(4), 1711-1719
- Lander ES, Schork NJ (1994): Genetic dissection of complex traits. *Science* 265(5181), 2037-2048
- Laruelle M, Abi-Dargham A, Gil R, Kegeles L, Innis R (1999): Increased dopamine transmission in schizophrenia: relationship to illness phases. *Biol Psychiatry* 46(1), 56-72
- Law A (2003): Schizophrenia, IV: neuregulin-1 in the human brain. *Am J Psychiatry* 160(8), 1392
- Law A, Deakin JF (2001): Asymmetrical reductions of hippocampal NMDAR1 glutamate receptor mRNA in the psychoses. *Neuroreport* 12(13), 2971-2974

- Law A, Shannon Weickert C, Hyde TM, Kleinman JE, Harrison PJ (2004): Neuregulin-1 (NRG-1)-mRNA and protein in the adult human brain. *Neuroscience* 127(1), 125-136
- Lawrie SM, Abukmeil SS (1998): Brain abnormality in schizophrenia. A systematic and quantitative review of volumetric magnetic resonance imaging studies. *Br J Psychiatry* 172, 110-120
- Leweke FM, Gerth CW, Koethe D, Klosterkötter J, Ruslanova I, Krivogorsky B, Torrey EF, Yolken RH (2004): Antibodies to infectious agents in individuals with recent onset schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 254(1), 4-8
- Lewis CM, Levinson DF, Wise LH, DeLisi LE, Straub RE, Hovatta I, Williams NM, Schwab SG, Pulver AE, Faraone SV (2003): Genome scan meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder, part II: Schizophrenia. *Am J Hum Genet* 73(1), 34-48
- Lewis S (1996): Structural brain imaging in biological psychiatry. *Br Med Bull* 52(3), 465-473
- Li D, He L (2007): Association study between the dystrobrevin binding protein 1 gene (DTNBP-1) and schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res* 96(1-3), 112-118
- Li D, Collier DA, He L (2006): Meta-analysis shows strong positive association of the neuregulin-1 (NRG-1)-gene with schizophrenia. *Hum Mol Genet* 15(12), 1995-2002
- Lieberman JA, Mailman RB, Duncan G, Sikich L, Chakos M, Nichols DE, Kraus JE (1998): Serotonergic basis of antipsychotic drug effects in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 44(11), 1099-1117
- Luciano M, Miyajima F, Lind PA, Bates TC, Horan M, Harris SE, Wright MJ, Ollier WE, Hayward C, Pendleton N (2009): Variation in the dysbindin gene and normal cognitive function in three independent population samples. *Genes Brain Behav* 8(2), 218-227
- Lucki I (1998): The spectrum of behaviors influenced by serotonin. *Biol Psychiatry* 44(3), 151-162
- Ma J, Qin W, Wang XY, Guo TW, Bian L, Duan SW, Li XW, Zou FG, Fang YR, Fang JX (2006): Further evidence for the association between G72/G30 genes

and schizophrenia in two ethnically distinct populations. *Mol Psychiatry* 11(5), 479-487

- Maier W, Zobel A, Rietschel M (2003): Genetics of schizophrenia and affective disorders. *Pharmacopsychiatry* 36 Suppl 3, S195-202
- Malaspina D, Corcoran C, Kleinhaus KR, Perrin MC, Fennig S, Nahon D, Friedlander Y, Harlap S (2008): Acute maternal stress in pregnancy and schizophrenia in offspring: a cohort prospective study. *BMC Psychiatry* 8, 71
- Mamah D, Harms MP, Wang L, Barch D, Thompson P, Kim J, Miller MI, Csernansky JG (2008): Basal ganglia shape abnormalities in the unaffected siblings of schizophrenia patients. *Biol Psychiatry* 64(2), 111-120
- Markov V, Krug A, Krach S, Whitney C, Eggermann T, Zerres K, Stöcker T, Shah NJ, Nöthen MM, Treutlein J (2009): Genetic variation in schizophrenia-risk-gene dysbindin 1 modulates brain activation in anterior cingulate cortex and right temporal gyrus during language production in healthy individuals. *Neuroimage* 47(4), 2016-2022
- Mata I, Perez-Iglesias R, Roiz-Santiañez R, Tordesillas-Gutierrez D, Gonzalez-Mandly A, Berja A, Vazquez-Barquero JL, Crespo-Facorro B (2010): Additive effect of NRG-1 and DISC-1 genes on lateral ventricle enlargement in first episode schizophrenia. *Neuroimage* 53(3), 1016-1022
- McDonald C, Grech A, Touloupoulou T, Schulze K, Chapple B, Sham P, Walshe M, Sharma T, Sigmundsson T, Chitnis X (2002): Brain volumes in familial and non-familial schizophrenic probands and their unaffected relatives. *Am J Med Genet* 114(6), 616-625
- McDonald C, Marshall N, Sham PC, Bullmore ET, Schulze K, Chapple B, Bramon E, Filbey F, Quraishi S, Walshe M (2006): Regional brain morphometry in patients with schizophrenia or bipolar disorder and their unaffected relatives. *Am J Psychiatry* 163(3), 478-487
- McGue M, Gottesman II (1989): Genetic linkage in schizophrenia: perspectives from genetic epidemiology. *Schizophr Bull* 15(3), 453-464
- McIntosh AM, Job DE, Moorhead TW, Harrison LK, Forrester K, Lawrie SM, Johnstone EC (2004): Voxel-based morphometry of patients with schizophrenia or bipolar disorder and their unaffected relatives. *Biol Psychiatry* 56(8), 544-552

- McIntosh AM, Job DE, Moorhead WJ, Harrison LK, Whalley HC, Johnstone EC, Lawrie SM (2006): Genetic liability to schizophrenia or bipolar disorder and its relationship to brain structure. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 141B(1), 76-83
- Meador-Woodruff JH, Healy DJ (2000): Glutamate receptor expression in schizophrenic brain. *Brain Res Brain Res Rev* 31(2-3), 288-294
- Mednick SA, Machon RA, Huttunen MO, Bonett D (1988): Adult schizophrenia following prenatal exposure to an influenza epidemic. *Arch Gen Psychiatry* 45(2), 189-192
- Miyamoto S, LaMantia AS, Duncan GE, Sullivan P, Gilmore JH, Liebermann JA (2003): Recent advances in the neurobiology of schizophrenia. *Mol Interv* 3(1), 27-39
- Möller HJ, Laux G, Geister A : *Psychiatrie und Psychotherapie*. (Duale Reihe), 3. Auflage; Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart 2005
- Mössner R, Schuhmacher A, Wagner M, Quednow BB, Frommann I, Kühn KU, Schwab SG, Rietschel M, Falkai P, Wölwer W (2010): *DAOA/G72* predicts the progression of prodromal syndromes to first episode psychosis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 260(3), 209-215
- Muir WJ, Pickard BS, Blackwood DH (2008): Disrupted-in-Schizophrenia-1. *Curr Psychiatry Rep* 10(2), 140-147
- Müller N, Riedel M, Gruber R, Ackenheil M, Schwarz MJ (2000): The immune system and schizophrenia. An integrative view. *Ann N Y Acad Sci* 917, 456-467
- Murdoch H, Mackie S, Collins DM, Hill EV, Bolger GB, Klusmann E, Porteous DJ, Millar JK, Houslay MD (2007): Isoform-selective susceptibility of DISC-1/phosphodiesterase-4 complexes to dissociation by elevated intracellular cAMP levels. *J Neurosci* 27(35), 9513-9524
- Mutsuddi M, Morris DW, Waggoner SG, Daly MJ, Scolnick EM, Sklar P (2006): Analysis of high-resolution HapMap of DTNBP-1 (Dysbindin) suggests no consistency between reported common variant associations and schizophrenia. *Am J Hum Genet* 79(5), 903-909

- Nakata K, Lipska BK, Hyde TM, Ye T, Newburn EN, Morita Y, Vakkalanka R, Barenboim M, Sei Y, Weinberger DR (2009): DISC-1 splice variants are upregulated in schizophrenia and associated with risk polymorphisms. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106(37), 15873-15878
- Nelson MD, Saykin AJ, Flashman LA, Riordan HJ (1998): Hippocampal volume reduction in schizophrenia as assessed by magnetic resonance imaging: a meta-analytic study. *Arch Gen Psychiatry* 55(5), 433-440
- Numakawa T, Yagasaki Y, Ishimoto T, Okada T, Suzuki T, Iwata N, Ozaki N, Taguchi T, Tatsumi M, Kamijima K (2004): Evidence of novel neuronal functions of dysbindin, a susceptibility gene for schizophrenia. *Hum Mol Genet* 13(21), 2699-2708
- Okada M, Corfas G (2004): Neuregulin-1 downregulates postsynaptic GABA-A receptors at the hippocampal inhibitory synapse. *Hippocampus* 14(3), 337-344
- Owen MJ, Williams NM, O'Donovan MC (2004): Dysbindin-1 and schizophrenia: from genetics to neuropathology. *J Clin Invest* 113(9), 1255-1257
- Peen J, Dekker J (1997): Admission rates for schizophrenia in The Netherlands: an urban/rural comparison. *Acta Psychiatr Scand* 96(4), 301-305
- Pezawas L, Moser U, Kasper S (2007): Die Neurobiologie der Depression - im Fokus: Imaging Genetics. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 8(1), 35-44
- Prasad KM, Keshavan MS (2008): Structural cerebral variations as useful endophenotypes in schizophrenia: do they help construct "extended endophenotypes"? *Schizophr Bull* 34(4), 774-790
- Qu M, Tang F, Yue W, Ruan Y, Lu T, Liu Z, Zhang H, Han Y, Zhang D, Wang F (2007): Positive association of the Disrupted-in-Schizophrenia-1 gene (DISC-1) with schizophrenia in the Chinese Han population. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 144B(3), 266-270
- Reveley AM, Reveley MA, Clifford CA, Murray RM (1982): Cerebral ventricular size in twins discordant for schizophrenia. *Lancet* 1982,1, 540-541
- Risch N (1990): Linkage strategies for genetically complex traits. I. Multilocus models. *Am J Hum Genet* 46(2), 222-228

- Rujescu D (2007): Psychiatrische Erkrankungen: Genetik der Schizophrenie. *Biospektrum* 07/2007, 727-729
- Saze T, Hirao K, Namiki C, Fukuyama H, Hayashi T, Murai T (2007): Insular volume reduction in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 257(8), 473-479
- Scherk H, Kemmer C, Usher J, Reith W, Falkai P, Gruber O (2008): No change to grey and white matter volumes in bipolar I disorder patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 258(6), 345-349
- Schmitt A, Parlapani E, Gruber O, Wobrock T, Falkai P (2008): Impact of neuregulin-1 on the pathophysiology of schizophrenia in human post-mortem studies. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 258 Suppl 5, 35-39
- Schulze TG, Ohlraun S, Czerski PM, Schumacher J, Kassem L, Deschner M, Gross M, Tullius M, Heidmann V, Kovalenko S (2005): Genotype-phenotype studies in bipolar disorder showing association between the DAOA/G30 locus and persecutory delusions: a first step toward a molecular genetic classification of psychiatric phenotypes. *Am J Psychiatry* 162(11), 2101-2108
- Schumacher J, Jamra RA, Freudenberg J, Becker T, Ohlraun S, Otte AC, Tullius M, Kovalenko S, Bogaert AV, Maier W (2004): Examination of G72 and D-amino-acid oxidase as genetic risk factors for schizophrenia and bipolar affective disorder. *Mol Psychiatry* 9(2), 203-207
- Schumacher J, Cichon S, Nöthen M, Propping P (2007): Psychiatrische Genetik: Genetik schizophrener und affektiver Störungen. *Biospektrum* 02/2007, 128-133
- Schwab SG, Knapp M, Mondabon S, Hallmayer J, Borrmann-Hassenbach M, Albus M, Lerer B, Rietschel M, Trixler M, Maier W (2003): Support for association of schizophrenia with genetic variation in the 6p22.3 gene, dysbindin, in sib-pair families with linkage and in an additional sample of triad families. *Am J Hum Genet* 72(1), 185-190
- Seidman LJ, Faraone SV, Goldstein JM, Kremen WS, Horton NJ, Makris N, Toomey R, Kennedy D, Caviness VS, Tsuang MT (2002): Left hippocampal volume as a vulnerability indicator for schizophrenia: a magnetic resonance imaging morphometric study of nonpsychotic first-degree relatives. *Arch Gen Psychiatry* 59(9), 839-849

- Shenton ME, Dickey CC, Frumin M, McCarley RW (2001): A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophr Res* 49(1-2), 1-52
- Shi J, Badner JA, Gershon ES, Liu C (2008): Allelic association of G72/G30 with schizophrenia and bipolar disorder: a comprehensive meta-analysis. *Schizophr Res* 98(1-3), 89-97
- Shifman S, Bronstein M, Sternfeld M, Pisanté-Shalom A, Lev-Lehman E, Weizman A, Reznik I, Spivak B, Grisaru N, Karp L (2002): A highly significant association between a COMT haplotype and schizophrenia. *Am J Hum Genet* 71(6), 1296-1302
- Smyrnis N, Kattoulas E, Stefanis NC, Avramopoulos D, Stefanis CN, Evdokimidis I (2011): Schizophrenia-Related Neuregulin-1 Single-Nucleotide Polymorphisms Lead to Deficient Smooth Eye Pursuit in a Large Sample of Young Men. *Schizophr Bull* 37(4), 822-831
- Snyder SH, Banerjee SP, Yamamura HI, Greenberg D (1974): Drugs, neurotransmitters, and schizophrenia. *Science* 184(4143), 1243-1253
- St Clair D, Blackwood D, Muir W, Carothers A, Walker M, Spowart G, Gosden C, Evans HJ (1990): Association within a family of a balanced autosomal translocation with major mental illness. *Lancet* 336(8706), 13-16
- Stefansson H, Sigurdsson E, Steinthorsdottir V, Bjornsdottir S, Sigmundsson T, Ghosh S, Brynjolfsson J, Gunnarsdottir S, Ivarsson O, Chou TT (2002): Neuregulin-1 and susceptibility to schizophrenia. *Am J Hum Genet* 71(4), 877-892
- Stefansson H, Sarginson J, Kong A, Yates P, Steinthorsdottir V, Gudfinnsson E, Gunnarsdottir S, Walker N, Petursson H, Crombie C (2003): Association of neuregulin-1 with schizophrenia confirmed in a Scottish population. *Am J Hum Genet* 72(1), 83-87
- Straub RE, Jiang Y, MacLean CJ, Ma Y, Webb BT, Myakishev MV, Harris-Kerr C, Wormley B, Sadek H, Kadambi B (2002): Genetic variation in the 6p22.3 gene DTNBP-1, the human ortholog of the mouse dysbindin gene, is associated with schizophrenia. *Am J Hum Genet* 71(2), 337-348
- Suddath RL, Casanova MF, Goldberg TE, Daniel DG, Kelsoe JR Jr, Weinberger DR (1989): Temporal lobe pathology in schizophrenia: a

quantitative magnetic resonance imaging study. *Am J Psychiatry* 146(4), 464-472

- Suddath RL, Christison GW, Torrey EF, Casanova MF, Weinberger DR (1990): Anatomical abnormalities in the brains of monozygotic twins discordant for schizophrenia. *N Engl J Med* 322(12), 789-794
- Susser ES, Lin SP (1992): Schizophrenia after prenatal exposure to the Dutch Hunger Winter of 1944-1945. *Arch Gen Psychiatry* 49(12), 983-988
- Suvisaari J, Haukka J, Tanskanen A, Hovi T, Lönnqvist J (1999): Association between prenatal exposure to poliovirus infection and adult schizophrenia. *Am J Psychiatry* 156(7), 1100-1102
- Szeszko PR, Hodgkinson CA, Robinson DG, Derosse P, Bilder RM, Lencz T, Burdick KE, Napolitano B, Betensky JD, Kane JM (2008): DISC-1 is associated with prefrontal cortical gray matter and positive symptoms in schizophrenia. *Biol Psychol* 79(1), 103-110
- Takahashi T, Kawasaki Y, Kurokawa K, Hagino H, Nohara S, Yamashita I, Nakamura K, Murata M, Matsui M, Suzuki M (2002): Lack of normal structural asymmetry of the anterior cingulate gyrus in female patients with schizophrenia: a volumetric magnetic resonance imaging study. *Schizophr Res* 55(1-2), 69-81
- Takahashi T, Suzuki M, Hagino H, Zhou SY, Kawasaki Y, Nohara S, Nakamura K, Yamashita I, Seto H, Kurachi M (2004): Bilateral volume reduction of the insular cortex in patients with schizophrenia: a volumetric MRI Study. *Psychiatry Res* 132(2), 187-196
- Takahashi T, Suzuki M, Tsunoda M, Maeno N, Kawasaki Y, Zhou SY, Hagino H, Niu L, Tsuneki H, Kobayashi S (2009): The Disrupted-in-Schizophrenia-1 Ser704Cys polymorphism and brain morphology in schizophrenia. *Psychiatry Res* 172(2), 128-135
- Takei N, Mortensen PB, Klaening U, Murray RM, Sham PC, O'Callaghan E, Munk-Jørgensen P (1996): Relationship between in utero exposure to influenza epidemics and risk of schizophrenia in Denmark. *Biol Psychiatry* 40(9), 817-824
- Talbot K, Eidem WL, Tinsley CL, Benson MA, Thompson EW, Smith RJ, Hahn CG, Siegel SJ, Trojanowski JQ, Gur RE (2004): Dysbindin-1 is reduced in

- intrinsic, glutamatergic terminals of the hippocampal formation in schizophrenia. *J Clin Invest* 113(9), 1353-1363
- Talbot K, Cho DS, Ong WY, Benson MA, Han LY, Kazi HA, Kamins J, Hahn CG, Blake DJ, Arnold SE (2006): Dysbindin-1 is a synaptic and microtubular protein that binds brain snapin. *Hum Mol Genet* 15(20), 3041-3054
 - Tang JX, Zhou J, Fan JB, Li XW, Shi YY, Gu NF, Feng GY, Xing YL, Shi JG, He L (2003): Family-based association study of DTNBP-1 in 6p22.3 and schizophrenia. *Mol Psychiatry* 8(8), 717-718
 - Thaker GK (2008): Neurophysiological endophenotypes across bipolar and schizophrenia psychosis. *Schizophr Bull* 34(4), 760-773
 - Thomas HV, Dalman C, David AS, Gentz J, Lewis G, Allebeck P (2001): Obstetric complications and risk of schizophrenia. Effect of gender, age at diagnosis and maternal history of psychosis. *Br J Psychiatry* 179, 409-414
 - Tölle R: Psychiatrie. 12. Auflage; Springer-Verlag Berlin, Berlin 1999
 - Tölle R (2008): Eugen Bleuler (1857-1939) and German psychiatry. *Nervenarzt* 79(1), 90-96, 98
 - Torrey EF, Rawlings R, Waldman IN (1988): Schizophrenic births and viral diseases in two states. *Schizophr Res* 1(1), 73-77
 - Trepel M: Neuroanatomie: Struktur und Funktion. 2. Auflage; Urban und Fischer Verlag, München 1999
 - Tsuang MT, Stone WS, Faraone SV (1999): Schizophrenia: a review of genetic studies. *Harv Rev Psychiatry* 7(4), 185-207
 - Tsuang MT, Stone WS, Faraone SV (2001): Genes, environment and schizophrenia. *Br J Psychiatry Suppl* 178(40), s18-24
 - Van Den Bogaert A, Schumacher J, Schulze TG, Otte AC, Ohlraun S, Kovalenko S, Becker T, Freudenberg J, Jönsson EG, Mattila-Evenden M (2003): The DTNBP-1 (dysbindin) gene contributes to schizophrenia, depending on family history of the disease. *Am J Hum Genet* 73(6), 1438-1443
 - Van den Oord EJ, Sullivan PF, Jiang Y, Walsh D, O'Neill FA, Kendler KS, Riley BP (2003): Identification of a high-risk haplotype for the dystrobrevin

- binding protein 1 (DTNBP-1) gene in the Irish study of high-density schizophrenia families. *Mol Psychiatry* 8(5), 499-510
- Van Horn JD, McManus IC (1992): Ventricular enlargement in schizophrenia. A meta-analysis of studies of the ventricle brain ratio (VBR). *Br J Psychiatry* 160, 687-697
 - Van Lieshout RJ, Voruganti LP (2008): Diabetes mellitus during pregnancy and increased risk of schizophrenia in offspring: a review of the evidence and putative mechanisms. *J Psychiatry Neurosci* 33(5), 395-404
 - Vogt BA, Finch DM, Olson CR (1992): Functional heterogeneity in cingulate cortex: the anterior executive and posterior evaluative regions. *Cereb Cortex* 2(6), 435-443
 - Volz H, Gaser C, Sauer H (2000): Supporting evidence for the model of cognitive dysmetria in schizophrenia--a structural magnetic resonance imaging study using deformation-based morphometry. *Schizophr Res* 46(1), 45-56
 - Ward KE, Friedman L, Wise A, Schulz SC (1996): Meta-analysis of brain and cranial size in schizophrenia. *Schizophr Res* 22(3), 197-213
 - Watson CG, Kucala T, Tilleskjoer C, Jacobs L (1984): Schizophrenic birth seasonality in relation to the incidence of infectious diseases and temperature extremes. *Arch Gen Psychiatry* 41(1), 85-90
 - Weickert CS, Straub RE, McClintock BW, Matsumoto M, Hashimoto R, Hyde TM, Herman MM, Weinberger DR, Kleinman JE (2004): Human dysbindin (DTNBP-1) gene expression in normal brain and in schizophrenic prefrontal cortex and midbrain. *Arch Gen Psychiatry* 61(6), 544-555
 - Weickert CS, Rothmond DA, Hyde TM, Kleinman JE, Straub RE (2008): Reduced DTNBP-1 (dysbindin-1) mRNA in the hippocampal formation of schizophrenia patients. *Schizophr Res* 98(1-3), 105-110
 - Weickert TW, Goldberg TE, Gold JM, Bigelow LB, Egan MF, Weinberger DR (2000): Cognitive impairments in patients with schizophrenia displaying preserved and compromised intellect. *Arch Gen Psychiatry* 57(9), 907-913
 - Weinberger DR, Egan MF, Bertolino A, Callicott JH, Mattay VS, Lipska BK, Berman KF, Goldberg TE (2001): Prefrontal neurons and the genetics of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 50(11), 825-844

- Williams J, McGuffin P, Nöthen M, Owen MJ (1997): Meta-analysis of association between the 5-HT_{2a} receptor T102C polymorphism and schizophrenia. EMASS Collaborative Group. European Multicentre Association Study of Schizophrenia. *Lancet* 349(9060), 1221
- Williams J, Spurlock G, Holmans P, Mant R, Murphy K, Jones L, Cardno A, Asherson P, Blackwood D, Muir W (1998): A meta-analysis and transmission disequilibrium study of association between the dopamine D₃ receptor gene and schizophrenia. *Mol Psychiatry* 3(2), 141-149
- Williams NM, Preece A, Spurlock G, Norton N, Williams HJ, Zammit S, O'Donovan MC, Owen MJ (2003): Support for genetic variation in neuregulin-1 and susceptibility to schizophrenia. *Mol Psychiatry* 8(5), 485-487
- Williams NM, Preece A, Morris DW, Spurlock G, Bray NJ, Stephens M, Norton N, Williams H, Clement M, Dwyer S (2004): Identification in 2 independent samples of a novel schizophrenia risk haplotype of the dystrobrevin binding protein gene (DTNBP-1). *Arch Gen Psychiatry* 61(4), 336-344
- Williams NM, O'Donovan MC, Owen MJ (2005): Is the dysbindin gene (DTNBP-1) a susceptibility gene for schizophrenia? *Schizophr Bull* 31(4), 800-805
- Wright IC, Rabe-Hesketh S, Woodruff PW, David AS, Murray RM, Bullmore ET (2000): Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 157(1), 16-25
- Xu MQ, Sun WS, Liu BX, Feng GY, Yu L, Yang L, He G, Sham P, Susser E, St Clair D (2009): Prenatal malnutrition and adult schizophrenia: further evidence from the 1959-1961 Chinese famine. *Schizophr Bull* 35(3), 568-576
- Yolken R (2004): Viruses and schizophrenia: a focus on herpes simplex virus. *Herpes* 11 Suppl 2, 83A-88A
- Zobel A, Maier W (2004): Endophenotype--a new concept for biological characterization of psychiatric disorders. *Nervenarzt* 75(3), 205-214
- Zuliani R, Moorhead TW, Job D, McKirdy J, Sussmann JE, Johnstone EC, Lawrie SM, Brambilla P, Hall J, McIntosh AM (2009): Genetic variation in the G72(DAOA)-gene affects temporal lobe and amygdala structure in subjects affected by bipolar disorder. *Bipolar Disord* 11(6), 621-627

7 Abbildungsverzeichnis

	Seiten- zahl
Abbildung 1.3 mod. nach Möller et al. 2005, Seite 142: Zusammenfassung diagnostischer Merkmale der Schizophrenie nach E. Bleuler und K. Schneider	7
Abbildung 1.4.1 mod. nach Owen et al. 2004, Seite 1256: Einfluss der Gene Dysbindin-1, NRG-1, G72 und DAAO auf die Funktion der glutamatergen Synapse	9
Abbildung 1.4.2 mod. nach Zobel und Maier 2004, Seite 208: Endophänotypen	14
Abbildung 1.4.5.1 mod. nach Schumacher et al. 2007, Seite 130: Ideogramm mit Kopplungs- und Assoziationsbefunden bei schizophrenen und affektiven Störungen	20
Abbildung 1.4.5.2 mod. nach Rujescu 2007, Seite 729 : Kandidatengene für die Schizophrenie	22
Abbildung 1.5.1 mod. nach Williams NM et al. 2005, Seite 801: Darstellung des Chromosom 6	23
Abbildung 1.5.2 mod. nach Falls 2003, Seite 16: NRG-1 in der Region 8p12	26
Abbildung 1.5.3 mod. nach Hodgkinson et al. 2004, Seite 865: DISC-1	29
Abbildung 1.5.4 mod. nach Korostishevsky et al. 2004, Seite 172: Darstellung des SNP rs1935058 und rs778294 der Genregion G72	31
Abbildung 1.6 mod. nach Hariri et al. 2006, Seite 891, und Pezawas et al. 2007, Seite 37: Der „Bottom-up“- Forschungsansatz des Imaging Genetics	35

Abbildung 3.1.1: Strukturelle Variationen regionaler Volumina der grauen Substanz in Abhängigkeit des Dysbindin rs2619522 auf Kortexebene, Kontrast G-Träger versus T-Homozygote	49
Abbildung 3.1.2: Strukturelle Variationen regionaler Volumina der grauen Substanz in Abhängigkeit des Dysbindin rs2619522, Median- und Frontalschnitt, dargestellt ist der linke Hippokampus u.a., Kontrast G-Träger versus T-Homozygote	49
Abbildung 3.1.3: Strukturelle Variationen regionaler Volumina der grauen Substanz in Abhängigkeit des Dysbindin rs1018381 auf Kortexebene, Kontrast T-Träger versus C-Homozygote	51
Abbildung 3.1.4: Strukturelle Variationen regionaler Volumina der grauen Substanz in Abhängigkeit des Dysbindin rs1018381, Median- und Frontalschnitt, dargestellt ist der Hippokampus u.a., Kontrast T-Träger versus C-Homozygote	51
Abbildung 3.1.5: Strukturelle Variationen regionaler Volumina der grauen Substanz in Abhängigkeit des Dysbindin rs1018381, Median-, Frontal- und Horizontalschnitt, dargestellt ist der Nucleus caudatus bilateral, Kontrast C-Homozygote versus T-Träger	52
Abbildung 3.2.1: Strukturelle Variationen regionaler Volumina der grauen Substanz in Abhängigkeit des Neuregulin rs4733263 auf Kortexebene, Kontrast G-Träger versus A-Homozygote	53
Abbildung 3.2.2: Strukturelle Variationen regionaler Volumina der grauen Substanz in Abhängigkeit des Neuregulin rs4733263, Medianschnitt: dargestellt ist der subgenuale Gyrus cinguli links und der anteriore Gyrus cinguli links, Frontalschnitt: dargestellt ist der subgenuale Gyrus cinguli links und der anteriore Gyrus cinguli rechts u.a., Kontrast G-Träger versus A-Homozygote	54
Abbildung 3.3.1: Strukturelle Variationen regionaler Volumina der grauen Substanz in Abhängigkeit des DISC-1 Exon11 auf Kortexebene, Kontrast Ser- Homozygote versus Cys-Träger	55

Abbildung 3.3.2: Strukturelle Variationen regionaler Volumina der grauen Substanz in Abhängigkeit des DISC-1 Exon11 auf Kortexebene, Kontrast Cys-Träger versus Ser-Homozygote	56
Abbildung 3.3.3: Strukturelle Variationen regionaler Volumina der grauen Substanz in Abhängigkeit des DISC-1 Exon9 auf Kortexebene, Kontrast Leu-Homozygote versus Phe-Träger	57
Abbildung 3.4.1: Strukturelle Variationen regionaler Volumina der grauen Substanz in Abhängigkeit des G72 rs1935058 auf Kortexebene, Kontrast C-Träger versus T-Homozygote	59
Abbildung 3.4.2: Strukturelle Variationen regionaler Volumina der grauen Substanz in Abhängigkeit des G72 rs1935058, Median- und Frontalschnitt, dargestellt ist der Hippokampus u.a., Kontrast C-Träger versus T-Homozygote	59
Abbildung 3.4.3: Strukturelle Variationen regionaler Volumina der grauen Substanz in Abhängigkeit des G72 rs778294 auf Kortexebene, Kontrast T-Träger versus C-Homozygote	61

8 Tabellenverzeichnis

	Seiten- zahl
Tabelle 2.1.2: Überblick über die Probanden bezüglich der Alters- und Geschlechtsverteilung	39
Tabelle 2.2.2: Gruppeneinteilung und Gruppengröße	47
Tabelle 3.1.1: Effekte des SNP rs2619522 im Dysbindin-1-Gen, Kontrast G/G + G/T > T/T	48/49
Tabelle 3.1.2: Effekte des SNP rs2619522 im Dysbindin-1-Gen, Kontrast T/T > G/G + G/T	50
Tabelle 3.1.3: Effekte des SNP rs1018381 im Dysbindin-1-Gen, Kontrast C/T > C/C	50/51
Tabelle 3.1.4: Effekte des SNP rs1018381 im Dysbindin-1-Gen, Kontrast CC > C/T	52
Tabelle 3.2.1: Effekte des SNP rs4733263 im NRG-1-Gen, Kontrast G/G + G/A > A/A	53
Tabelle 3.3.1: Effekte des SNP rs821616 (Exon11) im DISC-1-Gen, Kontrast A/A > A/T + T/T	55
Tabelle 3.3.2: Effekte des SNP rs821616 (Exon11) im DISC-1-Gen, Kontrast A/T + T/T > A/A	56
Tabelle 3.3.3: Effekte des SNP rs6675281 (Exon9) im DISC-1-Gen, Kontrast C/C > C/T + T/T	57
Tabelle 3.4.1: Effekte des SNP rs1935058 im G72-Gen, Kontrast C/C + C/T > T/T	58/59

Tabelle 3.4.2: Effekte des SNP rs778294 im G72-Gen, Kontrast C/T + T/T > C/C	60
Tabelle 4.1.1 : Vorbefunde zu hirnregionalen Effekten des DTNBP-1-Gens bei der Schizophrenie	63
Tabelle 4.1.2: Beschriebene Risikoallele im DTNBP-1-Gen in verschiedenen Studien	66
Tabelle 4.2: Vorbefunde zu hirnregionalen Effekten des NRG-1-Gens bei der Schizophrenie	70
Tabelle 4.3.1: Vorbefunde zu hirnregionalen Effekten des DISC-1-Gens bei der Schizophrenie	72
Tabelle 4.3.2: Risikoallel des DISC-1-Gens in verschiedenen Studien	74
Tabelle 4.4.1: Vorbefunde zu hirnregionalen Effekten des G72-Gens bei der Schizophrenie und Bipolaren Störung	75
Tabelle 4.4.2: Risikoallel des G72-Gens in verschiedenen Studien	76
Tabelle 4.5 : Vorbefunde zu strukturellen Hirnveränderungen bei Patienten mit Schizophrenie	77

Danksagung

Prof. Dr. med. Oliver Gruber danke ich für die Überlassung des Themas sowie für die Betreuung während der Arbeit.

Sehr wertvolle und freundliche Unterstützung erhielt ich von Dr. med. Sarah Trost. Mit ihr konnten einige Durststrecken bewältigt werden.

Dr. rer. med. Tobias Melcher danke ich für die Einführung in das Thema und für die Einarbeitung in die Statistik-Software.

Meinem Vater Dr.-Ing. Ulrich Platz danke ich für die schnelle Durchsicht der Arbeit und die wertvolle Korrekturhilfe.

Ebenfalls danke ich meinem Bruder Dr. rer. pol. Ingo Platz für die fleißige Durchsicht der Arbeit und hilfreiche Korrekturvorschläge.