

Der Einfluss glutamaterger Regulationsstörungen auf den Membranlipid- und Energiemetabolismus bei schizophrener Erstmanifestation - eine kombinierte Untersuchung mittels ³¹P-/¹H-MR Spektroskopie bei 3 Tesla

Dissertation

Zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

Vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät

der Friedrich-Schiller-Universität zu Jena

von **Natalie Joan Biesel**

geboren am 24.10.1983 in Berlin.

Erster Gutachter: Prof Dr. rer. nat. med. habil. Jürgen R. Reichenbach, Leiter der
Arbeitsgruppe Medizinische Physik am Universitätsklinikum Jena

Zweiter Gutachter: Prof. Dr. med. Stefan Smesny, Oberarzt für Psychiatrie und
Psychotherapie am Universitätsklinikum Jena

Dritter Gutachter: Prof. Dr. med. Ralf Schlösser, Chefarzt der Psychiatrie, Psychotherapie und
Psychosomatik am Heliosklinikum in Erfurt

Tag der öffentlichen Verteidigung: 03.04.2017

INHALTSVERZEICHNIS

Abkürzungsverzeichnis	VI
Zusammenfassung	XIII
1 Einleitung	10
2 Grundlagen	14
2.1 Schizophrenie – Eine Herausforderung für die Psychiatrie	14
2.1.1 Geschichtliches	14
2.1.2 Vom Verdacht zur Diagnose	17
2.1.3 Unterformen	19
2.1.4 Verlauf und Prognose	19
2.1.4.1 Verlauf	19
2.1.4.2 Prognose	20
2.1.5 Epidemiologie	22
2.1.6 Ätiologie und Neuropathophysiologie	22
2.1.6.1 Ätiologie	22
2.1.6.2 Vulnerabilität-Stress-Modell	23
2.1.6.3 Neuropathophysiologie	24
2.1.7 Membran-Lipid-Hypothese	26
2.2. Magnetresonanzspektroskopie	28
2.2.1 Überblick über die Physikalischen Grundlagen	29
2.2.2 Entstehung des MR-Signals	30
2.2.3 Vom MR-Signal zum Meßwert der MR-Spektroskopie	31
2.2.4 Die Aufschlüsselung der ³¹ P/ ¹ H-Spektren	32
2.2.4.1 Das ³¹ P-Spektrum	33
2.2.4.2 Das ¹ H-Spektrum	35
2.2.5 Befunde der ³¹ P-/ ¹ H-MRTS bei Schizophrenie	38
2.2.6 Problemstellung	42

3	Material und Methoden	43
3.1	Datenerhebung	43
3.1.1	Zusammensetzung der Studiengruppe	43
3.1.2	Planung u. Ablauf der Untersuchung sowie Datenvorverarbeitung	45
3.2	Datenverarbeitung	48
3.2.1	Verarbeitung der MRT Daten	48
3.2.2	Verarbeitung der 1H und 31P-CSI Daten	49
3.3	Statistische Analyse	50
3.3.1	Analyse der Glutamat-Werte, Anteile grauer Substanz und Psychopathologie	50
3.3.2	Analyse möglicher Zusammenhänge zwischen glutamatergen Veränderungen und Metaboliten des Energie- und Phospholipidmembranstoffwechsels	50
4	Ergebnisse	52
4.1	Epidemiologie	52
4.2	Qualität der MR-Spektren	52
4.3	Korrelationen zwischen Metabolitwerten und Psychopathologie	52
4.4	Krankheitseffekte auf Glutamat	52
4.5	Zusammenhänge zwischen lokaler Glutamatkonzentration und lokalem Energie- und Phospholipidstoffwechsel	54
5	Diskussion	62
5.1	Wie sind veränderte Glutamat-Werte bei FEP in den Metabolismus der glutamatergen Funktion einzuordnen	62
5.2	Zusammenhang zwischen Glutamat-Konzentration und Energiemetabolismus	65
5.3	Zusammenhang zwischen Glutamat-Konzentration und Membranlipidstoffwechsels	66
5.4	Bezug zur Glutamathypothese der Schizophrenie	68

6	Methodische Limitationen	70
7	Schlussfolgerungen und Ausblick	71
8	Literaturverzeichnis	72
9	Anhang	81
	9.1 Erhebungsbögen der Psychopathologie	81
	9.1.1 SANS	81
	9.1.2 SAPS	83
	9.1.3 BRPS	85
	9.1.4 Edinburgh Handedness Scale	88
	9.2 Lebenslauf	89
	9.3 Danksagung	92
	9.4 Ehrenwörtliche Erklärung	93

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

1H-MRS	Protonen-Magnetresonanz-Spektroskopie
31P-MRS	Phosphor-Magnetresonanz-Spektroskopie
ACC	Anteriorer Cingulärer Cortex
α -GP	α -Glycerophosphat
ADP	Adenosindiphosphat
ATP	Adenosintriphosphat
ANOVA	Analysis of Variance (Varianzanalyse)
BPRS	Brief Psychiatric Rating Scale (Orientierende psychiatrische Fremdbeurteilungsskala)
CSI	Chemical Shift Imaging
Cr	Creatin (Kreatin)
DLPFC	dorsolateraler präfrontaler Kortex
DRESS	Depth Resolved Surface Coil Spectroscopy
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4. Edition (Diagnosenmanual der amerikanischen Psychiater Vereinigung)
DTI	Diffusion Tensor Imaging
ED	Erkrankungsdauer
EFA	essential fatty acids (essentielle Fettsäuren)
F	female (weiblich)
FEP	first episode psychosis
FID	Free Induction Decay (freier Induktionszerfall)
FoV	Field of View
fMRT	funktionelle Magnetresonanz-Tomographie
FROGS	Fast Rotating Gradient Spectroscopy
FWHM	Full Width at Half Maximum (Breite der Linie bei halber Höhe)
GABA	γ -Aminobuttersäure
Glu	Glutamat
Gln	Glutamin
GM	gray matter (graue Substanz)
GPC	Glycerinphosphorylcholin
GPE	Glycerinphosphorylethanolamin
GS	graue Substanz
HC	healthy controls (gesunde Kontrollen)
ICD-10	International Classification of Diseases, 10. Auflage (Diagnosenmanual der Weltgesundheitsorganisation)
ISIS	Image Selected in vivo Spectroscopy
M	male (männlich)
mI	Myo-Inositol
MP	Mobile Phospholipide
MRS	Magnetresonanz-Spektroskopie
MRSI	Magnetic Resonance Spectroscopy Imaging
MRT	Magnetresonanz-Tomographie
MTI	Magnetic Transfer Imaging
NAA	N-Acetylaspartat
NAD	Nikotinamid-Adenin-Dinukleotid
NL	Neuroleptikum
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat

NOE	Nuclear Overhauser Enhancement (Kern-Overhauser-Effekt)
n.s.	nicht signifikant
PAT	Parallel Acquisition Technique
PCh	Phosphorylcholin
PE	Phosphorylethanolamin
Pcr	Phosphokreatin
PDE	Phosphodiester
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
pH	Wasserstoffionenkonzentration (pondus Hydrogenii)
Pi	anorganisches Phosphat
PLA2	Phospholipase A2
PME	Phosphomonoester
ppm	parts per million
PRESS	Point Resolved Spectroscopy
PS	Phosphoserin
RINEPT	Refocused Insensitive Nucleus Enhancement by Polarization Transfer
SA	Standartabweichung
SANS	Scale for the Assessment of Negative Symptoms (Fremdbeurteilungsskala für negativsymptomatische Items)
SAPS	Scale for the Assessment of Positive Symptoms (Fremdbeurteilungsskala für positivsymptomatische Items)
SCID-IV	Strukturiertes klinisches Interview nach DSM-IV
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SNR	Singal to Noise Ratio (Signal-Rausch-Verhältnis)
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences (Software zur statistischen Datenauswertung)
STEAM	Stimulated Echo Acquisition Method
SVS	Single Voxel Spectroscopy
T	Tesla
T1	Längsrelaxationszeit
T2	Querrelaxationszeit
TE	Echozeit
THC	Tetrahydrocannabinol
TR	Repetitionszeit
UHR	ultra-high-risk
VBR	Ventricle to Brain Ratio
VOI	Volume of Interest
Vox	Voxel
WCST	Wisconsin Card Sorting Test
WM	white matter (weiße Substanz)
WS	weiße Substanz
ZNS	Zentrales Nervensystem

ZUSAMMENFASSUNG

Die Magnetresonanz-Spektroskopie (MRS) erlaubt non-invasiv und in vivo Untersuchungen des Transmitter-, Energie und Strukturstoffwechsels im Gehirn. In Verbindung mit dem Chemical Shift Imaging (CSI) ermöglicht sie in ihrer zweidimensionalen Anwendung nicht nur die Untersuchung der Metabolitenkonzentration in einer bestimmten Zielregion des Gehirns, sondern auch die Beschreibung von Metabolitenkonzentrationen über verschiedene Hirnregionen zum selben Zeitpunkt. Gepaart mit den Daten einer Magnetresonanz-Tomographie (MRT) Untersuchung gelingt so eine strukturbezogene metabolische Kartierung des menschlichen Gehirns. In der vorliegenden Studie wurde erstmals in einer Population schizophrener Patienten sowohl die ³¹Phosphor-Magnetresonanz-Spektroskopie (³¹P-MRS) als auch die ¹Proton-Magnetresonanz-Spektroskopie (¹H-MRS) angewendet. Die ³¹P-MRS dient der lokalen Bestimmung von Metaboliten des Phospholipid- und Energiestoffwechsels und erlaubt so Aussagen bezüglich membranbezogener Auf- und Abbauprozesse, aber auch Einblicke in den Energiehaushalt der grauen und weißen Substanz. Zusätzlich gibt die ¹H-MRS Aufschluss über die Verteilung des Neurotransmitters Glutamat (Glu).

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, bei Patienten mit unbehandelter schizophrener Erstmanifestation, Zusammenhänge zwischen einer veränderten glutamatergen Funktion und den vielfach vorbeschriebenen strukturmetabolischen Abweichungen im Gehirn, zu finden.

Die Studienpopulation bestand aus 31 Patienten (First Episode Patients, FEP, 16M, 15F, Alter $\bar{\theta}$ 25,46 Jahre, SA 4,75), welche zum Zeitpunkt der Messung ihre erste schizophrene Episode durchlebten und alle bis zu diesem Zeitpunkt ohne antipsychotische Medikation (Neuroleptika-naiv) waren. Diese wurden mit 31 gesunden Kontrollprobanden (16M, 15F, Alter $\bar{\theta}$ 25,55 Jahre, SA 5,45) nach Alter und Geschlecht parallelisiert und mittels der kombinierten ¹H-/³¹P -CSI Technik untersucht.

Die Psychopathologie wurde anhand der BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale), SANS (Scale for the Assessment of Negative Symptoms) und SAPS (Scale for the Assessment of Positive Symptoms) erfasst. Mit Hilfe der univariaten ANOVA konnte der Einfluss der Krankheit auf Glutamat (Glu) erfasst werden. Mittels der multivariater ANCOVA unter Einbeziehung eines Interaktionsterms erfolgte die Untersuchung des Krankheits-

einflusses auf den Zusammenhang zwischen Glu und den Metaboliten des Energie- (PCr, ATP) oder des Phospholipidstoffwechsels (PME, PDE).

Glutamat ist bei Patienten in beidseits frontalen bzw. präfrontalen Kortexanteilen sowie im Bereich des anterioren Cingulums erhöht nachweisbar. Diese Befunde ist auch nach Adjustierung auf multiple Vergleiche beständig und unabhängig von krankheitsbedingten Strukturveränderungen grauer Substanz.

Im Bereich des rechten ACC findet sich bei gesunden Personen ein inverser Zusammenhang zwischen Glutamat und PCr, dem Hauptzwischenpeicher für Energie, bei Patienten ist dieser Zusammenhang nicht nachweisbar.

Bei Patienten ist Glutamat rechts frontal/präfrontal positiv mit PDE Konzentrationen (Metaboliten des Membranabbaus) assoziiert, links frontal/präfrontal findet sich eine positive Korrelation zwischen Glutamat und PME-Werten (Metaboliten des Membranaufbaus und -erhalts). Diese Assoziationen sind bei Gesunden nicht nachweisbar.

Im Gruppenvergleich (unter Berücksichtigung eines potentiellen Einflusses von Glutamat) ist PCr im rechten ACC und auf Trendniveau im Bereich des linken frontalen/präfrontalen Kortex bei FEP erhöht nachweisbar, ATP ist im Bereich des rechten dorsolateralen Präfrontalkortex (Trend) bei FEP erniedrigt.

Im Gruppenvergleich (unter Berücksichtigung eines potentiellen Einflusses von Glutamat) ist PDE rechts frontal/präfrontal sowie PME links frontal/präfrontal bei Patienten erhöht nachweisbar.

Aus den mit dieser Arbeit eingebrachten Befunden deutet sich eine Assoziation von glutamaterger Aktivitätssteigerung, funktioneller Hypofrontalität und lokal gesteigerter struktureller Ab- und Umbauaktivität an. Die Hypothese eines Zusammenhangs zwischen glutamatergem Regulationsdefizit und strukturbiochemischen Abweichungen wurde bestärkt, ebenso die Bewertung von Alterationen im Membran- und Energiestoffwechsel als wichtige Aspekte der zur Schizophrenie führenden Pathologie. Weiterer Forschung bedarf die Klärung der glutamatergen Aktivitätssteigerung selbst bzw. die Kausalität der hier aufgezeigten Wechselbeziehungen.

1 Einleitung

Der Begriff Schizophrenie subsummiert eine Erkrankengruppe, welche durch meist episodisch verlaufende psychotische Phasen, d.h. Störungen des inhaltlichen und formalen Denkens, des Ich-Erlebens, der Affektivität sowie der Wahrnehmung, charakterisiert ist. Sie nimmt im Verlauf meist erheblichen Einfluss auf das weitere Leben des Betroffenen selbst sowie dessen unmittelbares Umfeld. Gemessen an den Ich-bedingten Beeinträchtigungen zählt die WHO die Schizophrenie zu den zehn schwersten Erkrankungen weltweit, dies trotz moderner psychiatrischer Behandlungsmöglichkeiten.

Psychopathologisch führend sind Störungen im Identitätsgefühl (bzw. Ich-Erleben) im formalen Denken, in der Wahrnehmung sowie im Affekt und in der Psychomotorik. Die mit den Symptomen verbundene subjektive existenzbedrohliche Angst wird über meist bizarr ausgeprägte wahnhafte Fehltrübe, d.h. unter Aufgabe des Realitätsbezugs intrapsychisch geklärt. Die Gesamtsymptomatik ist mit einem hohen Eigen- und Fremdgefährdungsrisiko verbunden. Obwohl intellektuelle Fähigkeiten zunächst nicht von der Krankheit betroffen sind, stellen sich im Verlauf zumeist erhebliche kognitive Defizite ein, welche auch außerhalb von akuten Krankheitsphasen persistieren können und dann als schizophrenea Residuum bezeichnet werden. Langfristig kommt es oft zu einer Beeinträchtigung in nahezu allen Lebensbereichen. Der Erkrankung ist darüber hinaus auch ein erheblicher Einfluss auf die sozioökonomische Prognose der Erkrankten zuzuschreiben, welche gegenüber der von Gesunden deutlich schlechter ist.

Die Lebenszeitprävalenz ist geschlechts- und kulturunabhängig und mit ungefähr 1% relativ hoch. Das durchschnittliche Ersterkrankungsalter liegt zwischen dem 25-35 Lebensjahr, wobei Männer im Schnitt einige Jahre früher erkranken als Frauen. Begleitet wird die Schizophrenie von einer Vielzahl von somatischen und psychischen Komorbiditäten. Dazu gehören unter anderem eine erhöhte Neigung zum multiplen Substanzkonsum, eine erhöhte Unfallrate, sowie eine, gegenüber Gesunden, deutlich gesteigerte Suizidrate. Durchschnittlich begehen 15-20% der Patienten mit einer Schizophrenie im Laufe ihrer Erkrankung Selbstmord. Die durchschnittliche Lebenserwartung von Betroffenen ist um schätzungsweise 15 Jahre verkürzt. Dabei lastet das höchste Risiko mit 30,6% auf den jungen Patienten, die am Anfang der Erkrankung stehen, im Gegensatz zu 4,9% bei chronisch Kranken (Palmer et al. 2005).

Einleitung

Mit durchschnittlichen Kosten von rund 14000 Euro pro Jahr und Patienten für eine ambulante Behandlung, zusätzlich den fünf Mal so hohen indirekten Kosten, lastet ein erheblicher wirtschaftlicher Druck auf der multiprofessionellen Versorgung im Alltag der Patienten, aber auch auf der Forschung.

Auch mehr als hundert Jahre nach Kraepelins Erstbeschreibung ist die Ätiologie schizophrener Erkrankungen nicht final geklärt. Man geht derzeit von einer multifaktoriellen Genese im Sinne eines „Vulnerabilitäts-Stress-Coping-Modells“ (Nuechterlein et al. 1984) aus. Das Zusammenspiel von individueller genetischer Prädisposition (Vulnerabilität) und einer auslösenden Gesamtbelastung (Stressoren) führt demzufolge, im Sinne einer Schwellenreaktion, zur akuten Erstmanifestation der Erkrankung. Dagegen können protektive Faktoren, wie z.B. in der eigenen Entwicklung erlernte Bewältigungsstrategien oder eine multimodale Therapie eine Erstmanifestation bzw. Wiedererkrankung verzögern, abschwächen oder gar verhindern.

Allgemein werden unter Vulnerabilität hirnstrukturelle, neurophysiologische bzw. biochemische Alterationen zusammengefasst, welche eine gewisse Anfälligkeit für über die Lebensspanne hinzutretende Einflüssen (Stressoren) nach sich ziehen. Als die Vulnerabilität bedingend werden vor allem die genetische Prädisposition, vermutlich hinter einer positiven Familienanamnese, aber auch entwicklungsbedingte Faktoren, wie pränatale Virusinfektionen (hauptsächlich Influenza oder Toxoplasmose), Präeklampsie oder geburtshilfliche bzw. perinatale Komplikationen (z.B. perinatale Hypoxie, ischämische Insulte und periventrikuläre Hämorrhagien) (Jones und Cannon 1998, Mortensen et al. 1999; Fatemie und Folsom 2009) diskutiert.

Im Vorfeld der klinischen Erstmanifestation hinzutretende Stressoren setzen sich aus somatischen, individualpsychologischen und psychosozialen Komponenten zusammen, z.B. das Beenden der Schule, der Auszug in eine eigene Wohnung und andere mit dem Start in das eigene Leben assoziierte Belastungen, auch der Missbrauch von sogenannten „bewusstseinsweiternden“ Drogen bzw. Halluzinogenen wie LSD und Cannabis (Arendt et al. 2005). Die Hälfte aller ersterkrankten-Patienten hat im Vorfeld Cannabis konsumiert und die meisten begannen mit dem Konsum vor dem Auftreten psychotischer Symptome (Sevy et al., 2010). Eine Induktion oder Begünstigung psychotischer Symptome wird daher intensiv diskutiert.

Bezüglich der Ursache der hier im Vordergrund stehenden strukturellen Veränderungen wird diskutiert, ob diese eher im Sinne einer Hirnentwicklungsstörung, oder im Sinne

Einleitung

krankheitsassoziiertes degenerativer Prozesse oder eventuell einer Kombination aus beidem zu sehen sind. Die Argumente für ersteres stammen unter anderem aus prospektiven Untersuchungen an Kindern, welche später eine Schizophrenie entwickelten. Auffällig war hier, dass diese Kinder in der motorischen Entwicklung, der Sprachentwicklung aber auch der sozialen Kompetenzen (Ängstlichkeit) gegenüber gesunden Kindern deutliche Abweichungen zeigten (Isohanni et al. 2001). Zudem konnte Ende der 80iger Jahre in post mortem Untersuchungen am Gehirn verstorbener Schizophrenie Patienten Störungen der Migration von Prä-Alphazellen in der Regio entorhinalis (normalerweise abgeschlossen im zweiten Trimenon) nachgewiesen werden (Akbarian et al. 1993). Für die entwicklungsbedingte bzw. gegen eine a priori neurodegenerative Genese der Erkrankung sprechen auch die verminderte Gyrfizierung (Vogelely et al. 2000), die zytoarchitektonischen Auffälligkeiten, die fehlende Astrogliose, sowie die bereits erwähnte Assoziation mit prä/peripartalen Komplikationen. Klinische Argumente für Hirnentwicklungsstörungen finden sich in wiederholt berichteten subtilen neurologischen Zeichen, welche bereits im Kindesalter von später erkrankten Patienten zu finden waren, den sogenannten neurologischen „soft signs“. So waren im Alter von 2 Jahren ein leichtes posturing der Hände sowie choreoathetotische Bewegungen auffällig. In Abgrenzung zur sogenannten „Neurodevelopmental hypothesis“ (Uhlhaas et al. 2011) sind degenerative Prozesse z.B. durch anhaltende geringere Nervenzellen und die vielfach replizierten Hirnvolumenminderungen unterlegt. Obgleich beim Hippocampus Volumenminderungen bis 15% beschrieben sind, fand sich jedoch am gleichen Material kein Hinweis für einen Neuronenverlust (Hurlmann et al. 2005). Ein degenerativer Prozess im klassischen Sinne bestätigte sich daher nicht. In mehreren post mortem Studien konnte aber eine Zunahme der Zelldichte bei gleichzeitiger Volumenminderung gezeigt werden. Als Erklärung wurde am ehesten eine Reduktion des Neuropils in Betracht gezogen, eines vornehmlich im Gehirn auftretenden Nervengeflechts zwischen den einzelnen Zellkörpern, bestehend aus Synapsen, Axonen, nicht myelinisierten Dendriten sowie Gliazellfortsätzen.

Um die mit der Erstmanifestation der Erkrankung assoziierten strukturellen Veränderungen besser verstehen und in einen kausalen Zusammenhang bringen zu können, erwies es sich als innovativ und wegweisend, die strukturbiochemischen Pathomechanismen dieser Veränderungen aufzudecken. Als ein integratives Konzept wurde die Membranlipidhypothese (Horrobin et al. 1994) formuliert. Diese sieht die Ursache für hirnstrukturelle sowie funktionelle Veränderungen bei Schizophrenie in einem Regulationsdefizit des Membranphospholipidstoffwechsels. Kerngedanke dieses Ansatzes ist die Verknüpfung verschiedener, bis dahin zusammenhangsloser biologischer Befunde der Schizophrenie-Forschung. Dazu gehörten u.a. ein verminderter Anteil mehrfach ungesättigter

Einleitung

Fettsäuren (z.B. Arachidonsäure) in neuronalen Membranen, eine erhöhte Membranab- und -Umbauaktivität (gesteigerte Phospholipase A2-Aktivität) sowie Funktionsstörungen biologisch aktiver Lipide- und Derivate (u.a. Prostaglandine) (Horrobin 1998). Auf diese Weise ließen sich die verminderte Schmerzsensitivität, die geringere Inzidenz für rheumatoide Arthritis (Sellgren et al. 2014) und die Funktionsstörung mehrerer Rezeptor- bzw. Transmittersysteme (Dopamin, Glutamat, GABA, Endocannabinoide) in ein biologisch plausibles Gesamtkonzept integrieren.

Insbesondere die Regulationsstörungen im Glutamat-System erreichte in den letzten Jahren wissenschaftliche Bedeutung, da mittels Ketamin (NMDA-Blocker) Modellpsychosen ausgelöst werden konnten (Kantrowitz et al. 2010) und der enge Zusammenhang zwischen glutamatergen Tonus und Hirnentwicklung zur Kenntnis gelangte (Keshavan et al. 1999). Wegweisend für diese Arbeit erwiesen sich tierexperimentelle Befunde (Costa et al. 2016) bei denen eine glutamaterge Enthemmung (Hyperexcitabilität) strukturverändernd wirksam war. Dieser Pathomechanismus wurde nachfolgend auch für die Strukturabweichungen der akuten Erkrankungsphase diskutiert (Exzitotoxizitätskonzept). Unter Zusammenführung der Membranlipid- und Glutamat-Hypothese (Tamminga et al. 2001) wurden in dieser Arbeit Untersuchungen des Energie- und Phospholipidmetabolismus sowie der Glutamatfunktion an derselben unbehandelten, akut erkrankten Population durchgeführt.

Hierfür kam die Magnet-Resonanz-Spektroskopie zur Anwendung. Diese erlaubt eine nicht invasive in vivo-Untersuchung der Verteilung von diversen biochemischen Metaboliten im Gehirn, d.h. die regionsbezogene Quantifizierung. Mit der Protonenspektroskopie (¹H-MRS) lassen sich u.a. Aussagen über den Stoffwechsel von Glutamat treffen. Die Phosphorspektroskopie (³¹P-MRS) hingegen erlaubt eine Beurteilung der Metabolite des Energie- und Phospholipidhaushaltes. Seit den 80iger Jahren liegen über 40 Phosphorspektroskopiestudien und über 30 Protonenspektroskopiestudien vor und verdeutlichen den bisherigen wissenschaftlichen Aufwand, die die neurobiochemischen Abweichungen bei Schizophrenie regionsbezogen zu charakterisieren (Keshavan et al. 2000, Stanley et al. 2000, Fukuzako et al. 2001, Steen et al. 2005/06, Marsman et al. 2001).

In dieser Studie wurden erstmals beide in vivo Verfahren parallel an einer Population eingesetzt, um den postulierten Zusammenhang zwischen glutamaterger Hyperexcitabilität und strukturbiochemischen Veränderungen direkt zu prüfen.

2 Grundlagen

2.1 Schizophrenie - Eine Herausforderung für die Psychiatrie

2.1.1 Geschichtliches

Im Zuge der Aufklärung (1750-1780), als sich das Verständnis von Individuum und Gesellschaft wandelte, änderte sich auch der Umgang mit psychisch Kranken. Bis dahin noch am Rande der Gesellschaft stehend, ähnlich wie Kriminelle, kam es schrittweise zu ernsthaften Bemühungen, die Psychiatrie als medizinische Wissenschaft zu etablieren und Ihre Patienten fortan als Kranke zu respektieren und Ihnen medizinische Hilfe zukommen zu lassen.

Das Krankheitsbild der Schizophrenie, wie wir es heute kennen, wurde erstmalig 1886 von Emil Kraepelin, damals noch unter dem Namen „Dementia praecox“ beschrieben. Geprägt wurde dieser Name zunächst von dem französischen Psychiater Benedict Augustin Morel, welcher damit in seinem 1860 erschienenem Werk (*Traite des Maladies Mentales*) die Erkrankung eines zuvor völlig unauffälligen Jugendlichen beschrieb, der sich zunehmend zurückzog und in einen demenzartigen Zustand verfiel. Emil Kraepelin fasste damals die Beobachtungen von Morel und verschiedene Krankheiten, wie die von Kahlbaum und Hecker beschriebene „Dementia hebephrenica“ (gekennzeichnet durch läppisches, unangepasstes Verhalten, Antriebsmangel und zunehmende emotionale Abstumpfung), die „Dementia catatonica“ charakterisiert durch seltsam-bizarre Bewegungsstörungen, sowie die „Dementia paranoides“ (ausgezeichnet durch Wahn, Halluzinationen und fortschreitendem geistigen Abbau) zu einem einheitlichen Krankheitsbild, der Dementia praecox zusammen.

Im Jahre 1911 hielt der von Eugen Bleuler geprägte Begriff „Schizophrenie“¹ Einzug in die moderne Psychiatrie und löste die Bezeichnung „dementia praecox“ ab. Bleuler schlug vor, aufgrund der symptomatologischen und ätiologischen Heterogenität dieser Erkrankung, nunmehr von der „Gruppe der Schizophrenien“ zu sprechen. Zudem lehnte er den Begriff der Dementia praecox ab, weil nicht alle Krankheitsbilder zwangsläufig zur Abnahme der intellektuellen Leistungsfähigkeit führen müssen, sondern einige auch einen gutartigen Verlauf haben können.

¹ Das Wort Schizophrenie setzt sich aus dem altgriechischen σχίζειν s'chizein „abspalten“ und φρήν phrēn „Seele“ zusammen und stand damals für das „gespaltene Gemüt“ oder das „Spaltungsirresein“.

Gewählt hat Bleuler diesen Begriff, weil er als Grund der Krankheit „mentale Assoziationsstörungen“ annahm, die sich im Aufbrechen gedanklicher Verbindungen oder aber auch in der zunehmenden Lockerung von Ausdruck, Emotionen und ihren Inhalten zeigten. Bleuler teilte die einzelnen Symptome in verschiedene Gruppen ein und unterschied zum einen zwischen Grundsymptomen und akzessorischen (Tabelle 1) Symptomen und zum anderen zwischen primären und sekundären Symptomen (Tabelle 2). Seiner Auffassung nach ließen sich die Grundsymptome bei jeder Form von Schizophrenie finden. Hinzu konnten akzessorische Symptome kommen. Ihr Vorliegen war für die Diagnosestellung jedoch nicht zwingend erforderlich. Als primäre Symptome verstand er jene, die unmittelbar aus dem von ihm vermuteten neurobiologischen Krankheitsprozess resultierten. Dieses Konzept fungiert bis heute als wichtiger Eckpfeiler der gesamten, d.h. auch der hier vorgelegten neurobiologischen Forschung. Als sekundäre Symptome verstand er dagegen solche, die als psychische Reaktion des Betroffenen auf seine Erkrankung zu werten seien. Im Gegensatz zu Kraepelin, der von einer eher ungünstigen Prognose überzeugt war, beschrieb Bleuler auch Krankheitsverläufe mit partieller oder vollständiger Remission.

Grundsymptome	Akzessorische Symptome
<ul style="list-style-type: none"> • Assoziation (Störung des Gedankenganges, assoziative Lockerung = Zerfahrenheit) • Affekt (Affektverflachung, Parathymie) • Ambivalenz (im Fühlen, Handeln, Wollen) • Autismus (Loslösung von der Wirklichkeit) • zusätzlich Störungen der Person (Depersonalisation, „Spaltung“ als Apersonierung und Transivitivismus) 	<ul style="list-style-type: none"> • Wahn • Halluzinationen • alle anderen Symptome, die nicht zu den Grundsymptomen gehören

Tabelle 1: Grund- und Akzessorische Symptome, Einteilung nach Eugen Bleuler

Primäre Symptome	Sekundäre Symptome
<ul style="list-style-type: none"> • Lockerung der Assoziation • Benommenheitszustände • Disposition zu Halluzinationen • Tremor • Pupillendifferenzen • Ödeme • Katatone Anfälle 	<ul style="list-style-type: none"> • Zerfahrenheit, Symbolisierungen und Affektstörungen • Störungen von Gedächtnis und Orientierung • Automatismen • "Blödsinn" • Wahnideen • Autismus • Unberechenbarkeit • Abulie • Negativismus • Halluzinationen, Stereotypien, Katalepsie

Tabelle 2: primäre und sekundäre Symptome, Einteilung nach Eugen Bleuler

Die in den 70er Jahren ausgearbeiteten und heutzutage noch gängigen Diagnose-Systeme (ICD und DSM) gehen maßgeblich auf den deutschen Psychiater Kurt Schneider (07.01.1887-27.10.1967) zurück. Er gilt in der Nachfolge von Bleuler als einer der wichtigsten, auch international bedeutendsten, Forscher der Psychopathologie. Bekannt wurde er durch seine Einteilung der Symptome der Schizophrenie in die des ersten und zweiten Ranges (Tabelle 3). Ist eine organische Störung ausgeschlossen und liegen Symptome ersten Ranges vor, so handelt es sich um eine Schizophrenie. Bei ausschließlichem Vorliegen von Symptomen zweiten Ranges, ist eine Schizophrenie wahrscheinlich, aber nicht sicher.

	Symptome ersten Ranges	Symptome zweiten Ranges
Akustische Halluzinationen	<ul style="list-style-type: none"> • Dialogische Stimmen • Kommentierende Stimmen • Gedankenlautwerden 	<ul style="list-style-type: none"> • Sonstige akustische Halluzinationen (z.B. Akoasmen)
Leibeshalluzinationen	<ul style="list-style-type: none"> • Leibliche Beeinflussungserlebnisse 	
Halluzinationen auf anderen Sinnesgebieten		<ul style="list-style-type: none"> • Optische • Olfaktorische • Gustatorische
Ich-Störungen	<ul style="list-style-type: none"> • Gedankeneingebung • Gedankenentzug • Gedankenausbreitung • Willensbeeinflussung 	
Wahn	<ul style="list-style-type: none"> • Wahnwahrnehmung 	<ul style="list-style-type: none"> • Wahneinfall/-gedanke

Tabelle 3: Symptome ersten und zweiten Ranges, Einteilung nach Kurt Schneider

Die heute obligaten und auch hier eingesetzten Diagnosekriterien nach ICD-10 (Tabelle 4) setzen sich aus den oben beschriebenen Erklärungsmodellen zusammen. Das Zeitkriterium wurde von Kraepelins Feststellung abgeleitet, dass es sich um eine chronische Erkrankung handelt, welche von den episodisch verlaufenden rein affektiven Störungen abzugrenzen ist.

2.1.2 Vom Verdacht zur Diagnose

Noch immer gibt es keine Möglichkeit der objektiven Diagnosestellung, daher erfolgt diese nach wie vor auf klinischer Ebene. Nach geltenden S3 Leitlinien erfolgt nach Erstellung des psychopathologischen Befundes der Ausschluss möglicher organischer Ursachen. Obligat sind daher eine ausführliche internistische und neurologische Untersuchung, ein Drogenscreening, Labor und bei Ersterkrankten eine zerebrale Bildgebung. Fakultativ können ein EEG, eine Liquoruntersuchung sowie die Erhebung einer Familienanamnese durchgeführt werden. Schlussendlich erfolgt noch die Beurteilung des zeitlichen Verlaufes (>1 Monat). Die in der folgenden Tabelle aufgeführten diagnostischen Kriterien wurden auch bei den Patienten der vorliegenden Studie angewandt.

Mindestens eines der folgenden Merkmale
<ul style="list-style-type: none"> • Gedankenlautwerden, Gedankeneingebung, Gedankenentzug oder Gedankenausbreitung • Kontrollwahn, Beeinflussungswahn, Gefühl des Gemachten bezüglich Körper- oder Gliederbewegungen, bestimmter Gedanken, Tätigkeiten oder Empfindungen und Wahnwahrnehmungen, • kommentierende oder dialogische Stimmen, die über den Patienten reden oder andere Stimmen, die aus bestimmten Körperteilen kommen, • anhaltender, kulturell unangemessener, bizarrer Wahn, wie der, das Wetter kontrollieren zu können oder mit Außerirdischen in Verbindung zu stehen
oder mindestens 2 der folgenden Merkmale
<ul style="list-style-type: none"> • anhaltende Halluzinationen jeder Sinnesmodalität, täglich während mindestens eines Monats, begleitet von flüchtigen oder undeutlichen Wahngedanken ohne deutliche affektive Beteiligung oder begleitet von langanhaltenden überwertigen Ideen, • Neologismen, Gedankenabreißen, Zerfahrenheit oder Danebenreden, • katatone Symptome (Erregung, Haltungstereotypien oder wächserne Biagsamkeit (Flexibilitas cerea), Negativismus, Mutismus, Stupor), • „negative“ Symptome wie auffällige Apathie, Sprachverarmung, verflachte oder inadäquate Affekte (es muß sichergestellt sein, dass diese Symptome nicht durch eine Depression oder eine neuroleptische Medikation verursacht werden)
sind für die Diagnose einer Schizophrenie erforderlich.
<ul style="list-style-type: none"> • Die Symptome müssen länger als einen Monat andauern. Wären sie nur kürzere Zeit, ist eine akute, schizophreniforme psychotische Störung zu diagnostizieren. • Schizophrenie soll nicht diagnostiziert werden bei ausgeprägten depressiven oder manischen Symptomen, es sei denn die schizophrene Symptomatik wäre der affektiven vorausgegangen. • Gehirnerkrankungen, Intoxikationen, Drogeneinfluss oder Entzugssyndrome sind auszuschließen.

Tabelle 4: Allgemeine diagnostische Kriterien für Schizophrenie nach ICD-10.

2.1.3 Unterformen

Schon Eugen Bleuler sprach von der „Gruppe der Schizophrenien“ und auch heute noch differenziert man verschiedene syndromatische Ausprägungen (Prägnanztypen) entsprechend der im Vordergrund stehenden Symptomatik.

F20	Schizophrenie
F20.0	paranoide Schizophrenie (in dieser Population vorliegend)
F20.1	hebephrene Schizophrenie
F20.2	katatone Schizophrenie
F20.3	undifferenzierte Schizophrenie
F20.4	postschizophrene Depression
F20.5	schizophrenes Residuum
F20.6	Schizophrenia Simplex
F20.8	andere
F20.9	nicht näher bezeichnete
F21	schizotype Störung
F22	anhaltende wahnhafte Störung
F23	vorübergehende akute psychotische Störung
F24	induzierte wahnhafte Störung
F25	schizoaffektive Störung
F28	andere nichtorganische psychotische Störung
F29	nicht näher bezeichnete nichtorganische Psychosen

Tabelle 5: Klassifikation der Schizophrenien nach ICD-10.

2.1.4 Verlauf und Prognose

2.1.4.1 Verlauf

Beim Verlauf unterscheidet man verschiedene Stadien (Häfner et al. 2013). Meist Jahre vor Beginn der floriden psychotischen Phase tritt die Prodromalphase auf. Sie ist gekennzeichnet durch unspezifische negative Symptome, wie Absinken des Leistungsniveaus, sozialer Rückzug, Kommunikationsstörungen, Angst oder depressive Verstimmung. Nach der Diagnosestellung lassen sich rückblickend auf die letzten zwei Jahre oft Schizophrenie typische Plus- und/oder Minus-Symptome (Tabelle 6) erkennen. Vor dem direkten Übergang in die akute Phase treten häufig Frühsymptome wie Schlafstörungen, Geräuschempfindlichkeit oder Unruhe auf. Die produktiv psychotische Phase blüht meist rasch auf und präsentiert sich mit klassischer Plus- und Minus-Symptomatik. Auch bei sofortiger konsequenter Behandlung mit Antipsychotika kann es Wochen dauern, bis eine Besserung

auftritt. Daran schließt sich eine postremissive Phase an. Auch sie kann Wochen bis Monate dauern und ist geprägt von einem postpsychotischen Erschöpfungszustand mit depressiver Verstimmung. Hier findet die größte Auseinandersetzung mit der Krankheit statt, was einerseits oft Anlass suizidaler Handlungen ist, aber auch das Feld für psychoedukatives und psychotherapeutisches Arbeiten mit dem Patienten eröffnet. Bleiben nach dem Abklingen der Akutphase sogenannte Basissymptome (beispielsweise: kognitive Störungen, rasche Erschöpfbarkeit, Affektflachung, reduzierte Leistungsfähigkeit) und leicht ausgeprägte oder gar keine produktive Symptomatik bestehen, spricht man von einem schizophrenen Residuum.

Plus oder Positiv Symptome	Minus oder Negativ Symptome
<ul style="list-style-type: none"> • Halluzinationen • Wahnphänomene • Ich-Störungen • Positive Denkstörungen (z.B. Zerfahrenheit) • Bizarres oder desorganisiertes Verhalten 	<ul style="list-style-type: none"> • Alogie • Affektverarmung • Apathie • Anhedonie • Aufmerksamkeitsstörungen • Assozialität (mit Vernachlässigung der Körperpflege)

Tabelle 6: Plus und Minus – Symptome (Klinikleitfaden, Psychiatrie und Psychotherapie 4 Auflage)

2.1.4.2 Prognose

Die Prognose des einzelnen Patienten ist stark von seinen individuellen Voraussetzungen und Eigenschaften abhängig. In der Regel haben Patientinnen mit einem späteren Erkrankungsbeginn, einer unauffälligen prämorbidem Persönlichkeit, einer abgeschlossenen Berufsausbildung und einer guten sozialen Integration eine günstigere Prognose. Männliche Patienten mit einem früheren Beginn, einem niedrigen sozialen Entwicklungsniveau, ohne abgeschlossene Berufsausbildung und mit schlechter sozialer Integration bzw. mangelnder Compliance haben dagegen eine deutlich schlechtere Prognose mit erheblichem Chronifizierungsrisiko.

In ca. einem Drittel der Fälle nimmt die Erkrankung einen günstigen Verlauf mit einer kompletten Remission oder gänzlich ausbleibenden (in 10-15% der Fälle) Rezidiven bzw. Residualsymptomen. Hier bestehen meist günstige Umweltfaktoren mit gut ausgeprägten

Kompensationsstrategien und einer vorbildlichen Compliance, d.h. therapeutischen Selbstfürsorge der Patienten (Tabelle 7).

In einem weiteren Drittel verläuft die Erkrankung chronisch schubförmig mit häufigen Rezidiven und einer unterschiedlich stark ausgeprägten Residualsymptomatik. Die häufigen Rezidive sind zum Teil auf eine mangelnde Compliance, d.h. Einnahmefähigkeit von Antipsychotika, des Patienten zurückzuführen.

Beim letzten Drittel der Patienten nimmt die Erkrankung einen schlechten Verlauf, d.h. mit unvollständiger oder ausbleibender Remission und dauerhaften Residualstörungen.

Aus der Ära vor der Einführung der Antipsychotika weiß man von einem Wiedererkrankungsrisiko von 80% im ersten Jahr nach der ersten schizophrenen Episode. Die hier untersuchte Population wurde im Beginn der ersten psychotischen Episode noch vor Beginn der Medikation untersucht.

Kodierung in der ICD-10	Verlaufsbild
F20.x0	Kontinuierlich
F20.x1	Episodisch, mit kontinuierlichem Residuum
F20.x2	Episodisch, mit stabilem Residuum
F20.x3	Episodisch remittierend
F20.x4	Unvollständige Remission
F20.x5	Vollständige Remission
F20.x6	Sonstige
F20.x7	Beobachtungszeitraum <1 Jahr

Tabelle 7: Verlaufskodierung nach ICD-10

2.1.5 Epidemiologie

Die Schizophrenie ist eine Erkrankung des jungen Erwachsenen, mehr als 50% der Erkrankungen beginnen zwischen der Pubertät und dem 30. Lebensjahr. Das Risiko der Allgemeinbevölkerung, an einer Schizophrenie zu erkranken (Lebenszeitprävalenz), liegt bei ca. 0,7-1% (Psychiatrie und Psychotherapie, 2. Auflage), die Punktprävalenz bei 0,5-1%. Durchschnittlich geht man von einer jährlichen Inzidenz (Neuerkrankungsrate) von 0,05% aus. Aus der niedrigen Rate der Neuerkrankungen im Vergleich zu den hohen Prävalenzzahlen lässt sich das große Chronifizierungsrisiko der Schizophrenien erkennen.

Bei Männern liegt der Erkrankungsgipfel zwischen der Pubertät und dem 25. Lebensjahr, wohingegen Frauen im Durchschnitt zwischen dem 25. und 35. Lebensjahr erkranken. Nur ca. 15% der Betroffenen findet eine längerfristige Anstellung auf dem primären Arbeitsmarkt und nur ca. 30% sind in der Lage eine längerfristige Partnerschaft zu führen. Ein früher Erkrankungsbeginn führt in der Regel zu einer sozialen Stigmatisierung mit fehlenden sozialen und ökonomischen Aufstiegschancen. Ein späterer Beginn führt eher zum sozialen Drift (sozialer und ökonomischer Abstieg aufgrund der Erkrankung) (Klinikleitfaden Psychiatrie und Psychotherapie, 4. Auflage). Es ist daher von zentraler Bedeutung bereits in der Frühphase der Behandlung erfolgreich zu sein, wofür die vorliegende Studie auch mit Voraussetzungen schaffen möchte.

2.1.6 Ätiologie und Neuropathophysiologie

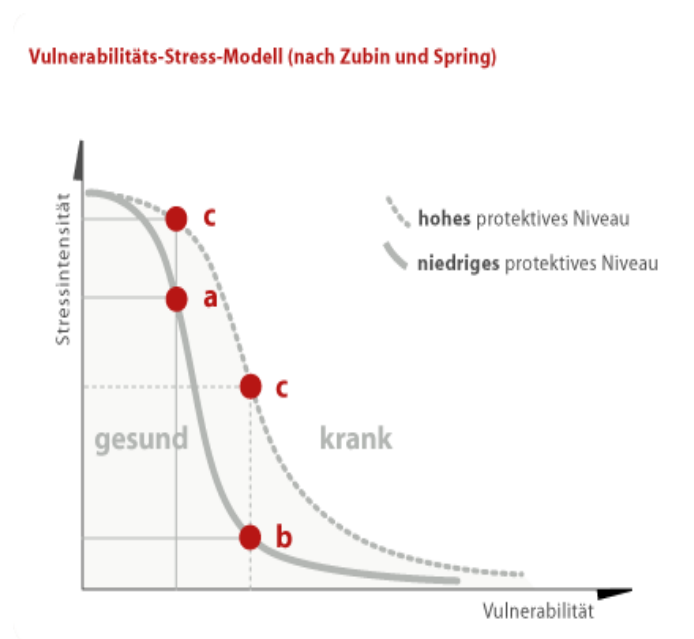
2.1.6.1 Ätiologie

Die Ursachen für die Entwicklung einer Schizophrenie sind vielschichtig, aber trotz des erheblichen Wissenszuwachses bislang nicht hinreichend geklärt. Die bereits oben angesprochene multifaktorielle Genese fasst die genetischen, biologischen, psychosozialen, toxischen und individuell entwicklungsgeschichtlichen Unterschiede als ursächliche Faktoren zusammen.

2.1.6.2 Vulnerabilität-Stress-Modell

Das Vulnerabilität-Stress-Modell stammt aus der klinischen Psychologie und dient der Erklärung von Entstehung sowie Aufrechterhaltung von psychischen Erkrankungen. Dabei bezeichnet die Vulnerabilität (lat. *Vulnus* – Wunde) die individuelle Verletzlichkeit eines Menschen, eine psychische Erkrankung zu erleiden. Die Vulnerabilität wird einerseits von der Summe der uns vererbten Merkmale bestimmt. Man spricht von sogenannten Vulnerabilitätsgenen (z.B. *Dysbindin* und *Neuregulin-1*). Andererseits spielen die im Folgenden beschriebenen Veränderungen im Neurotransmitterhaushalt (*Dopamin* Überschuss, *GABA* Defizit) eine bestimmende Rolle. Außerdem sind Faktoren wie frühkindliche Virusinfektionen, Hirntraumata oder Komplikationen während der Geburt bedeutend für die Ausprägung der persönlichen Disposition. Als Stressoren (Auslöser) dagegen sieht man derzeit vor allem kritische Lebensereignisse (z.B. Pubertät, Schulabschluss o.ä.), welche eine kritische Änderung der bisherigen Lebenssituation mit sich bringen. Dem gegenüber steht das protektive Niveau. Dieses bezeichnet beispielsweise in der persönlichen Entwicklung erlernte, Kompensationsstrategien oder ein schützendes soziales Umfeld. Je höher demnach das protektive Niveau, desto größere Stressintensitäten können „unbeschadet“ überstanden werden.

Dem Vulnerabilität-Stress-Modell zu Folge manifestiert sich eine Erkrankung nachdem ein Stressor das individuelle protektive Niveau überschritten hat.



- a) Eine Person mit geringer Vulnerabilität wird erst bei hoher Stressintensität krank.
- b) Eine Person mit hoher Vulnerabilität wird schon bei niedriger Stressintensität krank.
- c) Bei gleicher Vulnerabilität kann der Mensch bei höherem protektivem Niveau eine höhere Stressintensität verkraften, ohne zu erkranken.

Abbildung 1: Vulnerabilitäts-Stress-Modell nach Zubin und Spring

2.1.6.3 Neuropathophysiologie

Bereits Emil Kraepelin und Wilhelm Griesinger beschrieben die Schizophrenie als „Gehirnerkrankung“. Es dauerte allerdings bis zum Ende der 70iger Jahre bzw. der Einführung nicht invasiver bildgebender Verfahren, bis sich die vermuteten hirnstrukturellen Veränderungen einwandfrei nachweisen ließen. Diese Studie geht nun noch einen Schritt weiter, indem sie nach möglichen Ursachen dieser Strukturabweichungen sucht.

Die hirnstrukturellen Abweichungen bei Patienten mit einer Schizophrenie sind mannigfaltig, manchmal nur diskret, dann wieder beinahe makroskopisch sichtbar. Alle im Folgenden beschriebene Veränderungen sind im ganzen Krankheitsverlauf, d.h. vom Prodromalstadium bis zum Residuum (Steen et al. 2006) nachweisbar. So kann man eine relativ diskrete Volumenminderung des Gesamthirns von insgesamt 3% konsistent beobachten. Hinzu kommt die Erweiterung der Seitenventrikel, insbesondere des dritten Ventrikels, von immerhin 10-15%. Besonders in frontotemporalen Regionen ist die graue Substanz vermindert. Im Temporallappen konnte eine bilaterale Volumenreduktion besonders im Hippocampus, im Mandelkern, in der Regio entorhinalis und dem Gyrus temporalis superior beobachtet werden (Lawrie et al. 1998; Wright et al. 2000). Schließlich finden sich Hinweise für eine Volumenreduktion im Bereich des Thalamus und des Cerebellums sowie eine Volumenverschiebung der Basalganglien. Die meisten Veränderungen weisen jedoch im Krankheitsverlauf eine Dynamik auf (DeLisi et al. 2008).

Um die hirnstrukturellen Veränderungen genauer verstehen oder gar therapeutisch beeinflussen zu können, ist die Beleuchtung möglicher Pathomechanismen unerlässlich. Die in dieser Hinsicht erste bedeutende Hypothese ist die Dopamin-Hypothese. Ausschlaggebend hierfür war u.a. die Beobachtung, dass die Gabe eines Dopaminantagonisten (z.B. Chlorpromazin, erstes klassisches Neuroleptikum) zu einer deutlichen Besserung bestimmter Symptome schizophrener Psychosen führte (Howes et al., 2009). Zudem wurden unter der Therapie mit L-Dopa (bei Patienten mit einem Morbus Parkinson) ebenfalls sporadisch psychotische Symptome beobachtet. Fast 90 Jahre später veröffentlichten Howes und Kapur 2009 eine überarbeitete Version der Dopamin-Hypothese, in der sie vier Annahmen postulierten. Erstens, unterschiedliche Ursachen münden in einem gemeinsamen Endweg zur Psychose in der Schizophrenie. Zweitens, der Ort der Dopamindysregulation ist nicht die Ebene der hauptsächlich subkortikalen D2 Rezeptoren, sondern präsynaptisch. Drittens, die

Dopamindysregulation führt eher zur Psychose als zur Schizophrenie. Viertens, eine Dopamindysregulation führt zu einer veränderten Bewertung von Umweltreizen.

Andere Autoren äußerten die Vermutung, dass neben einer präfrontalen Hypodopaminergie auch eine subkortikale Hyperdopaminergie besteht. So wurden die Positivsymptomatik mit einer mesolimbischen dopaminergen Hyperaktivität und die Negativsymptomatik mit einer mesocortikalen dopaminergen Hypoaktivität in Zusammenhang gebracht (Kondziella et. al. 2007).

Heutzutage reicht das integrative Potenzial der Dopaminhypothese nicht mehr aus, alle bekannten Aspekte psychotischer bzw. schizophrener Erkrankungen zu erfassen. Ihr Kerngedanke fließt jedoch in umfassendere Konzepte wie z.B. die Mehrläsionenhypothese (Kircher/Gauggel, Neuropsychologie der Schizophrenie, 2008) mit ein. Diese geht von insgesamt vier sich ergänzenden Läsionen aus.

Als **erstes** wird ein Regulationsdefizit GABAerger Funktionen genannt (GABA-Gamma-Amino-Buttersäure). Demnach könnte ein Teil der Vulnerabilität für die Entwicklung einer Schizophrenie mit einem Mangel an inhibitorischen Elementen, insbesondere im GABA-ergen System zusammenhängen (Wassef et al. 2003).

Zum **zweiten** wird ein glutamaterges Defizit postuliert. Diese Annahme begründet sich auf der Funktion der Risikogene Dysbindin und Neuregulin-1, welche z.B. für die Aufrechterhaltung der glutamatergen Synapsen oder für Aufbau und Funktion den NMDA-Rezeptors (ebenfalls wichtiger funktioneller Bestandteil des glutamatergen Systems) verantwortlich sind. Bei Trägern bestimmter Neuregulin-1 Genvarianten ließen sich im MRT bilateral reduzierte Hippocampusvolumina nachweisen. Komplikationen während Schwangerschaft und Geburt scheinen ebenfalls zur Volumenreduktion dieses Bereichs und damit möglicherweise zur glutamatergen Dysfunktion beizutragen (Ebner et al. 2008). Dem Gedanken einer glutamatergen Regulationsstörung folgt auch diese Studie.

Als **drittes** wird ein hyperdopaminerges Syndrom integriert. Dieser Gedanke ist für unsere Studie bedeutsam, da das dopaminerge System zum einen über das glutamaterge System aktiviert und zum anderen vom GABAergen System inhibiert wird.

Kommen zu den unter 1-3 genannten Veränderungen exogene Faktoren, wie kontinuierlicher Cannabiskonsum, hinzu, so kann die Interaktion dieser Transmittersysteme

kritisch gestört werden und es entwickelt sich ein hyperdopaminerges (hyperexcitables) Syndrom, welches zu der Schizophrenie typischen produktiven Symptomatik führt.

Als **viertes** wird von bleibenden strukturellen Defiziten ausgegangen. Konkret werden Strukturabweichungen postuliert, die durch die regenerative Kraft des Gehirns nicht mehr aufgehalten werden können. Die Interaktion zwischen gestärkter Transmitterfunktion und Strukturveränderungen ist Gegenstand dieser Untersuchung.

2.1.7 Membran-Lipid-Hypothese

Die strukturbiochemischen Aspekte dieses Ansatzes wurden in der Membranlipidhypothese der Schizophrenie 1994 zusammengefasst (Horrobin et. al. 1994).

Der Kerngedanke der Membran-Lipid-Hypothese basiert auf einer veränderten, d.h. dekompenzierten Phospholipidsynthese/-abbau Balance als Ursache der bei Schizophrenie bekannten Transmitterfunktionsstörungen und Strukturabweichungen.

Neuronale Membranen bestehen zu großen Teilen aus Phospholipiden. Betrachtet man den Aufbau der Membran einer Nervenzelle, so besteht sie zu mehr als 75% aus Lipiden, der Rest wird zu einem kleineren Teil aus Kohlehydraten und zu einem größeren Teil aus Proteinen gebildet. Im Vergleich zu Membranen anderer Zellen hat die der Nervenzelle einen sehr viel höheren Lipidanteil. Nahezu 50% der Lipide gehören zur Gruppe der Phospholipide, welche wiederum zu 30-60% aus mehrfach ungesättigten Fettsäuren bestehen (Abb. 2). Die wichtigsten von ihnen gehören zur Gruppe der essentiellen Fettsäuren (EFA), d.h. können vom Körper nicht oder nicht ausreichend selbst hergestellt werden. Die für das Gehirn wichtigen EFA sind: Arachidonsäure (AA), Dihomogammalinolensäure (DGLA), Eicosapentaensäure (EPA), Docosahexaensäure (DHA). Bei schizophrenen Patienten konnte ein signifikanter Mangel an mehrfach ungesättigten Fettsäuren für die unterschiedlichsten Gewebearten gezeigt werden (z.B. post mortem Hirngewebe, Leukozyten und Erythrozyten (Fenton et al. 2000, Yao et al. 2000)). Darüber hinaus fand eine gesteigerte Phospholipase A2 Aktivität, welche Ausdruck eines vermehrten Abbaus von Phospholipiden ist (Gattaz et al. 1987; Ross et al. 1997, 1999). Verschiedene Arbeitsgruppen konnten für unterschiedliche Gewebearten eine gesteigerte Phospholipase A2 Aktivität bei Schizophrenie nachweisen, so z.B. im Serum (Gattaz et al. 1987, Gattaz et al. 1990), in Thrombozyten (Gattaz et al. 1995, Ross et al. 1997) oder in post mortem Hirngewebe (Ross et al. 1999). Die eigene

Arbeitsgruppe konnte bei erkrankten Patienten mit einer Schizophrenie korrelative Zusammenhänge zwischen Strukturabweichungen und zytosolischer Phospholipase A2 Aktivität zeigen (Smesny et al. 2010).

Sind diese EFA nicht ausreichend vorhanden, werden sie in Phospholipiden durch einfachungesättigte oder gesättigte Fettsäuren ersetzt, wodurch sich die Struktur der Phospholipide und damit die physikochemischen Eigenschaften der Membran im Umfeld von Rezeptoren und Kanälen verändert. Diesem Pathomechanismus wird im Rahmen der PL-Hypothese Bedeutung beigemessen. Auch Neurotransmitter und Calcium werden vor der Ausschüttung aus der neuronalen Präsynapse in Vesikeln gelagert, deren Membranen aus Phospholipiden bestehen. Die Ausschüttung und Wiederaufnahme hängt wiederum maßgeblich von der Neuausrichtung der Phospholipidmoleküle ab, worin ein weiterer Link zwischen PL-SW und Transmitterfunktion gesehen wird (Horrobin et al., 1998). Das Wachstum von Axonen und Dendriten, die Ausbildung neuer synaptischer Verbindungen und der Abbau Alter (Pruning) geht auf die Synthese und den Abbau von Phospholipiden zurück (Horrobin et al., 1998). Schließlich sind Kompartimentierungsdefizite innerhalb der Nervenzelle, aber auch zu anderen Geweben (z.B. Blut-Hirn-Schranke) Bestandteil der Hypothese. Hinzukommen Abweichungen in der Funktion von Lipid- bzw. EFA-Derivaten. Beispielsweise wurde die Prostaglandineffizienz bei schizophren Erkrankten als Mangel an Arachidonsäure (AA) interpretiert, der sich in späteren Untersuchungen der Fettsäureprofile von Membranen mehrfach bestätigte (Horrobin et al. 2003, Skosnik et al. 2003). Neben verminderter Schmerzsensitivität, der verlangsamten oder ausbleibenden Entwicklung von Fieber, und der verminderten Inzidenz an rheumatischer Arthritis dient als Hinweis auf verminderte Prostaglandinreliabilität, ein Rötungsdefizit im Niacin Hauttest (Horrobin et al., 1998). Dieses wurde bei Schizophrenie vielfach repliziert und gilt als indirekter Marker verminderter AA Verfügbarkeit (Prostaglandin Deficiency-Hypothesis).

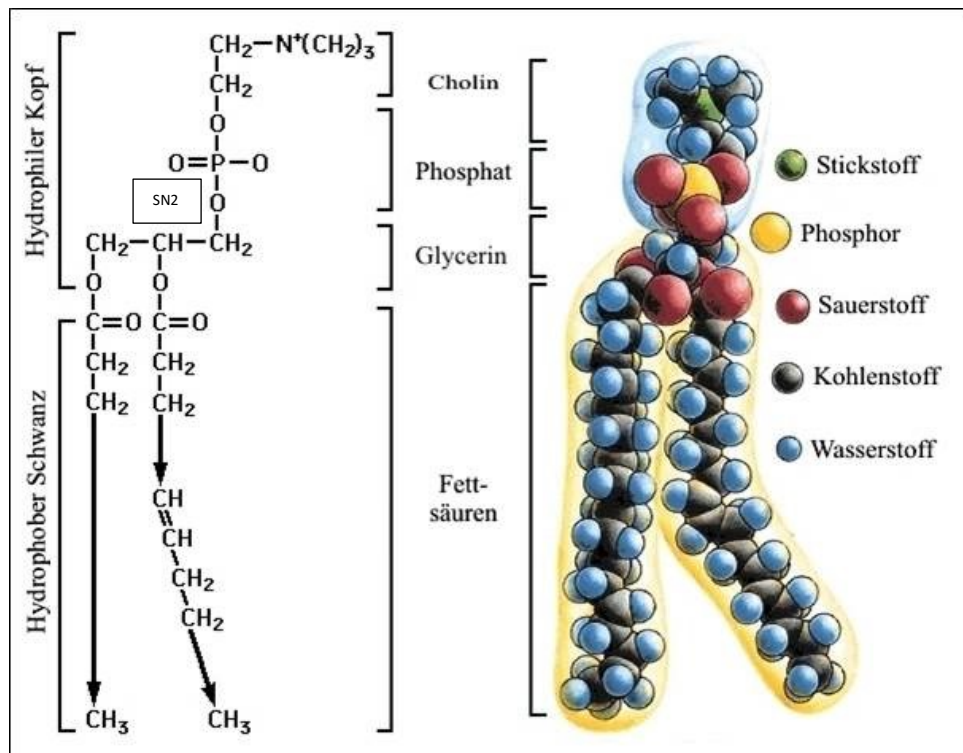


Abbildung 2: Chemischer Aufbau der Phospholipide, am SN2-C-Atom im ZNS sind zumeist EFA über Esterbindungen assoziiert, daher der hohe EFA Anteil in neuronalen Membranen. Bei oxidativer Schädigung von z.B. AA kommt es dann folglich zur Aktivierung von PLA2.

2.2 Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie (MRS) ist ein nicht invasives, auf Kernspinresonanz basierendes Verfahren der Medizin und Biochemie, das im Wesentlichen der Magnetresonanztomographie (MRT) ähnelt. Im Gegensatz zur MRT ist die MRS jedoch kein bildgebendes Verfahren, sondern wird zur Identifizierung und Quantifizierung von verschiedenen chemischen Verbindungen eingesetzt. Metabolische Vorgänge werden also ortsaufgelöst in Volumenelementen (Voxel) abgebildet. Das nachfolgende Kapitel soll einen kurzen Überblick über die Grundlagen und Funktionsweisen der MRS verschaffen und so ein besseres Verständnis dieser, in der vorliegenden Arbeit angewandten, Technik ermöglichen.

2.2.1 Überblick über die physikalischen Grundlagen

Das Wasserstoffproton (H^+) kommt in gebundener Form im menschlichen Körper sehr häufig vor und ist daher für die MRT/MRS von zentraler Bedeutung. Zudem weist es eine ungerade Nukleonenzahl auf, weshalb es eine besondere Eigenschaft hat, welche man sich für diese Untersuchungen zu Nutzen macht. Zu den spezifischen physikalischen Eigenschaften subatomarer Teilchen (Grundbausteine der Atome: Protonen, Neutronen und Elektronen) gehört neben Masse und Ladung dann auch noch der Spin (engl. to spin – sich drehen). Als Spin bezeichnet man die Rotation eines Teilchens um seine eigene Achse. Dieser ist für jedes Teilchen einzigartig und unveränderlich und besteht selbst bei einem punktförmigen Teilchen ohne kinetische Energie, weshalb er auch als Eigendrehimpuls bezeichnet wird. Letzterer wiederum erzeugt ein magnetisches Feld. Die Stärke des Feldes wird als magnetisches Moment ausgedrückt und ist vom Spinzustand sowie der Art des Atomkerns abhängig. Zur Veranschaulichung des magnetischen Moments kann man sich einen kleinen Stabmagneten mit Nord und Südpol vorstellen, der von einem schwachen Magnetfeld umgeben wird. Die Ausrichtung dieser Stabmagneten im Raum wäre in der Natur oder unter physiologischen Bedingungen chaotisch und würde nach außen hin kein messbares Magnetfeld erzeugen. Legt man nun von außen ein starkes Magnetfeld an (z.B. 3 Tesla, wie in unserer Untersuchung geschehen), so würden sich die Stabmagneten parallel oder antiparallel entlang der Feldlinien dieses Feldes ausrichten, siehe Abbildung 3.

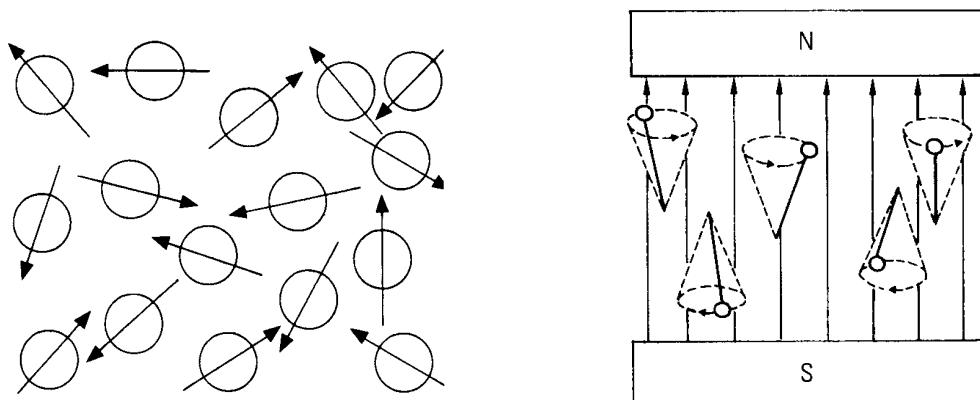


Abbildung 3: Ausrichtung der Kernspins vor und nach Anlegen eines äußeren magnetischen Feldes (Laubenberger, 1999)

Die parallele Ausrichtung ist dabei die energieeffizientere Möglichkeit und wird daher vom Großteil der Stabmagneten bevorzugt. Steigt nun die Kraft des äußeren Magnetfeldes, so

wird die antiparallele Ausrichtung zunehmend energieintensiver, was im Gegenzug zu einer vermehrten parallelen Ausrichtung der Stabmagneten führt. Der Anteil parallel ausgerichteter Stabmagneten nimmt demnach mit steigender Kraft des äußeren Magnetfeldes zu. Des Weiteren kommt es bei der Anlage eines äußeren Magnetfeldes zu einer Richtungsänderung der rotierenden Teilchen, fortan rotieren diese nicht nur um ihre eigene Achse, sondern zusätzlich noch um die Achse des Hauptmagnetfeldes, dies wird als Präzession bezeichnet (siehe Abbildung 4). Die Frequenz dieser Kreiselbewegung entspricht der Resonanzfrequenz (Als Resonanzfrequenz bezeichnet man die Frequenz, bei der ein schwingungsfähiges System, nach äußerer Anregung, Resonanz zeigt). Sie ist proportional zur Stärke des Magnetfeldes und wird nach ihrem Entdecker als Lamorfrequenz bezeichnet.

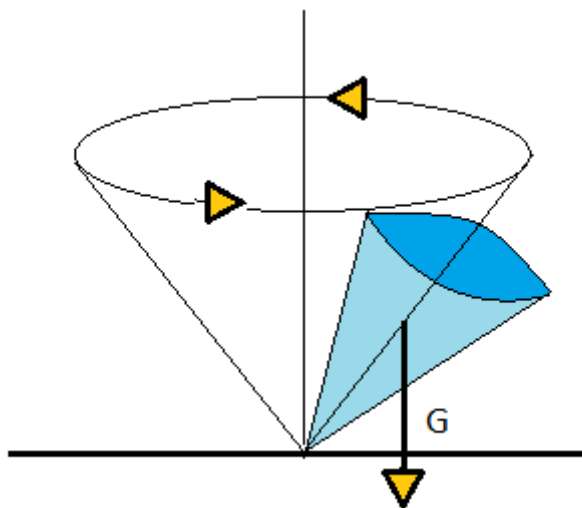


Abbildung 4: Präzessionsbewegung. Ein rotierender Kreisel beginnt zu Taumeln, sobald man ihn anstößt. Ebenso verhält es sich für das Proton, sobald es einem starken Magnetfeld ausgesetzt ist.

2.2.2 Entstehung des MR-Signals

Die Anregung der Protonen erfolgt durch eine senkrecht zum Hauptmagnetfeld gerichtete Einstrahlung von elektrischen Hochfrequenzwellen. Dieser Anregungsimpuls muss mit der Lamorfrequenz der präzedierenden Protonenspins erfolgen, weshalb man auch von Kernspin- oder Magnetresonanz spricht (Kircher, Gauggel 2008). Dadurch kommt es zu Energieübertragung auf die Protonen, welche zu einer kurzzeitigen Synchronisation der Präzessionsbewegungen, also zu einer Ablenkung des kreiselnden Protons vom Grundzustand der sogenannten Phasenkohärenz, führt. Je länger und stärker dieser Hochfrequenzimpuls einwirkt, desto stärker ist auch die Ablenkung von der Kreiselachse des Protons. Bedingt

durch die senkrechte Einstrahlung des Hochfrequenzimpulses entsteht eine, senkrecht zu den Feldlinien des äußeren Magnetfelds verlaufende, Transversalmagnetisierung. Wird dieser Hochfrequenzimpuls nun wieder abgeschaltet, kehren die Protonen zu ihrem Grundzustand zurück. Dieser Prozess der Wiederausrichtung bzw. Wiederaufnahme der Längsmagnetisierung wird als Relaxation bezeichnet. Da Energie nicht verloren geht, wird die von den Protonen zuvor aufgenommene Energie in Form von elektromagnetischer Strahlung mit Larmofrequenz wieder abgegeben. Sie kann mit Hilfe einer Spule über das faradaysche Induktionsgesetz gemessen und als Bild dargestellt werden.

2.2.3 Vom MR-Signal zum Messwert der MR-Spektroskopie

Um ein ausreichend großes und homogenes Magnetfeld zu erzeugen, verwendeten man supraleitende Magnete, welche röhrenförmig aufgebaut sind und so alle Ebenen des menschlichen Körpers aufnehmen können. Die Magnetfeldstärke des, hier angewandten, Geräts liegt bei 3 Tesla. Zum Vergleich: dies entspricht ungefähr dem 60000-fachen des Erdmagnetfeldes.

Zur gezielten Untersuchung einzelner Regionen kann die Signalerzeugung mittels mobiler Hochfrequenz-Spulen durchgeführt werden. Sie werden direkt an der gewünschten Region z.B. Knie oder Kopf angebracht. Die Spulen senden definierte Hochfrequenzimpulse in bestimmten Sequenzen aus. Die Zeit zwischen zwei Anregungen wird Repetitionszeit (TR) genannt. Die Zeit zwischen Impuls und Echosignal, welches von derselben Spule registriert wird, nennt man Echozeit (TE) (Basics, Bildgebende Verfahren 2. Auflage). Für jedes Gewebe gibt es für verschiedene Signalintensitäten typische Echozeiten.

Dies trifft auch für jeden zu messenden Metaboliten zu, was im Folgenden erläutert wird.

Die Magnetresonanzspektroskopie macht sich zunutze, dass kleinste Unterschiede in der jeweiligen Molekülstruktur zu minimalen Variationen des Magnetfeldes führen und so die Resonanzfrequenz beeinflussen. Gleiche Atome, z.B. Phosphor (^{31}P), mit unterschiedlichen Bindungspartnern (z.B. Wasserstoff, Stickstoff oder Sauerstoff) bilden leicht veränderte Elektronenwolken, die den jeweiligen Atomkern umgeben. Dieses Phänomen nennt man chemical shift (Chemische Verschiebung). Ursächlich hierfür ist die sogenannte magnetische

Suszeptibilität der Elektronen. Diese besitzen ein eigenes, dem externen Magnetfeld entgegengesetztes Magnetfeld, wodurch sie den Atomkern abschirmen. Ist das Atom Teil eines Moleküls, so hängt die Stärke dieser Abschirmung von der Elektronegativität der Nachbaratome ab, je negativer desto schwächer. Diese Abschirmung führt letztendlich zu einer leichten Verschiebung der Resonanzfrequenz. Diese Frequenzverschiebung wird im Verhältnis zu der des angeregten, reinen Atomkerns in parts per million (ppm) definiert. Im Gegenteil zur MRT löst die MRS diese zusätzlichen Informationen der Resonanzfrequenz in breiten Spektren auf (Abb. 5 und 8). Zur Darstellung eines in Abbildung 5 bzw. 8 gezeigten Spektrums muss das aus verschiedenen Frequenzen bestehende Zeitsignal, welches vom angeregten Atomkern ausgeht, in ein Frequenzspektrum umgewandelt werden. Dies geschieht mit Hilfe der Fourier-Transformation.

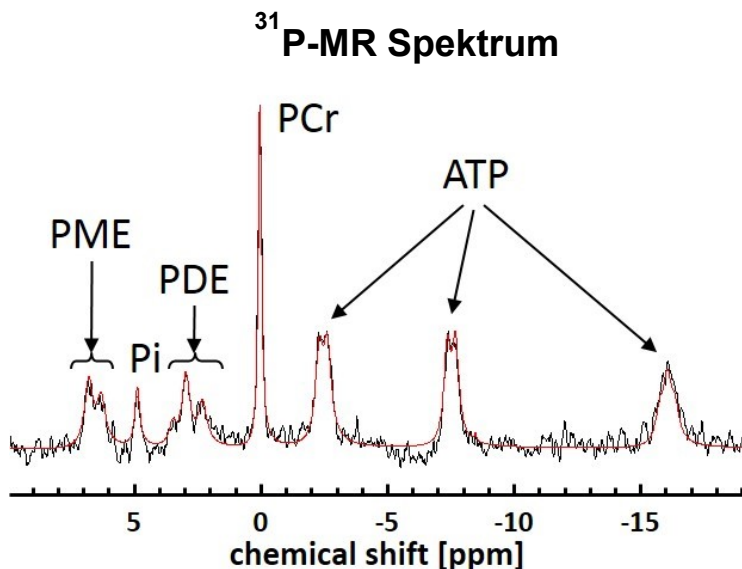
2.2.4 Die Aufschlüsselung der ^{31}P -/ ^1H -Spektren

Die MRS wird mittlerweile auf immer mehr Isotope und Metabolite angewendet. Dazu gehören vor allem Protonen (^1H), aber auch Phosphor (^{31}P), Kohlenstoff (^{13}C), Lithium (^7Li), Fluor (^{19}F) und Natrium (^{23}Na), jedes mit einem spezifischen Anwendungsgebiet und entsprechend definierten technischen Anforderungen. In der vorliegenden Arbeit sind sowohl die ^{31}P -als auch die ^1H -MR-Spektroskopie, erstmal in einer Untersuchung bei einer Population, zur Anwendung gekommen.

Zum Vergleich der möglichen messbaren Verbindungen sind die Spektren beider Verfahren in Abbildung 5 und 8 graphisch dargestellt.

2.2.4.1 Das ^{31}P -Spektrum

Wie aus Abbildung 5 erkennbar ermöglicht die ^{31}P -MRS sowohl die Darstellung des Phospholipidumsatzes als auch des Energiehaushaltes.



- Quantifizierung von PDE, PME, PCr, Pi und ATP mit (AMARES³)
- Normierung der Metabolitenintensitäten auf Gesamtphosphatgehalt im Spektrum und
- auf den GS- und WS-Anteil im MRS-Voxel²

Abbildung 5: [1] S. Provencher, MRM 1993, 30(6): 672–679 (LC Model)
 [2] L. Vanhamme et al., JMR 1997, 129: 35-43 (AMARES)

Phospholipidstoffwechsel

Die, stellvertretend für den Phosphorlipidstoffwechsel im ^{31}P -Spektrum, wichtigen Peaks sind den Phosphormonoestern (PME) und Phosphordiestern (PDE) zugeordnet. Im Peak der PME sind Resonanzen von Phosphatidylethanolamin (PtdEth) und Phosphatidylcholin (PtdCh) subsumiert. Die PME repräsentieren Phospholipidvorstufen. Der PDE Peak schließt Resonanzen von Glycerophosphatidylcholin (GPCCh) und Glycerophosphatidylethanolamin (GPEth) ein und repräsentiert Zellabbauprodukte (Stanley et al. 2000). Die Betrachtung des Verhältnisses von PDE und PME erlaubt über die Beurteilung der Aktivität regionsbezogener Ab- und Umbauaktivität auch eine in vivo-Einschätzung von Gehirnanomalitäten.

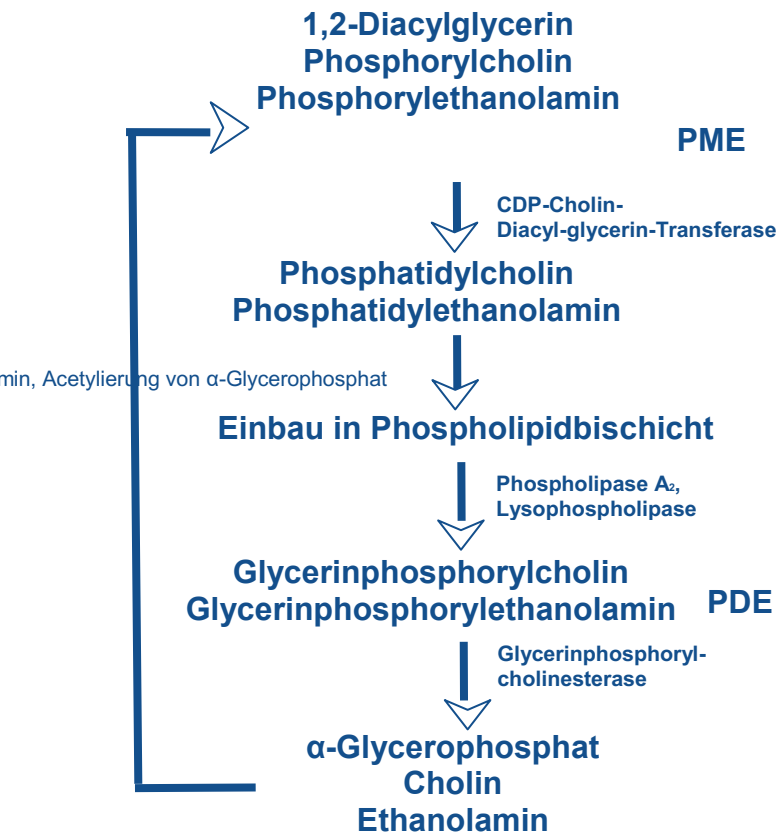


Abbildung 6: Quantifizierbare Phosphormetabolite.

Energiehaushalt

Die im ³¹P-Spektrum sichtbaren Metabolite des Energiestoffwechsels sind: anorganisches Phosphat (Pi), Phosphokreatin (PCr) und Adenosintriphosphat (ATP). ATP ist in allen Zellen des menschlichen Körpers vertreten und stellt die wichtigste Form der chemisch gebundenen Energie dar. Es entsteht z.B. bei der Glykolyse oder im Citrat-Zyklus, der größte Teil des zellulären ATP entsteht jedoch in den Mitochondrien durch die oxidative Phosphorylierung. Die Spaltung von ATP zu Adenosindiphosphat (ADP) + Pi ist eine exogene Reaktion. Die so freiwerdende Energie wird genutzt, um mittels energetischer Kopplung endogene Reaktionen, wie z.B. Biosynthesen oder Bewegungsprozesse zu betreiben. ATP ist eine niedermolekulare chemische Verbindung aus Adenin, Ribose und 3 linear aneinandergereihten Phosphaten. Die einzelnen Phosphatreste sind entsprechend ihrer Stellung zu der Ribose des Adenosins mit α, β und γ gekennzeichnet. PCr stellt unter Energiezufuhr die Phosphorylgruppe zur Verfügung, die für die Rückgewinnung von ATP aus ADP nötig ist. Es trägt somit als Energiezwischenspeicher wesentlich dazu bei, das ATP-Level und damit die Verfügbarkeit/Bereitstellung von Energie auch unter Verbrauchsbedingungen relativ konstant zu halten (die ATP-Synthese ist in Abb. 7

verbildlicht). Unter Energieverbrauch entstehen in der Zelle vor allem ADP und Pi. Die Messung von ATP, ADP, PCr und Pi erlaubt demnach einen Überblick über den energetischen Status der Zelle.

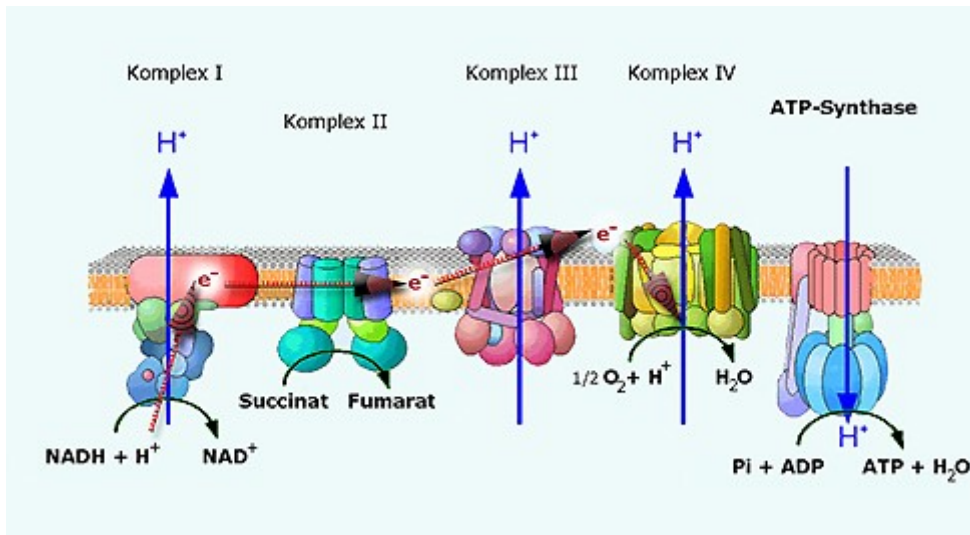


Abbildung 7:

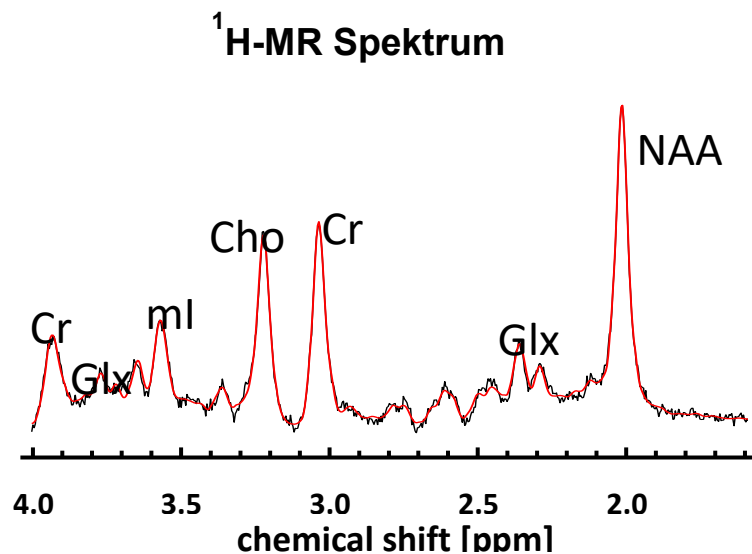
Die ATP-Synthese erfolgt an der inneren Mitochondrienmembran mittels Enzymen der Atmungskette, die Protonen (von NADH und FADH - Abbildung) aus der inneren Matrix

in den Membranzwischenraum pumpen und so einen H^+ -Gradienten aufbauen. Die Bildung von ATP erfolgt durch die ATP-Synthase. Dieses Transmembranprotein nutzt die Rückdiffusion von Protonen zur ATP-Synthese. (Quelle: Uni Graz, Helmut Hinghofer-Szalkay)

2.2.4.2 Das 1H -Spektrum

N-Acetylaspartat

Die auffälligste Resonanz lässt sich der Methylgruppe von N-Acetylaspartat (NAA) zuordnen (siehe Abb. 8). Die Intensität der NAA-Resonanz gilt als sensibles Maß für die regionsbezogene Verfügbarkeit von morphologisch und funktionell intakten Neuronen und wird daher oft als Marker für Vitalität und Funktionalität bezeichnet.



- Quantifizierung von NAA, Cr, Cho, ml, Glutamat und Glutamin (LCModel¹)

Abbildung 8: [1] S. Provencher, MRM 1993, 30(6): 672–679 (LC Model)

[2] L. Vanhamme et al., JMR 1997, 129: 35-43 (AMARES)

Glutamat und Glutamin

Glutamat (Glu) und Glutamin (Gln) lassen sich ebenfalls durch die 1H-MRS detektieren und quantifizieren (Abb. 8). Die Salze und Ester der Glutaminsäure werden Glutamate genannt. Da Glutaminsäure im menschlichen Körper meist in dissoziierter Form vorliegt, spricht man fast immer von Glu. Es entsteht im menschlichen Körper aus dem α -keto-Glutarat des Citrat Zykluses durch die Glutamatdehydrogenase (Abbildung 9 -①) unter Verwendung eines Ammoniumions. Mit Hilfe der Glutamin-Synthetase entsteht wiederum aus Glu und einem weiteren Ammoniumion (Abbildung 9 -③) Gln.

Glu ist einer der wichtigsten exzitatorischen Neurotransmitter an spezifischen Rezeptoren der postsynaptischen Membranen im zentralen Nervensystem des Menschen. Nach der Ausschüttung in den synaptischen Spalt wird es in den umliegenden Gliazellen aufgenommen und in Gln umgewandelt, um es ohne unkontrollierte Auswirkungen auf die postsynaptische Membran zurück in das präsynaptische Nervenende zu transportieren. Hier wird das Gln dann wieder in Glu umgewandelt, sodass zwischen beiden ein metabolisches Gleichgewicht besteht. Ungefähr 80% des Stimulus relevanten Glutamats werden aus Glutamin gewonnen (Erecinska et al. 1990; Ross et al. 1991). Des Weiteren entsteht aus Glu durch die Glutamatdecarboxylase der inhibitorisch wirkende Neurotransmitter GABA. Somit

ist Glu die einzige Aminosäure, welche im Gehirn oxidiert, aminiert, transaminiert und decarboxyliert werden kann.

Daneben erfüllen Glu und Gln weitere wichtige Funktionen. So wird bei der Synthese beider Stoffe das beim Aminosäureabbau freiwerdende Zellgift Ammoniak gebunden. Es ist somit für die Entgiftung aller Gewebe, aber besonders des Gehirns von essentieller Bedeutung.

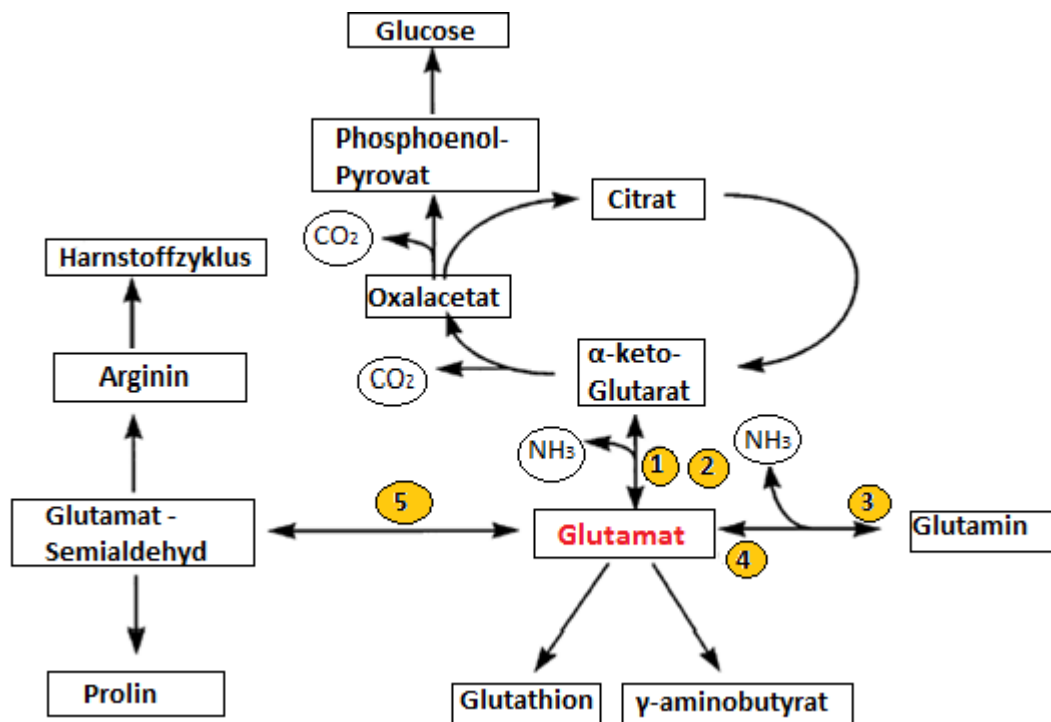


Abbildung 9: Die vielschichtigen Stoffwechselwege des Glutamats, genauere Erläuterungen zur Abbildung finden sich im Abschnitt Glutamat und Glutamin (2.2.4.2, S.36).

Cholin und Kreatin

Zwei weitere Metabolite aus dem 1H-MR Spektrum sind Cholin und Kreatin. Cholin gilt ebenfalls als Marker des Membranstrukturstoffwechsels (siehe 2.2.4.1, S. 33, PME, PDE). Erhöhte Werte sprechen für einen gesteigerten, verringerte Werte für einen verminderten „Membranturnover“, beispielsweise im Rahmen neuronaler oder synaptischer Auf- und Abbauprozesse oder einer reaktiven Gliose. Kreatin ist ein Metabolit des Energiestoffwechsels und entsteht bei der Rückgewinnung von ATP aus Phosphorkreatin und ADP (Abbildung 7).

2.2.5 Befunde der ^{31}P -/ ^1H -MRS bei Schizophrenie

Die Magnet Resonanz Spektroskopie wurde wiederholt in der Schizophrenie Forschung verwandt. In früheren ^1H -MRS Studien konnte eine konstante Verminderung der NAA Konzentration gezeigt werden. Dies wurde als Marker für eine beeinträchtigte neuronale Funktionalität und Vitalität interpretiert (Steen et al. 2005). Eine neuere Meta-Analyse mit dem Fokus auf dem Glu/Gln-Komplex erbrachte den deutlichen Befund eines medial frontal verminderten Glutamats sowie erhöhten Glutamins bei ersterkrankten Patienten (Marsman et al. 2013). In jüngster Zeit wurden die Ergebnisse für medizierte und unmedizierte Patienten erneut ausgewertet. Hier zeigten sich erhöhte Glutamin Level im medialen präfrontalen und anterioren cingulären Kortex (ACC) bei unmedizierten Patienten (Poels et al. 2014). Während einige Autoren das erhöhte (medial frontale) Glutamin als Ausdruck eines glutamatergen Defizits, basierend auf einem beeinträchtigten Glu/Gln-Stoffwechsel (erhöhtes Gln assoziiert mit erniedrigtem Glu, (Bartha et al. 1997)), interpretieren, sehen andere Autoren in dem erhöhten Glutamin (z.B. im ACC) eine gesteigerte glutamaterge Aktivität (Marsman et al. 2013).

Die jüngsten ^{31}P -MRS-Studien zeigen, dass Phospholipid Anomalien in den folgenden Gehirnregionen in die Pathologie der Schizophrenie involviert sind: Präfrontalkortex, ACC, Thalamus, Inselrinde, Basalganglien (z.B. Nucleus caudatus) und im anterioren Cerebellum (Volz et al. 2000). Bei unbehandelten Patienten war das konstantestes Ergebnis ein verminderter PME (Membranlipidvorstufen) und/oder ein erhöhter PDE (Membranabbaumetaboliten) Spiegel sowie ein vermindertes ATP und/oder ein erhöhtes PCr vorwiegend in frontalen und temporalen Gehirnregionen (Keshavan et al. 2000, Stanley et al. 2000). Diese Ergebnisse wurden als Ausdruck eines lokal erhöhten neuronalen bzw. synaptischen Membranschadens begleitet von defizitären Erhaltungs- oder Reparaturprozessen der physiologischen Membranstruktur (Smesny et al. 2007). Korrespondierend zu diesen Befunden wurde in mehreren Studien ein deutlicher Verlust von Gehirngewebe und gestörter Energieumsatz bei Patienten mit Schizophrenie integriert (Steen et al. 2006).

In Tabelle 8 sind einige der für diese Studie relevanten Vorbefunde zusammengefasst.

Autor/Jahr	Versuchsgruppe	Methode	Lokalisation im Gehirn	Zusammengefasste Befunde
Pettegrew et al. 1991	11 Neuroleptika-naïve Ersterkrankte (Ø Alter: 24 Jahre, 7M/4F, Ø Erkrankungsdauer: 19 Monate), 10 Kontrollen (Ø Alter: 24 Jahre, 6M/4F, nach Alter, Geschlecht und Bildungsstand parallelisiert)	Oberflächen-spule 1,5 Tesla DRESS 15-20cm ³	präfrontaler Cortex (li + re)	PME ↓ (23,6%), PDE ↑ (13,0%), β-ATP ↑ (21,6%), Pi ↓ (20,2%)
Keshavan et al. 1991	1 Patientin (31 Jahre) die an Schizophrenie erkrankte ein Jahr nach einer MRS Messung als Kontrolle	DRESS 15-20cm ³	präfrontaler Cortex (li + re)	PME ↓ (27,5%), PDE ↑ (25,6%)
Keshavan et al. 1993	9 Neuroleptika-naïve Ersterkrankte (8 Schizophrene, 1 Schizophreniformer, Ø Alter: 25 Jahre, 7M/2F, Ø Erkrankungsdauer: 1,7 Jahre)	DRESS 15-20cm ³	präfrontaler Cortex (li + re)	positive Korrelation zwischen PDE und der Gesamtfläche des Corpus Callosum (v.a. anteriore Region)
Keshavan et al. 1995a	15 Neuroleptika-naïve Ersterkrankte (9 Schizophrene, 6 andere Psychotiker)	DRESS 15-20cm ³	präfrontaler Cortex (li + re)	negative Korrelation zwischen PDE vor Therapie und Besserung der Positivsymptome im BPRS
Stanley et al. 1995	29 Patienten (11 Neuroleptika-naïv, Ø Alter: 26 Jahre, 8M/3F, Ø Erkrankungsdauer: 2 Jahre; 8 Erstdiagnostizierte unter Neuroleptika, Ø Alter: 23 Jahre, 8M, Ø Erkrankungsdauer: 4 Jahre; 10 Langzeitmedizierte, Ø Alter: 43 Jahre, 9M/1F, Ø Erkrankungsdauer: 18 Jahre), 21 Kontrollen (Ø Alter: 31 Jahre, 17M/4F)	Oberflächen-spule 2 Tesla FROGS 15-20cm ³	präfrontaler Cortex (li)	PME ↓ (20% in allen drei Patientengruppen), PDE ↑ (bei Neuroleptika naïven Patienten), Pi ↓ (bei Erstdiagnostizierten Patienten unter Neuroleptika)
Volz et al. 1997b	60 Patienten (10 Neuroleptika-naïve, Ø Alter: 34 Jahre, 6M/4F, Ø Erkrankungsdauer: 6 Jahre; 50 medizierte, Ø Alter: 38 Jahre, 31M/19F, Ø Erkrankungsdauer: 10 Jahre), 36 Kontrollen (Ø Alter: 35 Jahre, 20M/16F)	ISIS 39cm ³	präfrontaler Cortex (li + re)	PCr ↑ (unter NL 11,0%), PDE ↓ (NL frei 8,6%, unter NL 6,8%); bei NL freien Pat Korrelation von SANS mit ATP (negativ), PCr/ATP (positiv) und Pi (positiv)
Fukuzako et al. 1999a	17 Neuroleptika-naïve Patienten (Ø Alter: 23 Jahre, 10M/7F, Ø Erkrankungsdauer: 0,5 Jahre), 17 Kontrollen (Ø Alter: 23 Jahre, 10M/7F)	CSI 72cm ³	Temporallappen	PME ↓ (bilateral 9,0%), PDE ↑ (bilateral 8,1%), links PCr ↑ (10,3%)

Fukuzako et al. 1999b	13 Neuroleptika-naïve Patienten (Ø Alter: 23 Jahre, 7M/6F, Ø Erkrankungsdauer: 0,6 Jahre), 13 Kontrollen (Ø Alter: 22 Jahre, 7M/6F)	CSI 72cm ³	Temporallappen	links PDE ↓ nach 12 Wochen Haloperidol (4,5%), positive Korrelation zwischen dem Grad des PDE Abfalls und der Reduktion der pos.S. im BPRS
Stanley et al. 1999	15 Neuroleptika-naïve Ersterkrankte (9 mit Familienanamnese, Ø Alter: 21 Jahre, 8M/1F; 6 ohne Familienanamnese, Ø Alter: 20 Jahre, 4M/2F), 39 Kontrollen (ohne Familien-anamnese, Ø Alter: 21 Jahre, 28M/11F)	DRESS 15-20cm ³	präfrontaler Cortex (li + re)	PME ↓ bei Patienten mit Familienanamnese im Vergleich zu den Kontrollen; negative Korrelation zwischen PME und Zeitpunkt der Messung (gemessen wurde bei 1, 6, 12 und 24 Monaten) bei Patienten ohne Familienanamnese
Volz et al. 2000	11 Patienten (7 Neuroleptika-naïv, 4 Neuroleptika frei, Ø Alter: 33 Jahre, 8M/3F, Ø Erkrankungsdauer: 7 Jahre), 11 Kontrollen (nach Alter und Geschlecht parallelisiert)	CSI 19cm ³	Cerebrum, Cerebellum	frontal: rechts PDE ↓, links PCr ↓, rechts ATP ↓
Yacubian et al. 2002	53 Patienten (18 Neuroleptika-naïv, 35 Neuroleptika frei), 35 Kontrollen (nach Alter, Geschlecht und Bildung parallelisiert)	ISIS 39cm ³	Präfrontalkortex (li)	PDE ↓ bei Neuroleptika naïven im Gegensatz zu Neuroleptika freien Patienten und Kontrollen; negative Korrelation zwischen PME und PDE bei Kontrollen, nicht bei Patienten
Jayakumar et al. 2003	20 Neuroleptika-naïve Ersterkrankte (15M/5F, Ø Alter: 27Jahre, Ø Erkrankungsdauer: 44Monate), 30 Kontrollen (21M/9F, Ø Alter: 29,4Jahre, nach Alter, Geschlecht, Händigkeit und Bildung parallelisiert)	ISIS 31cm ³	Basalganglien (li + re)	PME/PDE Verhältnis beidseits erhöht bei Patienten; Seitenunterschied des PME/PDE Verhältnisses weder bei Patienten noch bei Kontrollen
Gangadhar et al. 2004	19 ersterkrankte Patienten (Ø Alter: 27 Jahre, 15M/4F), 31 Kontrollen (Ø Alter: 29 Jahre, 21M/10F)	2D-CSI 31cm ³	Basalganglien (li + re)	Beidseits PCr und PCr/ATP Ratio ↓ bei Patienten; Seitenunterschied des PCr weder bei Patienten noch bei Kontrollen
Jensen et al. 2004	15 Ersterkrankte Patienten (12 paranoid, 3 undifferenziert, 10 Neuroleptika-naïv, 5 mediziert), 15 Kontrollen (nach Alter, Geschlecht, Händigkeit und Bildung parallelisiert)	4 Tesla 3D-CSI	Cerebrum, Cerebellum	Fronto-temporo-striatal: β-ATP ↑ in weißer Substanz und ↓ in grauer Substanz bei Patienten; sonst kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen
Steen et al. 2005	1256 Schizophrenie oder FE Patienten, 1209 Kontrollen	Metaanalyse von 64 1H-MRS Studien bei 1,5 Tesla,	Cerebrum, Cerebellum	NAA reduziert um ≥5% im Hippocampus, Kortikale graue Substanz und weiße Substanz des frontalen Lappens

Jensen et al. 2006	12 Ersterkrankte Patienten (11M/1F, Ø Alter: 23,2 Jahre), 11 Kontrollen (9M/2F, Ø Alter: 22,2 Jahre, nach Alter, Händigkeit, Bildung parallelisiert)	4 Tesla 3D-CSI 5,4cm ³	Cerebrum, Cerebellum	Fronto-temporo-striatal: β -ATP \uparrow in weißer Substanz und \downarrow in grauer Substanz bei Patienten; sonst kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen
Steen et al. 2006	Ersterkrankte Patienten Ø1424 Patienten aus Querschnittsstudien Ø Alter 25,5 Jahre, 67.4% männlich parallelisiert mit 1315 Kontrollen Ø465 Patienten aus Längsstudien, Ø Alter 26.0 Jahre, 67.2% männlich – parallelisiert mit 240 Kontrollen	Metaanalyse von 66 MRT Studien	Cerebrum, Cerebellum	Bei Patienten war das Gesamtvolumen des Gehirns und Volumen des Hippocampus reduziert und das Volumen der Ventrikel erhöht.
Theberge et al. 2007	16 Ersterkrankte Neuroleptika-naïve Patienten, parallelisiert nach Alter und Geschlecht mit 16 Kontrollen	Verlaufsstudie (2te Messung nach 10, 3te Messung nach 34 Monaten) 1H-MRS, 4Tesla	li. ant Cingulum, Thalamus	Erhöhte Gln-Werte im ACC und im Thalamus, nach 30 M. signifikant verminderte thalamischen Gln-Werte nach 10M.: 1 imitierter GM-Verlust nach 30M.: globaler GM-Verlust
Smesny et al. 2007	31 Schizophrene und 31 Kontrollen	31P-MRS chemical shift imaging	Bilateral Präfrontal, temporal einschließlich Hippocampus, Ncl. Caudatus, Thalamus, ACC	PME, PDE, PCr, Pi deutlich reduziert
Marsman et al. 2013	647 Patienten mit Schizophrenie und 608 Kontrollen	Metaanalyse von 28 1H-MRS Studien	Cerebrum, Cerebellum	Glu war im Frontalhirn reduziert, Gln war erhöht, Glutamat und Gln Konzentrationen nahmen mit dem Alter bei Patienten schneller ab als bei Gesunden
Poels et al. 2014	Vergleich von Glutamat-Werten in Schizophrenen/gesunde Kontrollen, Einfluss Neuroleptika auf den Glutamathaushalt	Review von 1H-MRS Befunden	medialen präfrontalen und anterioren cingulären Kortex	Glutaminerhöhung

Tabelle 8: Übersicht der für diese Studie relevanten klinischen Befunde der letzten Jahre.

2.2.6 Problemstellung

In der vorliegenden Arbeit wurden die $^1\text{H}/^31\text{P}$ -MRS miteinander kombiniert und auf eine ausreichend große Population Neuroleptika-naiver ersterkrankter schizophrener Patienten sowie eine entsprechende Kontrollpopulation angewandt. Der Studie zugrundeliegend sind die folgenden Hypothesen:

1 Es besteht eine glutamaterge Dysregulation im präfrontalen Kortex sowie im anterioren cingulären Kortex. Sollte sich diese Hypothese bestätigen, dient sie als Voraussetzung für die folgende Hypothese.

2 Die im präfrontalen und anterioren cingulären Kortex von Patienten gefundenen Veränderungen in der glutamatergen Funktion sind assoziiert mit lokalen Veränderungen der Konzentrationen von PME und PDE und / oder PCr und ATP.

Hiermit soll der Nachweis erbracht werden, dass Störungen des glutamatergen Metabolismus Einfluss auf den regionsbezogenen Strukturstoffwechsel haben und damit die aus strukturbildgebenden Studien bekannten Alterationen bei Ersterkrankten mit bedingen.

3 Material und Methoden

3.1 Datenerhebung

3.1.1 Zusammensetzung der Studiengruppe

In dieser Studie wurden $^1\text{H}/^{31}\text{P}$ -CSI-Spektren von 31 Patienten (First Episode Patients, FEP, 16M, 15F, Alter $\bar{\theta}$ 25,46 Jahre, SA 4,75) gewonnen, welche sich zum Zeitpunkt der Untersuchung in ihrer ersten akuten psychotischen Episode befanden. Ferner wurden Spektren von 31 gesunden Kontrollprobanden (16M, 15F, Alter $\bar{\theta}$ 25,55 Jahre, SA 5,45) erhoben. Patienten und gesunde Probanden wurden nach Alter und Geschlecht parallelisiert. Die genaue Verteilung von Alter und Geschlecht bei Patienten und Probanden ist in der Tabelle 9 aufgeführt. Es wurden nur Rechtshänder untersucht.

	Ersterkrankte Patienten (FEP)	Gesunde Kontrollen (GK)
N	31	31
Geschlecht (männlich)	16 (51,6%)	16 (51,6%)
Alter (Jahre) Durchschnitt \pm SA	25,46 (\pm 4,75)	25,55 (\pm 5,45)
Alkohol		
Weniger als wöchentlich	6 (19,4%)	20 (64,5%)
1–6 Getränke/Woche	23 (74,2%)	10 (32,3%)
täglich	2 (6,4%)	1 (3,2%)
Marijuana		
Nein	10 (32,3%)	18 (58,1%)
Bis 2 g/Woche	18 (58,1%)	13 (41,9%)
Mehr als 2 g/Woche	3 (9,7%)	0
Psychiatrische Medikation		
Neuroleptika	Naïv (nicht vorbehandelt)	
Antidepressiva	0	0
Benzodiazepine (bei Bedarf)	6 (19,4%)	0
Dauer der unbehandelten Psychose (DUP)	5,2 \pm 1,7 Monate	
Psychopathologie		
PANSS Gesamtsumme	58,7 (\pm 7,7)	
PANSS Positivsymptome	31,8 (\pm 3,5)	
PANSS Negativsymptome	27,5 (\pm 9,2)	
PANSS global score	41,7 (\pm 8,1)	

Tabelle 9: Demographische Daten im Durchschnitt (\pm Standard Abweichung, SA) oder n (%). Psychopathologie als Werte der Positiv- und Negativ-Syndrom Scala (PANSS).

Die Patienten wurden zwischen 2009 und 2013 entweder zum Zeitpunkt der ersten stationären Aufnahme oder anlässlich einer ambulanten Vorstellung rekrutiert. Alle Patienten waren hilfsbedürftig erkrankt, erfüllten die in Tabelle 10 genannten Einschluss Kriterien,

sowie das Zeitkriterium für schizophreniforme Störungen oder schizophrene Episoden nach ICD-10. Durchschnittliche Dauer der unbehandelten Psychose, DUP $5,2 \pm 1,7$ Monate. Insgesamt erfüllten zum Zeitpunkt der Messung 28 Patienten die ICD-10 Kriterien (nachzulesen im Kapitel 2.1.2.) für eine schizophrene Episode bei Schizophrenie vom paranoid-halluzinatorischen Prägnanztyp, inklusive des Zeitkriteriums. Die restlichen drei Patienten erfüllten die ICD-10 Kriterien einer schizophreniformen Störung. In regelmäßigen Folgeuntersuchungen konnte im weiteren Verlauf auch bei diesen drei Patienten eine paranoide Schizophrenie inklusive Zeitkriterium diagnostiziert werden. Die Diagnose wurde für jeden einzelnen Patienten unabhängig von zwei erfahrenen Psychiatern (Oberarzt sowie Direktor der Klinik) gestellt und mittels strukturiertem klinischen Interview (SCID-IV, Wittchen et al. 1979) bestätigt. Die Psychopathologie wurde mittels PANSS-Score (Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. 1987) beurteilt. Trotz des erheblichen Aufwands wurde sichergestellt, dass alle Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung noch ohne jegliche antipsychotische Medikation, d.h. Neuroleptika-naïv, waren. Zum Zeitpunkt der Untersuchung wurde eine etwaige Krisenmedikation mit bedarfsweise Einmalgaben von Benzodiazepinen pausiert. Ebenso wurden im Vorfeld keine Antidepressiva verabreicht.

Die gesunden Kontrollen wurden mittels Zeitungsanzeigen rekrutiert und erhielten für ihre Mitarbeit eine Aufwandsentschädigung. In einem semi-strukturierten Interview erfolgte eine eingehende Befragung zum aktuellen psychischen Zustand. Durch diese Untersuchung wurde eine positive Anamnese für gravierende psychische, neurologische oder metabolische Störungen beim Probanden selbst sowie in dessen erstgradiger Verwandtschaft ausgeschlossen. Zudem wurde sichergestellt, dass bei keinem der Probanden zum Zeitpunkt der Messung oder im Vorfeld ein Alkohol- oder Substanzübergebrauch bestand.

Diese Studie wurde durch die Ethikkommission der Universitätsklinik Jena geprüft und bewilligt. Die Teilnehmer waren alle über 18 Jahre und gaben nach ausführlicher Aufklärung ihr schriftliches Einverständnis zu der Untersuchung.

Einschluss Kriterien	Ausschluss Kriterien
Ohne neuroleptische, antidepressive Medikation bzw. pausierte bedarfsweise Benzodiazepine	Neuroleptika, Antidepressiva, Benzodiazepine o.ä.
Rechtshändigkeit	Linkshändigkeit
Erfüllung aller Kriterien einer schizophreniformen Störung bzw. einer paranoid-halluzinatorischen Schizophrenie nach ICD-10	Erfüllung nicht aller Kriterien einer schizophreniformen Störung bzw. einer paranoid-halluzinatorischen Schizophrenie nach ICD-10
Ersterkrankung	Chronifizierte Erkrankung

Tabelle 10: Ein- und Ausschluss Kriterien für die vorliegende Studie.

3.1.2 Planung und Ablauf der Untersuchung sowie Datenvorverarbeitung

Die Zuordnung der einzelnen Gehirnstrukturen zu den jeweiligen Voxeln basierte auf den Ergebnissen der FreeSurfer Software und wurde anhand der Übereinstimmung mit der Literatur kontrolliert (J.K. Mai et al. The Atlas of the Human Brain (2nd ed.)).

Zur identischen Positionierung der ^1H -CSI und ^{31}P -CSI Schichten wurden die Commissura anterior und posterior genutzt (Abbildung 10 a, AC-PC Linie). Hierfür wurden doppelt geschnittene MP-RAGE Bilddaten (Abbildung 10 b und c) zur Hilfe genommen. Die CA-CP-Linie wurde um 15mm nach oben (Richtung Kalotte) verschoben. Die so erhaltene Ebene wurde um den (ebenfalls mit verschobenen) Mittelpunkt der CA-CP-Strecke um 20° gedreht, da auf diese Weise der dorsolaterale Präfrontalkortex ins Untersuchungsfeld gelangte und der so definierte Bereich bessere Ergebnisse beim Shimmen erwarten ließ. Die so erhaltene Ebene bildete die Basis des Untersuchungsvolumens. Im Anschluss wurde eine Zielregion im frontalen Bereich des CSI-Slabs, welche insgesamt 8 Voxel und alle für die Targetstellung relevanten Zielregionen beinhaltete, definiert (Abbildung 10 c). Somit sind folgende Strukturen miteingeschlossen: frontale und präfrontale graue und angrenzende weiße Substanz, anteriores Cingulum. Der Anteil von CSF wurde aus den einzelnen Voxeln herausgerechnet.

Die Zuordnung der einzelnen anatomischen Strukturen zu den jeweiligen Voxeln findet sich in Tabelle 11.

In Abbildung 10 d und e sind die ^1H - und ^{31}P -MR Spektren mit den wesentlichen Proton- und Phosphorbestandteilen des linken ACC (Voxel 3) dargestellt. Gemessene Metabolite (d) ^1H -CSI: Glutamat (Glu), Glutamin (Gln), N-Acetylaspartat (NAA), Kreatin (Cr), myo-Inositol (mI), gesamt Choline (tCho) [mmol/l]; (e) ^{31}P -CSI: Phosphomonoester (PME), Phosphodiester (PDE), Phosphokreatin (PCr), anorganisches Phosphat (Pi), Adenosine triphosphate (ATP, Summenwert).

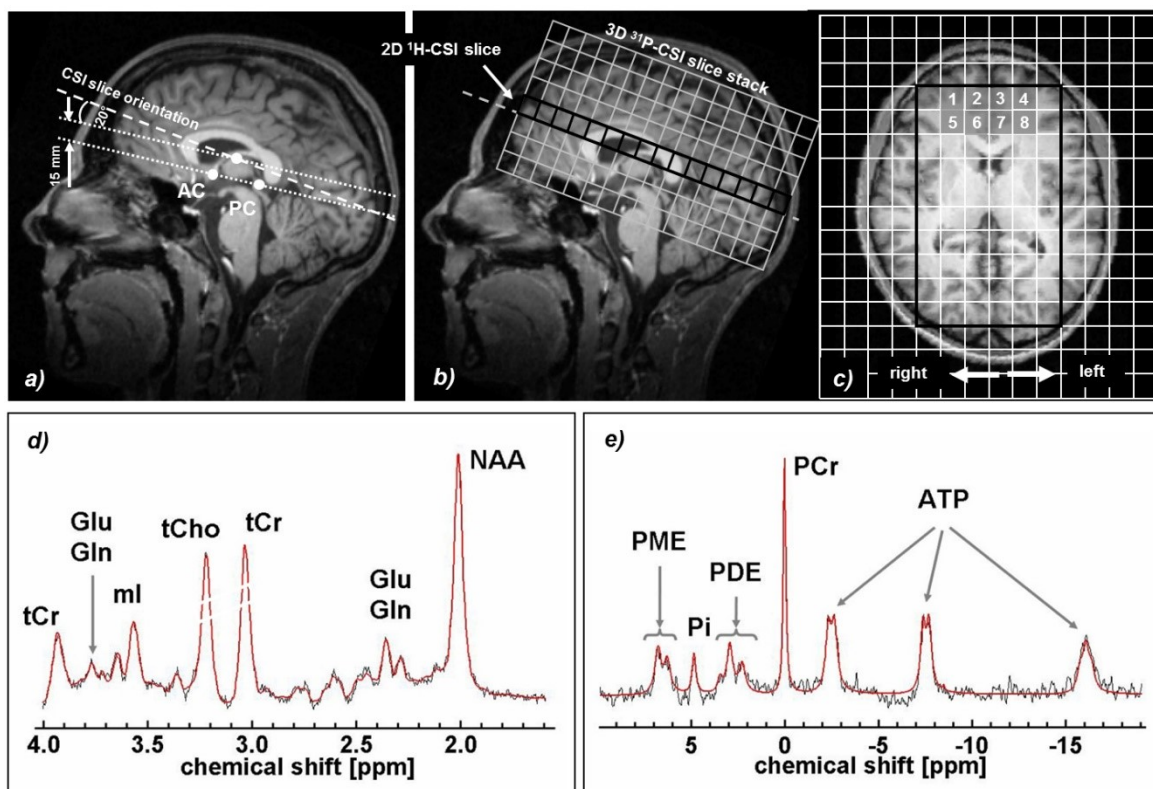


Abbildung 10: Darstellung der Schritte zur identischen Positionierung der ^1H -CSI und ^{31}P -CSI Schichten, der Zielvoxel sowie der Targetresonanzen der ^1H - und ^{31}P -MR Spektren. Nähere Erläuterungen im Text.

Die Aufnahme der MR-Spektren erfolgte immer zur selben Tageszeit nach dem in Tabelle 12 aufgeführten Protokoll. Hier sind auch die einzelnen Verarbeitungsschritte aufgeführt, welche der Bestimmung und Quantifizierung der Protonen- und Phosphormetabolite sowie der Bestimmung der morphologischen Daten des Gehirns dienen.

Voxel	Regionen im Gehirn
1 re/4 li	Dorsolateraler Präfrontalkortex (26%)/frontale weiße Substanz (fronto thalamische Bahn) (69%)
2 re/3 li	anteriorer Cingulärkortex (ACC) (52%), zerebrale weiße Substanz (36%)
5 re/8 li	Putamen, Vorderer Schenkel der Capsula interna (zerebrale weiße Substanz 92%)
6 re/7 li	Ventrikel, Kopf des Nucleus caudatus (32%), zerebrale weiße Substanz (52%)

Tabelle 11: Zuordnung der jeweiligen hirnanatomischen Strukturen zu den einzelnen Voxeln.

In dieser Studie wurde die Technik des 3D-31P-CSI und 2D-1H-CSI kombiniert angewandt, auch als Multi-Voxel-Spektroskopie (MVS) bezeichnet, siehe Tabelle 12.

Untersuchungsbedingungen	MRT	3 T Ganzkörper (Magnetom TIM Trio, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland)
	RF coil	Doppel-Resonanz-Transmission/Empfänger Volumenkopfspule, welche die gleichzeitige Aufnahme der ¹ H/ ³¹ P-MRS Daten ermöglicht (Biomedical Rapid, Deutschland)
	T ₁ -gewichtet, 3D C-MRT	MP-RAGE, 192 sagitale Schichten TR/TE/TI: 2300/3.03/900 ms; FOV _{AP×HF} : 25.6 × 25.6 cm ² , 256×256 Matrix
	2D ¹ H-CSI	PRESS basierte, TE/TR: 30/2000 ms, VoI: 15×9×1.5 cm ³ , FoV _{AP×LR} : 24×24 cm ² , 16×16 Phasenkodierungsschritte, normierte Voxelgröße: 15×15×15 mm ³ ; manuelle Zwischenlage; mit und ohne Unterdrückung des Wassersignals; TA = 15 min
	3D ³¹ P-CSI	FID Sequenz mit schichtselektiver rf Erregung und 8×8×8 Phasenkodierungsschritte; TR: 3 s; FoV _{AP×LR×HF} : 24×24×24 cm ³ ; räumliche Übertragung 16×16×16 1.5×1.5×1.5 cm ³ Voxel; TA = 45 min
Datenverarbeitung	MRT	Segmentierung (<i>FreeSurfer</i> , http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/) und zeitgleiche Registrierung der MRT Daten mit CSI Daten zur Bestimmung von GS-, WS- und CSF-Anteilen in den Spektroskopievoxeln
	¹ H-CSI	Quantifizierung mit LCMoDel ³⁵ mit Hilfe eines Basis-Sets einschließlich 15 Modell-Spektren, besonders von NAA, Kreatinin, Gesamtcholin, myo-Inositol sowie für diese Arbeit wesentlich Glu. Bestimmung der absoluten Konzentration (in mmol/l) mit Hilfe von Wasser als Referenz der internen Konzentration.
	³¹ P-CSI	Quantifizierung von PME, PDE, PCr, Pi und ATP Intensitäten mit jMRUI (www.mrui.uab.es/mrui/ ³⁶ ; AMARES tool ³⁷) und folgender Normierung auf den Gesamtphosphorgehalt im Spektrum. Z.B. das ¹ H- oder ³¹ P-Spektrum in Abbildung 10d und e

Tabelle 12: Untersuchungsprotokoll und Schritte der Datenverarbeitung.

3.2 Datenverarbeitung

3.2.1 Verarbeitung der MRT Daten

Zunächst wurde mit Hilfe der T1-gewichteten 3D MRT Daten der Anteil grauer Substanz, weißer Substanz und an Cerebrospinalflüssigkeit (CSF) in den CSI Voxeln bestimmt. Auf diese Weise konnte der Substanzanteil pro Voxel einem Gruppenvergleich bzw. der Analyse von Partialvolumeneffekten zugänglich gemacht werden und mit in die Adjustierung der Metabolitwerte einfließen. Hierzu erfolgte die Vorverarbeitung der MRT Daten automatisch mit Hilfe der Image Analyse Software von FreeSurfer (Version 4.5.0) (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>, Dale et al. 1999). Sie umfasste die Entfernung von Daten aus gehirnfremdem Gewebe, die Transformation in einen Talairach ähnlichem Raum, und die Segmentierung des Gehirngewebes in Kompartimente mit CSF, weißer oder grauer Substanz. Die segmentierten Daten wurden dann zur Position und Orientierung der CSI Schichten neu ausgerichtet (Gussew et al. 2012). Zusätzlich wurden die segmentierten und neu ausgerichteten Daten geglättet, so dass Sie dieselbe effektive Auflösung wie die CSI Daten erhielten, unter Berücksichtigung der Übertragungsfunktion der CSI Akquise (Gasparovic et al. 2006). Im Ergebnis konnte für jedes Voxel der jeweilige Substanzanteil (GS, WS, CSF) angegeben werden.

T1-gewichtete cMRI-Daten

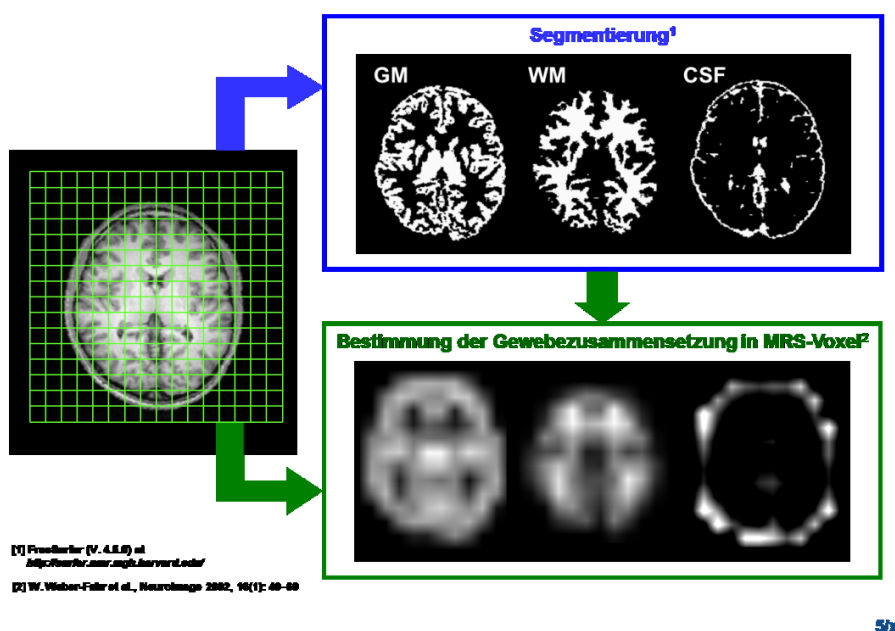


Abbildung 11: Bearbeitungsschritte der strukturellen Bilddaten und Segmentierung der MRS Voxel in GS, WS und CSF.

3.2.2 Verarbeitung der ^1H - und ^{31}P -CSI Daten

Die Vorverarbeitung der ^1H -CSI-Daten erfolgte mit dem LCMoDel Programm (Version 6.2., (Provencher 1993)) und schloss eine automatische Phasen- und Baselinekorrektur sowie eine Quantifizierung der metabolischen Signalstärke ein. Letztere geschah unter Zuhilfenahme eines importierten Datensets von in vitro Modellspektren von insgesamt 15 Metaboliten (N-acetylaspartat (NAA), Creatin (Cr), Glycerophorylcholin (GPC), Phosphorylcholin (PCh), **Glutamat** (Glu), hier wesentlicher Auswertungsbestandteil, Gln, γ -Aminobuttersäure (GABA), Myo-Inositol (mI), myo-Inositol, Lactat, Alanin, Aspartat, Taurin, Glucose und Glycin). Die absoluten Konzentrationen der ^1H -Metabolite (in mmol/l) konnte anhand der Signalstärke des Wassers als interne Referenz geschätzt werden (Gussew et al. 2012). Aus den ^1H -MRS Daten wird auch der CSF-Anteil herausgerechnet um eine differenziertere Interpretation der Metabolitbefunde zu ermöglichen.

Bei den ^{31}P -MR Spektren wurde die Phasen- und Baselinekorrektur mittels MATLAB durchgeführt und einem AMARES-tool eingesetzt, welches in der Spektrenanalyse Toolbox jMRUI 4.0 (AMARES: Advanced Method for Accurate, Robust and Efficient Spectral fitting (Vanhamme et al., 1997); jMRUI: www.mrui.uab.es/mrui/, (Stefan et al., 2009)) enthalten ist. Die Resonanzintensitäten von 15 ^{31}P -Metaboliten konnten mit Hilfe einer Lorenz-Kurve mit eingegrenzten chemical shift Werten bestimmt werden, so wie im Vorfeld von Jensen et al. 2002 veröffentlicht. Die J-Kopplungskonstante für die αATP und γATP Dublette mit einem Amplitudenverhältnis von 1:1 und für das βATP Triplett mit einem Amplitudenverhältnis von 1:2:1 wurde auf 16 Hz eingestellt. Die Linienbreite aller Metabolite durfte in einem Bereich zwischen 5 Hz und 20 Hz schwanken, außer der breiteren mobilen Phosphat Resonanz (mobile Phosphate: nicht in z.B. Zellstrukturen gebundene Phosphate mit einer Linienbreite zwischen 20 Hz und 40 Hz. Alle Intensitäten wurden auf den Gesamt-Phosphorgehalt der Spektren normiert und in willkürlichen Einheiten dargestellt.

3.3 Statistische Analyse

3.3.1 Analyse der Glutamat Werte, Anteile grauer Substanz und Psychopathologie

Glutamat wurde zunächst als unabhängige Variable betrachtet und mittels T-Test auf Unterschiede in jedem der 8 Targetvoxel zwischen Patienten und Kontrollen getestet. Die Ergebnisse wurden für multiple Vergleiche Bonferroni-korrigiert ($n=8$, $p=0,00625$).

Um Volumeneffekte, welche möglicherweise durch unterschiedliche Anteil grauer Substanz in den Voxeln bei Patienten und Kontrollen (sog. Partialvolumeneffekte) verursacht wurden, abschätzen zu können, führten wir zudem eine univariate Analyse der Kovarianz (ANCOVA) durch, bei der GS als Kofaktor der Gruppe (Pat. vs. Kontrollen) als Zwischensubjektfaktor fungierte. Hier wurde der Fokus auf signifikante GS x Gruppe-Interaktionen Gruppe gelegt, d.h. ob ein Krankheitseffekt auf den Anteil grauer Substanz/Voxel Einfluss auf die Konzentration von Glu pro Voxel hat.

Anhand von Korrelationsanalysen wurde außerdem nach Zusammenhängen zwischen Glu und der Psychopathologie der Patienten geschaut.

3.3.2 Analyse möglicher Zusammenhänge zwischen glutamatergen Veränderungen und Metaboliten des Energie- und Phospholipidmembranstoffwechsels

Der Einfluss glutamaterger Veränderungen auf den Energie- und Phospholipidmembranhaushalt in den bestimmten Gehirnregionen wurde mit multivariaten Kovarianz Analysen (MANCOVA) einschließlich eines Interaktionsterms, untersucht. Bei der Analyse der Zusammenhänge zwischen Glu und dem Energiestoffwechsel wurden sowohl PCr als auch ATP (da korrelativ assoziiert) als abhängige Variablen integriert, Gruppe (FEP vs. GK) fungierte als Zwischensubjekt Variable und Glu als Kovariate.

Hinsichtlich der Zusammenhänge zwischen Glu und dem Phospholipid-Stoffwechsel wurden analog PME und PDE als abhängige Variablen gesetzt.

Der Fokus lag dabei auf der Interaktion von Gruppe und Glu, d.h. darauf ob und wie stark der Einfluss der Krankheit (Gruppe) auf Glutamat wiederum die abhängigen variablen

PCr, ATP, PME und PDE beeinflusst. Das Signifikanzniveau wurde auf $p \leq 0,05$ gesetzt. Wegweisend für die Ergebnisse waren die multivariaten Tests aus diesen Analysen.

Zieht man in Betracht, dass die Patienten zum Untersuchungszeitpunkt unbehandelt waren und dass die Untersuchungszeit bei ca. 2 Stunden lag, ist die Populationsgröße dieser Studie vergleichsweise hoch. Dennoch schätzten wir die Wahrscheinlichkeit signifikanter Ergebnisse, der MANCOVA in dieser Studienpopulation, a priori als gering ein. Daher und weil diese Studie die erste kombinierte Spektroskopiestudie in diesem Gebiet ist, wurden Werte mit Trendniveau in der Diskussion nicht kategorisch ausgeschlossen.

Alle statistischen Analysen wurden mit IBM SPSS Statistik (Version 19) durchgeführt.

4 Ergebnisse

4.1 Epidemiologie

Für diese Studie haben wir 31 Patienten mit schizophrener Erstmanifestation (First Episode Patients, FEP, 16M, 15F, Alter \bar{x} 25,46 Jahre, SA 4,75) mit 31 gesunden Kontrollprobanden (16M, 15F, Alter \bar{x} 25,55 Jahre, SA 5,45) verglichen (Zusammenfassung der demographischen Informationen in Tabelle 9). Gemessen am „Positive and Negative Symptom Score“ (PANSS) waren die Patienten zum Zeitpunkt der Messung deutlich erkrankt. Patienten und Kontrollen wurden nach Alter und Geschlecht sorgfältig gruppenparallelisiert. Daher fand sich weder bei der Altersverteilung ($T(54) = -0,052$; nicht signifikant) noch bei der Geschlechtsverteilung (Pearsons $\chi^2=0$, n.s.) ein signifikanter Unterschied. Obwohl der Alkohol- und Cannabiskonsum bei Patienten erwartungsgemäß höher ausfiel, erfüllte keiner der Patienten (wie auch der gesunden Personen) die Kriterien für einen Missbrauch bzw. eine Abhängigkeitserkrankung nach ICD-10 Kriterien.

4.2 Qualität der MR-Spektren

Alle MR-Spektren innerhalb der vordefinierten Zielregion zeigten sowohl ein ausreichendes Signal/Rausch Verhältnis (SNR) als auch eine ausreichend schmale Linienbreite (^1H -MRS: SNR > 25, Linienbreite < 7,5 Hz; ^{31}P -MRS: SNR > 15, Linienbreite < 7,5 Hz). Das Qualitätskriterium der Cramer-Rao-Lower-Bounds (CRLB) war mit Werten von <10% für PCr, PME und PDE sowie <15% für Glutamat (Glu) adäquat für eine ausreichend genaue Quantifizierung der Resonanzintensitäten.

4.3 Korrelationen zwischen Metabolitwerten und Psychopathologie

Für den in dieser Studie im Vordergrund stehenden Targetparameter Glutamat (Glu) konnten keine signifikanten Korrelationen mit Werten der Psychopathologie gezeigt werden (Glu/PANSS Gesamtwert $r=0,28$; $p=0,572$; Glu/PANSS pos. $r=0,32$; $p=0,763$; Glu/PANSS neg. $r=0,27$; $p=0,543$).

4.4 Krankheitseffekte auf Glutamat

Zur Bearbeitung der ersten Hypothese wurde der Krankheitseffekt auf Glutamat (Glu) geprüft. Da in vielen Voruntersuchungen anderer Arbeitsgruppen der Summenwert aus Glutamat und Glutamin (Glx) verwendet wurde, schloss der initiale Auswertungsschritt dieser Studie aus Gründen der Vergleichbarkeit auch Glx mit ein (siehe Tabelle 13). Alle weiteren

Auswertungsschritte werden jedoch mit Glu durchgeführt, da dies bei der hier eingesetzten Meßmethode mit höherer Genauigkeit erfasst werden kann als Glx (s.a. Methodenteil, Tabelle 12 oder 3.2, ab S. 47). Bezüglich Glu zeigten sich signifikant erhöhte Werte in den Voxeln 1-4, 5 und 8 (Tabelle 13), wobei die Veränderungen in den Voxeln 1-4 auch nach Bonferroni-Korrektur Bestand hatten. Es zeigt sich auch, dass die Ergebnisse von Glu und Glx im Hauptbefund sehr ähnlich sind.

Gehirnregion	FEP		GK		Gruppenstatistik	
	Durchschnitt	SA	Durchschnitt	SA	T	p
Vo 1	Rechter frontaler/präfrontaler Kortex (77%) und umgebende weiße Substanz					
GM	0,762	0,139	0,715	0,130	1,324	0,191
Glu	10,539	0,859	9,510	1,005	4,190	0,000
Glx	15,367	0,920	13,689	1,447	5,205	0,000
Vo 2	rechter anteriorer cingulärer Kortex (ACC) (65%)					
GM	0,650	0,099	0,620	0,092	1,171	0,247
Glu	10,500	0,754	9,805	0,534	3,906	0,000
Glx	15,974	1,098	14,691	1,072	4,377	0,000
Vo 3	linker anteriorer cingulärer Kortex (ACC) (65%)					
GM	0,679	0,064	0,651	0,083	1,371	0,176
Glu	11,396	0,733	10,767	0,909	2,850	0,006
Glx	16,438	1,255	15,701	1,666	<i>1,848</i>	<i>0,070</i>
Vo 4	linker frontaler/präfrontaler Kortex (78%) und umgebende weiße Substanz					
GM	0,777	0,122	0,758	0,107	0,642	0,523
Glu	11,613	1,088	10,491	1,684	3,027	0,004
Glx	16,463	1,249	15,299	1,986	2,646	0,011
Vo 5	rechter dorsolateraler Präfrontalkortex (26%) und frontale weiße Substanz					
GM	0,321	0,128	0,242	0,110	2,468	0,017
Glu	8,369	0,661	8,031	0,478	2,196	0,032
Glx	12,083	1,008	11,236	1,084	2,942	0,005
Vo 6	rechter ant. cingulärer Kortex (ACC) (52%) und umgebende weiße Substanz					
GM	0,592	0,099	0,597	0,087	-0,197	0,844
Glu	8,603	0,689	8,883	0,387	-1,841	0,071
Glx	11,865	0,987	12,620	1,167	-2,624	0,011
Vo 7	linker ant. cingulärer Kortex (ACC) (52%) und angrenzende weiße Substanz					
GM	0,616	0,093	0,623	0,088	-0,263	0,794
Glu	9,186	0,617	9,080	0,630	0,600	0,551
Glx	12,682	1,370	13,160	1,464	-1,194	0,239
Vo 8	linker dorsolateraler Präfrontalkortex (26%) und umgebende weiße Substanz					
GM	0,352	0,125	0,275	0,138	2,187	0,033
Glu	9,082	0,682	8,517	1,072	2,333	0,023
Glx	12,639	1,068	11,578	1,433	3,067	0,003

Tabelle 13: Ergebnisse der Gruppenvergleiche von Glutamat (Glu), dem Summenwert aus Glutamat und Glutamin (Glx) und der Dichte grauer Substanz (GM) mittels univariater ANOVA. Signifikante Ergebnisse nach Bonferroni-Korrektur markiert (fett gedruckt). Glx ist aus Gründen der Vergleichbarkeit mit der gängigen Literatur hier mit aufgeführt.

Wie eingangs ausgeführt, wurden gerade in frontalen/präfrontalen sowie anterior cingulären Hirnregionen auch Strukturabweichungen bei schizophrenen Erkrankten beschrieben. Daher war die Abhängigkeit der krankheitsbedingten Glutamat-Abweichungen von etwaigen krankheitsbedingten Strukturveränderungen grauer Substanz (GS) zu prüfen (sog. Partialvolumeneffekte). Die diesbezüglichen Kovarianzanalysen zeigten keine signifikanten Gruppe*GS Interaktionen, d.h. keinen Anhalt für ein Bias zwischen Glu-Abweichungen und etwaigen GS Abnormitäten pro Voxel (Interaktion Vo 1: $F_{(1,58)}=0,053$, $p=0,819$; VO 2: $F=0,437$, $p=0,511$; VO 3: $F=0,021$, $p=0,887$; VO 4: $F=0,520$, $p=0,474$).

Gruppenvergleiche der anderen außer Glu (bzw. Glx) erfassten Metabolite (PME, PDE, PCr und ATP) standen zwar nicht im Vordergrund der vorliegenden Studie, wurden aber aufgrund der zahlreichen (auch in der eigenen Arbeitsgruppe) hierzu vorliegenden Vorbefunde durchgeführt bzw. entstanden als Teil der nachfolgend referierten Interaktionsanalysen. Auf die Ergebnisse der Gruppenvergleiche für PME, PDE, PCr und ATP wird daher jeweils im Zusammenhang mit den Interaktionsergebnissen eingegangen (siehe auch Tabellen 14 und 15).

Glutamat ist bei Patienten in beidseits frontalen bzw. präfrontalen Kortexanteilen sowie im Bereich des anterioren Cingulum (Voxel 1-4, 5 und 8) erhöht nachweisbar. Dieser Befund ist auch nach Adjustierung auf multiple Vergleiche beständig und unabhängig von krankheitsbedingten Strukturveränderungen grauer Substanz.

4.5 Zusammenhänge zwischen lokaler Glutamatkonzentration und lokalem Energie- bzw. Phospholipidstoffwechsel

Multivariate Testergebnisse: Nachdem im vorausgegangenen Auswertungsschritt der Vorbefund einer erhöhten Glutamatkonzentration in präfrontalen und cingulären Arealen auch für diese Population von FEP bestätigt werden konnte, schloss sich die Untersuchung der Kernhypothesen dieser Studie an. Diese beziehen sich auf den Einfluss der schizophrenen Erstmanifestation auf etwaige Zusammenhänge zwischen einem lokalen glutamatergen Regulationsdefizit und Störungen im Energie- bzw. Phospholipidmetabolismus in gleicher Lokalisation. Wir führten in jedem Voxel mit signifikant erhöhten Glu Werten (Vo 1-4, explorativ auch in Vo 5, 8) sukzessive zwei multivariate Kovarianzanalysen durch, die eine mit PCr und ATP als abhängigen Variablen, die andere mit PME und PDE. Während Glu jeweils als unabhängige Variable in die Analysen eingebunden war, ging der Faktor Gruppe (d.h. der

Einfluss der Erkrankung) als Zwischensubjektvariable ein. Die Ergebnisse der statistisch aussagekräftigsten multivariaten Tests sind in Tabelle 14 zusammengefasst.

Gehirnregion		Gruppe		Glu		Interaktion Gruppe*Glu	
		F	p	F	p	F	p
Vo 1	rechter frontaler/präfrontaler Kortex (77%) und umgebende weiße Substanz						
	PME / PDE	3,411	0,041	0,128	0,880	3,482	0,039
	PCr / ATP	0,466	0,630	<i>2,464</i>	<i>0,096</i>	0,205	0,816
Vo 2	rechter anteriorer cingulärer Kortex (ACC) (65%)						
	PME / PDE	0,638	0,533	1,891	0,163	0,582	0,563
	PCr / ATP	4,172	0,022	2,307	0,111	4,622	0,015
Vo 3	linker anteriorer cingulärer Kortex (ACC) (65%)						
	PME / PDE	0,301	0,741	<i>3,081</i>	<i>0,055</i>	0,349	0,707
	PCr / ATP	0,139	0,871	0,202	0,871	0,122	0,885
Vo 4	linker frontaler/präfrontaler Kortex (78%) und umgebende weiße Substanz						
	PME / PDE	2,368	0,105	3,301	0,045	2,575	<i>0,087</i>
	PCr / ATP	1,634	0,205	0,094	0,910	1,935	0,155
Vo 5	rechter dorsolateraler Präfrontalkortex (26%) und frontale weiße Substanz						
	PME / PDE	0,485	0,619	0,566	0,571	0,494	0,613
	PCr / ATP	1,815	0,174	4,433	0,017	1,826	0,172
Vo 8	linker dorsolateraler Präfrontalkortex (26%) und umgebende weiße Substanz						
	PME / PDE	2,374	0,104	1,235	0,300	2,438	<i>0,099</i>
	PCr / ATP	<i>2,859</i>	<i>0,068</i>	1,065	0,345	2,662	<i>0,081</i>

Tabelle 14: Ergebnisse der multivariaten Tests. Angegeben sind für jeden Voxel die Effekte für die Faktoren Gruppe und Glutamat (Glu) sowie für deren Interaktion (rechte Spalten). Signifikante Ergebnisse ($p \leq 0.05$) sind durch Fettdruck markiert, Ergebnisse auf Trendniveau ($p \leq 0.1$) durch Kursivdruck. Da die Ergebnisse aufgrund voxelübergreifender Hirnstrukturen nicht als unabhängig voneinander gesehen werden können, wurde nach Bonferroni korrigiert (6 Tests auf 2 Hypothesen $p_{\text{corr}} = 0,00416$).

Signifikanz im **Faktor Gruppe**: gibt Aufschluss darüber, ob hinsichtlich einzelner Metabolite Unterschiede zwischen FEP und Gesunden bestehen (s. Erläuterungen unter 4.4 S. 52); Signifikanz im **Faktor Glu**: gibt Aufschluss darüber, ob Glutamat generell Einfluss auf die Einzelmetabolite nimmt; Signifikanz der **Interaktion Gruppe*Glu**: gibt Aufschluss darüber, ob der Einfluss von Glu auf andere Metabolite durch den Faktor Krankheit beeinflusst wird.

Der für diese Arbeit wesentliche Zusammenhang trat jeweils statistisch als Interaktion zwischen Gruppe und Glu zu Tage, d.h. als Unterschied im Zusammenhang von Glu mit PCr (oder ATP) bzw. Glu mit PME (oder PDE) zwischen FEP und Gesunden. Von den nachfolgend im Einzelnen aufgeführten Interaktions-Ergebnissen hält keines dem nach Bonferroni korrigierten Signifikanzlevel stand. Effekte auf Signifikanz- oder Trendniveau (siehe Tab. 14) wurden in Voxeln gefunden, welche dem rechten anterioren cingulären Kortex (ACC, Vo 2) sowie beidseits frontalen bzw. präfrontalen Strukturen entsprechen (Voxel 1, 4, 8). Während sich im Bereich des rechten ACC (Vo 2) und linken dorsolateralen Präfrontalkortex (Vo 8, Trend) Anhaltspunkte für einen Krankheitseinfluss auf den Zusammenhang zwischen Glu und dem Energiemetabolismus (PCr, ATP) fanden, sprachen die Ergebnisse der multivariaten Tests beidseits frontal/präfrontal für einen Krankheitseffekt auf den Zusammenhang zwischen Glu und dem Membranmetabolismus (PME, PDE).

Die multivariaten Ergebnisse zum Faktor Glutamat (Glu) signalisieren auch einen allgemeinen Einfluss von Glu auf den Energiestoffwechsel (PCr, ATP) im Bereich des rechten Frontal-/Präfrontalkortex (Vo 1, 5), allerdings wurde dieser allgemeine Effekt nicht statistisch nachweisbar durch den Faktor Krankheit beeinflusst. Allgemeine Zusammenhänge fanden sich auch zwischen Glu und Metaboliten des Membranstoffwechsels im Bereich des linken ACC (Vo 3, Trendniveau), hier aber ohne erkennbaren Krankheitseinfluss (vgl. Vo 4), d.h. ohne signifikante Gruppe*Glu Interaktion.

Ebenfalls aus den multivariaten Testergebnissen lassen sich im Nebenbefund (s.o.) regionsbezogen Krankheitseffekte auf PCr und ATP bzw. PME und PDE durch Effekte des Faktors Gruppe ableiten. Der Nachweis dieser Krankheitseffekte entstammt einer Analyse, welche die prinzipielle Einflussmöglichkeit von Glutamat bereits mitberücksichtigt. Der Einfluss der schizophrenen Erkrankung auf Metabolite des Energiestoffwechsels (PCr, ATP) konnte im Bereich des rechten ACC (Vo 2) und linken dorsolateralen Präfrontalkortex (Vo 8, Trend) nachgewiesen werden, Krankheitseffekte auf den Membranstoffwechsel (PME, PDE) im Bereich des rechten Frontal-/Präfrontalkortex (Vo 1).

<p>Im Bereich des rechten ACC (Vo 2) und linken dorsolateralen Präfrontalkortex (Vo 8, Trend) finden sich Krankheitseffekte auf Assoziationen zwischen Glutamat und Energiemetabolismus (PCr, ATP). Beidseits frontal/präfrontal finden sich Krankheitseffekte auf den Zusammenhang zwischen Glutamat und Membranmetabolismus (PME, PDE).</p>

Univariate Testergebnisse: Die Mittelwerte und Standardabweichungen der Metabolite sowie die Ergebnisse der ebenfalls zur multivariaten Interaktionsanalyse gehörenden univariaten Testergebnisse sind in Tab. 15 zusammengefasst und in Abb. 12 und 13 veranschaulicht.

Zusammenhang Glutamat/Energiemetabolismus: Im Bereich des rechten ACC (Vo 2, siehe Abb. 12b) beeinflusste die Krankheit den Zusammenhang zwischen Glu und PCr, dem Hauptzwischenpeicher für Energie. Während bei gesunden Probanden ein inverser korrelativer Zusammenhang, d.h. eine Assoziation höherer Glu-Werte mit niedrigeren PCr-Werten, gezeigt werden konnte, fehlte bei Patienten jeglicher Zusammenhang zwischen Glu und PCr. Obwohl nicht signifikant in den multivariaten Tests, konnte ein ähnlicher Effekt wie im rechten ACC auch links präfrontal (Vo 4, Abb. 12c) sowie bezüglich ATP auch im rechten dorsolateralen Präfrontalkortex (Vo 5, Abb. 12e) gezeigt werden.

Im Bereich des rechten ACC (Vo 2) findet sich bei gesunden Personen ein inverser Zusammenhang zwischen Glutamat und PCr, dem Hauptzwischenpeicher für Energie. Bei Patienten ist dieser Zusammenhang nicht nachweisbar.

	FEP		GK		Gruppe		Glutamat (Glu)		Gruppe durch Glutamat	
	Durchschnitt	SA	Durchschnitt	SA	F	p	F	p	F	p
Vo 1	rechter frontaler/präfrontaler Kortex (77%) und umgebende weiße Substanz									
PME	0,115	0,016	0,112	0,008	0,302	0,585	0,001	0,979	0,376	0,543
PDE	0,148	0,017	0,147	0,013	6,769	0,012	0,259	0,613	6,855	0,012
PCr	0,166	0,009	0,160	0,014	0,710	0,404	4,535	0,038	0,321	0,574
ATP	0,128	0,011	0,134	0,013	0,339	0,563	0,881	0,353	0,139	0,711
Vo 2	rechter anteriorer cingulärer Kortex (ACC) (65%)									
PME	0,122	0,011	0,117	0,008	0,101	0,753	1,251	0,270	0,142	0,708
PDE	0,151	0,010	0,153	0,010	1,118	0,296	2,222	0,143	0,957	0,333
PCr	0,155	0,008	0,150	0,011	8,031	0,007	<i>3,403</i>	<i>0,072</i>	8,891	0,005
ATP	0,127	0,014	0,132	0,010	0,647	0,425	1,169	0,285	0,724	0,399
Vo 3	linker anteriorer cingulärer Kortex (ACC) (65%)									
PME	0,119	0,007	0,117	0,009	0,570	0,454	0,302	0,585	0,628	0,432
PDE	0,153	0,011	0,153	0,011	0,022	0,884	6,172	0,016	0,050	0,824
PCr	0,152	0,011	0,149	0,011	0,050	0,824	0,042	0,838	0,020	0,888
ATP	0,132	0,011	0,133	0,010	0,170	0,682	0,290	0,592	0,184	0,670
Vo 4	Linke frontaler/präfrontaler Kortex (78%) und umgebende weiße Substanz									
PME	0,120	0,012	0,117	0,008	4,809	0,033	6,656	0,013	5,235	0,026
PDE	0,147	0,009	0,149	0,013	0,057	0,812	0,561	0,458	0,068	0,796
PCr	0,158	0,013	0,156	0,012	<i>3,330</i>	<i>0,074</i>	0,076	0,784	<i>3,895</i>	<i>0,054</i>
ATP	0,135	0,011	0,129	0,012	0,219	0,641	0,070	0,792	0,064	0,801
Vo 5	rechter dorsolateraler präfrontaler Kortex (26%) und frontale weiße Substanz									
PME	0,109	0,014	0,111	0,008	0,158	0,693	0,399	0,530	0,189	0,666
PDE	0,152	0,015	0,151	0,009	0,917	0,343	0,900	0,347	0,914	0,344
PCr	0,169	0,008	0,158	0,013	0,108	0,744	4,771	0,034	0,365	0,548
ATP	0,129	0,012	0,135	0,010	3,258	<i>0,077</i>	2,670	0,109	<i>2,864</i>	<i>0,097</i>
Vo 8	linker dorsolateraler präfrontaler Kortex (26%) und umgebende frontale weiße Substanz									
PME	0,115	0,014	0,114	0,006	4,845	0,033	2,173	0,147	4,982	0,030
PDE	0,152	0,010	0,148	0,011	0,001	0,971	0,447	0,507	0,015	0,902
PCr	0,154	0,012	0,151	0,009	1,749	0,193	1,710	0,198	1,496	0,228
ATP	0,135	0,007	0,134	0,010	2,797	0,101	0,137	0,713	2,749	0,104

Tabelle 15: Ergebnisse der univariaten Tests der MANCOVA. Der Hauptfokus liegt hier auf den Effekten der Interaktion Gruppe*Glu bezogen auf die einzelnen Metabolite. Zudem sind Hauptwerte und Standardabweichungen (SA) der Metabolitwerte angegeben; den Voxeln sind die Gehirnregionen zugeordnet; Fettgedruckt: Ergebnisse $p \leq 0,5$; kursiv: Trendwerte $p \leq 0,1$).

Die aus den multivariaten Testergebnissen bereits bekannten allgemeinen Zusammenhänge zwischen Glu und Metaboliten des Energiestoffwechsels bestätigten sich in den univariaten Tests für PCr im Bereich des rechten Frontal- und Präfrontalkortex sowie rechten ACC (Vo 1, 2, 5; Abb 12 a und d).

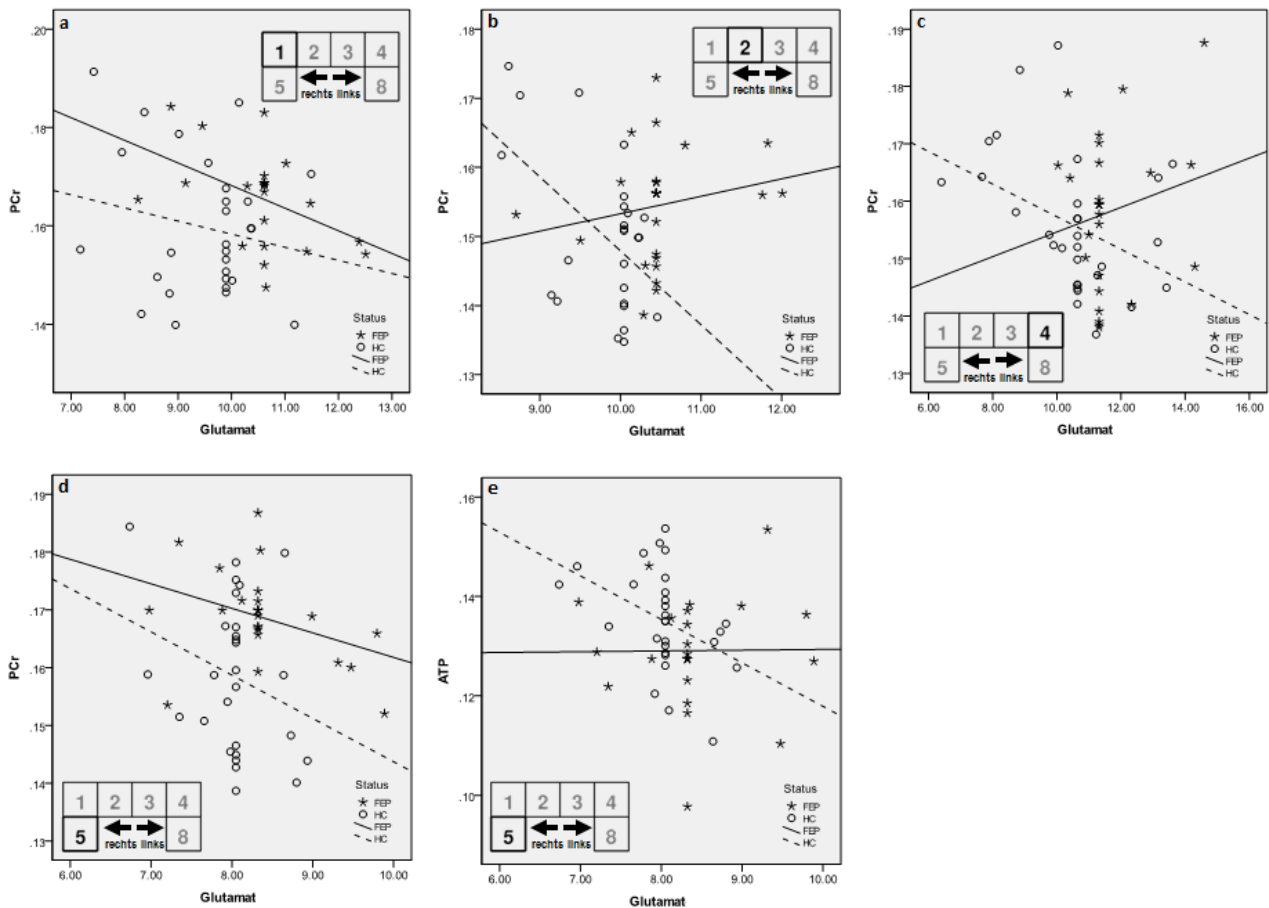


Abbildung 12: Zusammenfassung der Ergebnisse zum Zusammenhang zwischen Glutamat (Glu) und Metaboliten des Energiestoffwechsels (PCr, ATP). Neben dem jeweiligen Zusammenhang zwischen Glu und PCr bzw. ATP für Patienten und Kontrollen ist auch eine lokalisatorische Information durch Fettdruck des Voxels gegeben, auf den sich das Ergebnis bezieht.

Wie aus Tab. 15 unter den Ergebnissen zum Faktor Gruppe hervorgeht, fanden sich allgemeine Krankheitseffekte (unter Berücksichtigung eines potentiellen Einflusses von Glutamat) auf PCr im Bereich des rechten ACC (Vo 2) und linken frontalen/präfrontalen Kortex (Vo 4, Trend) (PCr bei FEP jeweils erhöht), sowie im Bereich des rechten dorsolateralen Präfrontalkortex (Vo 5, ATP bei FEP auf Trendniveau erniedrigt).

Im Gruppenvergleich (unter Berücksichtigung eines potentiellen Einflusses von Glutamat) ist PCr im rechten ACC (Vo 2) und auf Trendniveau im Bereich des linken frontalen/präfrontalen Kortex (Vo 4) bei FEP erhöht nachweisbar, ATP ist im Bereich des rechten dorsolateralen Präfrontalkortex (Vo 5, Trend) bei FEP erniedrigt.

Zusammenhang Glutamat/Phospholipidmetabolismus: Bereits aus den multivariaten Tests deutete sich beidseits frontal/präfrontal ein Krankheitseffekt auf den Zusammenhang zwischen Glu und Metaboliten des Membranmetabolismus (PME, PDE) an. Bei Patienten waren Glu-Werte rechts positiv mit PDE Konzentrationen (Metaboliten des Membranabbaus) assoziiert (Vo 1, Abb. 13a), während dies bei Gesunden nicht der Fall war. Wie in Abb. 13c dargestellt, fand sich ebenfalls nur bei Patienten links frontal/präfrontal (Vo 4) eine positive Korrelation zwischen Glu und PME-Werten (Metaboliten des Membranaufbaus und -erhalts). Dies war in ähnlicher Weise auch links dorsolateral präfrontal (Vo 8, Abb. 13d) nachweisbar.

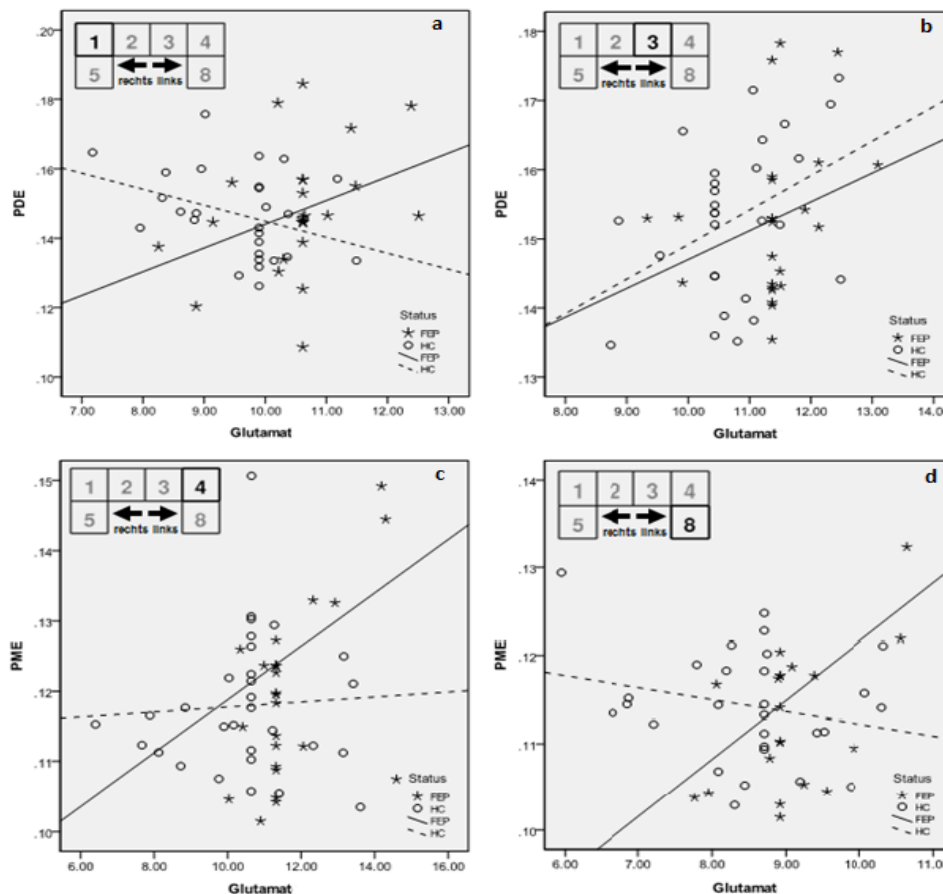


Abbildung 13: Zusammenfassung der Ergebnisse zum Zusammenhang zwischen Glutamat (Glu) und Metaboliten des Phospholipidstoffwechsels (PME, PDE). Neben den jeweiligen Zusammenhängen für Patienten und Kontrollen ist auch eine lokalisatorische Information durch Fettdruck des Voxels gegeben, auf den sich das Ergebnis bezieht.

Bei Patienten ist Glutamat rechts frontal/präfrontal (Vo 1) positiv mit PDE Konzentrationen (Metaboliten des Membranabbaus) assoziiert, links frontal/präfrontal (Vo 4, 8) findet sich eine positive Korrelation zwischen Glutamat und PME-Werten (Metaboliten des Membranaufbaus und -erhalts). Diese Assoziationen sind bei Gesunden nicht nachweisbar.

Zur Vervollständigung der Analyse wurden auch die für diese Untersuchung weniger bedeutsamen, generellen (d.h. krankheitsunabhängigen) Zusammenhänge zwischen Glutamat und den o.g. Metaboliten betrachtet. In Bereich des linken ACC (Vo 3, Abb. 13b) zeigten beide Gruppen einen positiven Zusammenhang zwischen Glu und PDE Werten.

Wie in Tab. 15 unter dem Faktor Gruppe zusammengefasst, zeigten sich allgemeine Krankheitseffekte (unter Berücksichtigung des Einflusses von Glutamat) auch auf Metabolite des Membranstoffwechsels. Bei FEP waren PDE rechts frontal/präfrontal (Vo 1) sowie PME links frontal/präfrontal (Vo 4, 8) erhöht.

Im Gruppenvergleich (unter Berücksichtigung eines potentiellen Einflusses von Glutamat) ist PDE rechts frontal/präfrontal (Vo 1) sowie PME links frontal/präfrontal (Vo 4, 8) bei Patienten erhöht nachweisbar.

5 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluss gestörter Glutamatmetabolisierung auf den Energie- und Membranlipidmetabolismus lokalisationsbezogen bei schizophrener Erstmanifestation untersucht. Dem Ausgangspunkt dieser Arbeit zufolge ist die glutamaterge Funktion bei unbehandelten Patienten mit schizophrener Erstmanifestation gestört (Marsman et al. 2013, Poels et al. 2014). Ziel war es, die vermuteten Zusammenhänge zwischen gestörtem Glutamatsystem und den ebenfalls bei Schizophrenie bekannten biochemischen Veränderungen im Energie- und Membranmetabolismus des Gehirns (Stanley et al. 2000; Keshavan et al. 2000) *in vivo* zu untersuchen. Im Falle eines Nachweises derartiger Zusammenhänge könnte somit auch ein Pathomechanismus für die bei Schizophrenie vielfach gezeigten hirnstrukturellen Abweichungen (Shenton et al. 2001) aufgezeigt werden. Hierzu kam in dieser Studie erstmals eine Abfolge von 2D ¹H-CSI und 3D ³¹P-CSI bei 3 Tesla in gleicher Untersuchung zum Einsatz, und zwar ausschließlich an ersterkrankten schizophrenen Patienten ohne Vorbehandlung mit Antipsychotika (Neuroleptika-*naïv*). Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden 2015 publiziert (Smesny et al. 2015).

5.1 *Wie sind veränderte Glutamat-Werte bei FEP in den Metabolismus der glutamatergen Funktion einzuordnen?*

In der hier untersuchten Patientengruppe wurden bilateral in frontalen und präfrontalen Kortexarealen sowie beidseits im anterioren cingulären Kortex erhöhte Glutamat-Werte nachgewiesen. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit den Hypothesen der Studie und sind als statistisch stabil (da Bonferroni-korrigiert) einzuschätzen.

Unabhängig vom untersuchten Metaboliten (Glu, Gln, Glx), finden sich auch in der Literatur mit überwiegender Mehrheit gesteigerte Glutamat-Werte im Präfrontalkortex und ACC ersterkrankter schizophrener Patienten (Bartha et al. 1997, Theberge et al. 2002, 2007; Choe et al. 1994 und 1996; Kegeles et al. 2012; Negativbefund von Aoyama et al. 2011). Trotz dieser offensichtlichen Übereinstimmung ist die Interpretation dieses Befundes in der Literatur nicht einheitlich. Da die hier gewählte Untersuchungsform (MR-Spektroskopie) vornehmlich auf den Stoffwechsel, d.h. auf Metabolite, fokussiert und hinsichtlich der eigentlichen Transmitterfunktion weniger aussagekräftig ist, soll der Befund gesteigerter Glutamatwerte in Bezug zum biochemischen Metabolismus (siehe Abb. 14) diskutiert werden.

Glutamat (Glu) wird in den terminalen Axonabschnitten glutamaterger Neuronen gebildet, entweder aus α -Ketoglutarat oder Glutamin (Gln). Nach der Ausschüttung in den synaptischen Spalt wird Glutamat in den umliegenden Gliazellen aufgenommen und in Glutamin umgewandelt, um es ohne unkontrollierte Auswirkungen auf die postsynaptische Membran zurück in das präsynaptische Nervenende zu transportieren. Dieser Transport ist aktiv und verläuft unter Energieverbrauch. In der Präsynapse wird das Gln wieder in Glu umgewandelt, zwischen beiden besteht ein sensitives metabolisches Gleichgewicht. Somit wird ein Großteil (bis zu 80%) des Stimulus relevanten Glutamats aus Glutamin gebildet (Erecinska und Silver, 1990; Ross, 1991).

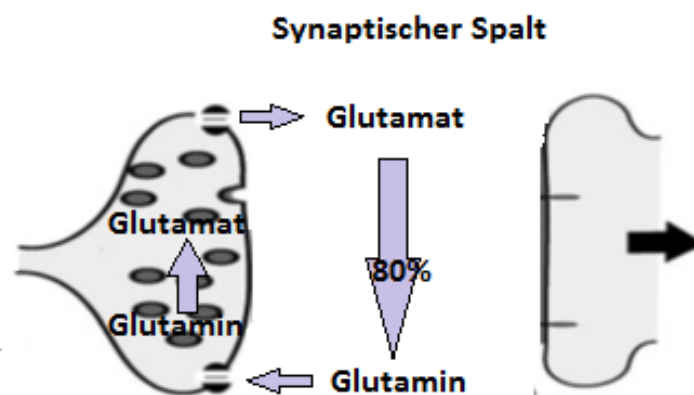


Abbildung 14: Schematische Darstellung des metabolischen Glutamat-/Glutamin-Cyclings.

Prinzipiell können Alterationen des Glutamat-/Glutamin-Gleichgewichts vielfältige Ursachen haben. Neben Funktionsstörungen von Glutamatrezeptoren (Coyle et al. 2004; Inta et al. 2010; Olney et al. 1999) mit adaptativ gesteigerter Synthese des Neurotransmitters kommen auch Störungen des Glutamat-Transportes, der vesikulären Glutamatfreisetzung oder des biochemischen Glutamat-/Glutamin-Cyclings selbst in Frage. In Bezug auf letzteres wurden vor allem genetische Polymorphismen der Glutamin-Synthetase im Zusammenhang mit schizophrenen Erkrankungen berichtet (Arai et al. 2009; Bruneau et al. 2005; Burbaeva et al. 2003; Steffek et al. 2008; Toro et al. 2006; Zhang et al. 2005).

Bezogen auf die spektroskopisch zugänglichen Glutamatmetabolite (Glu, Gln, Glx) wurde in jüngeren Studien bei erkrankten schizophrenen Patienten mehrheitlich Glutamin (Gln) in präfrontalen und cingularen Regionen gesteigert gefunden, während Glutamat (Glu) unverändert oder vermindert gefunden wurde (Theberge et al. 2002, 2007; Bartha et al. 1997).

Auch eine entsprechende Meta-Analyse (Marsman et al. 2013) sowie ein Review (Poels et al. 2014) kommen zu dem Ergebnis präfrontal gesteigerter Glutamin-Werte bei ersterkrankten Schizophrenen, wobei in letztgenanntem Review auch Medikationseffekte berücksichtigt wurden. Gerade die bekannten Behandlungseffekte stärken die Interpretation lokal erhöhter Glutamin-Konzentrationen als Zeichen gesteigerter glutamaterger Funktion (Aktivierung), da Antipsychotika zu einer Verminderung der Glutamin-Werte und zugleich einer Besserung produktiver Symptome führten. Die antipsychotische Wirksamkeit von Psychopharmaka wurde daraufhin auch auf mögliche Effekte auf die Glutamat-/Glutamin-Balance bezogen (Bartha et al. 1997). Ferner fand sich ein Zusammenhang von Glutamin mit Verlaufsaspekten schizophrener Erkrankungen in ähnlicher Weise, wie dies auch für die Ausprägung von Strukturveränderungen berichtet wurde (Stanley et al. 1996; DeLisi et al. 1999, 2006), was zumindest indirekt die in dieser Studie zugrunde gelegte Assoziation zwischen Glutamat-/Glutamin-Metabolismus und Strukturstoffwechsel unterstützt.

Während lokal gesteigerte Konzentrationen des eigentlichen excitatorischen Neurotransmitters Glutamin als weitgehend repliziert anzusehen sind, besteht in Bezug auf Glutamat kein einheitliches Bild. So sind es auch die Glutamin-Befunde, durch welche die in der Literatur dominierende Annahme lokal gesteigerter Aktivität mit entsprechenden Sekundäreffekten (Hyperexcitabilität, Excitotoxizität) gestützt wird.

In der vorliegenden Studie ging Glutamin wegen der Unsicherheiten bei der Quantifizierung nicht in die Bewertung ein. Zu diskutieren ist, ob die in gleicher Lokalisation wie bei anderen Arbeitsgruppen (präfrontal, ACC) erhöhten Glutamat-Konzentrationen nicht auch Zeichen gesteigerter lokaler Aktivität sein könnten. Diesem Gedanken liegt die Annahme zugrunde, dass aufgrund des Glutamat/Glutamin Gleichgewichts sowohl Glutamat als auch Glutamin lokal in höherer Konzentration vorliegen könnten, das metabolische cycling also auf einem höheren (aktivierten) Niveau stattfindet. Zumindest konnte in anderen Studien gezeigt werden, dass auch ein erhöhter Glutamat-Spiegel mit einer vermehrten Ausschüttung von Dopamin (Plitman et al. 2014) und dann möglicherweise auch mit den o.g. strukturellen Auswirkungen assoziiert ist.

Aus methodischer Sicht wäre anzufügen, dass selbst unter Einhaltung der hier verwendeten Qualitätskriterien für die MR-Spektren und unter Anwendung von state of the art Meß- und Auswertetechnik im Wert für Glutamat noch immer 10-15% Glutamin enthalten

sein können (Hancu et al. 2009). Hieraus könnte in begrenztem Maße ein Einfluss von Glutamin auf die (hier erhöht gefundenen) Glutamat-Werte entstanden sein.

Ziel der vorliegenden Studie war es zwar, den Einfluss der o.g. Alterationen im Glutamat-System auf Energie- und Membranlipidmetabolismus zu untersuchen. Wir gehen aber davon aus, dass die diesbezüglich aufgedeckten Zusammenhänge auch helfen, die Störung im Glutamat-System besser zu verstehen. Dies soll nachfolgend versucht werden.

5.2 Zusammenhang zwischen Glutamat-Konzentration und Energiemetabolismus

Ein wesentlicher Teilaspekt dieser Studie war auf den Zusammenhang zwischen Glutamat-Metabolismus und lokalem Energieumsatz gerichtet. Die diesbezüglichen Analysen konnten für Regionen, in denen strukturbildgebende Studien übereinstimmend Abweichungen berichtet hatten (Shenton et al. 2001), Zusammenhänge zwischen Glutamat-Konzentration und Metaboliten des Energiestoffwechsels aufzeigen, allerdings nur bei gesunden Personen. Dies betraf den rechten ACC und linken Frontal- bzw. Präfrontalkortex. Bei Patienten waren Glutamat und Energiemetabolismus nicht assoziiert. Die Art des Zusammenhangs bei Gesunden (höheres Glutamat ist mit geringerem PCr und ATP assoziiert) stützt die weiter oben aufgestellte These, dass erhöhte Glutamat-Spiegel (ähnlich erhöhten Glutamin-Spiegeln) Ausdruck erhöhter Aktivität sind. Unter physiologischen Bedingungen scheint also ein angeregter Glutamat-/Glutamin-Umsatz unter gesteigerter Ausnutzung fokaler Energiereserven (ATP, PCr vermindert) abzulaufen. Stützend ist hierbei die Erkenntnis, dass sowohl der Glutamat-Transport als auch der Glutamat-Glutamin-Stoffwechsel selbst energieaufwändig und eng mit dem mitochondrialen PCr und ATP Stoffwechsel verbunden sind (Farooqui et al. 2000; Kanai et al. 2013). Hinzu kommt, dass das glutamaterge Signal an der Postsynapse eine ebenfalls energieverbrauchende Reaktion in Gang setzt. Inwiefern der hier gezeigte Zusammenhang zwischen Glutamat- und Energiemetabolismus durch die Metabolisierungsschritte selbst (Glu-Transport, Glu/Gln-Umsatz) oder durch die Intensität der eigentlichen Informationsvermittlung (durch Gln) gegeben ist, kann hier nicht weiter aufgelöst werden und bedarf deshalb weiterer Forschung.

Wesentlicher Befund dieser Arbeit ist, dass bei Patienten der inverse Zusammenhang zwischen Glu und ATP/PCr nicht nachweisbar war. Dieser Unterschied zu Gesunden ist als Aspekt der schizophrenen Erkrankung anzusehen und steht daher im Einklang mit den a priori

Hypothesen dieser Studie. Bei Patienten deutet sich eine lokale Entkopplung von Glutamat-System und Energiestoffwechsel an, insbesondere im Bereich des rechten ACC sowie im linken Frontal- und Präfrontalkortex. In diesem Punkt weist dieser Befund Parallelen zu Vorbefunden mit frontomedial erhöhten Glutamat- und gleichzeitig *erhöhten* PCr-Spiegeln bei schizophrenen Patienten auf (Bartha et al. 1997). In diesen Bereichen war bei Patienten dieser Studie PCr im Gruppenvergleich erhöht bzw. ATP rechts dorsolateral präfrontal vermindert nachweisbar. Auch diese Gruppenunterschiede stehen in Übereinstimmung mit Vorbefunden bei unbehandelten Ersterkrankten (Keshavan et al. 1989) und wurden bislang als Hinweis auf verminderten Energieverbrauch und/oder gestörte Energiebereitstellung interpretiert bzw. in das Hypofrontalitätskonzept der Schizophrenien integriert (Yacubian et al. 2002, Andreasen et al. 1997).

Der hier hinzugefügte Aspekt der Entkopplung zwischen Energiemetabolismus und Glutamat-System unterstreicht die Bedeutung glutamaterger Funktionsstörungen für die unter dem Begriff der Hypofrontalität zusammengefasste Pathologie, d.h. schizophrene Negativsymptome und kognitive Funktionsstörungen. Zwangsläufig entsteht die Frage, wie es trotz gesteigerter glutamaterger Aktivierung (Glutamin und Glutamat lokal gesteigert, s.o.) dennoch zu einem frontalen funktionellen Defizit kommen kann. Denkbar wäre hier, dass das glutamaterge System lokal entweder krankheitsbedingt enthemmt (s.a. NMDA-Rezeptor Hypofunktionsmodell, Olney et al. 1999) oder kompensatorisch überaktiviert ist, ohne dass die gesunde Funktionalität hierdurch aufrechterhalten oder wiederhergestellt werden kann (frustrane Rekompensationsversuche). Diese begründete Spekulation wäre weiter wissenschaftlich zu prüfen. Auf Seiten des Energiemetabolismus könnte diese Diskrepanz durch erschöpfte Energiereserven begünstigt werden, z.B. durch Überbedarf oder durch krankheitsassoziierte mitochondriale Schäden (Manucha et al. 2016). Dies hätte wiederum Auswirkungen auf den energieabhängigen Glutamin-Transport zum Neuron bzw. die Funktion von Schlüsselenzymen (z.B. Glutamat-Ammonium-Ligase, Glutamin-Synthetase).

5.3 Zusammenhang zwischen Glutamat-Konzentration und Membranlipidstoffwechsel

Als weiteren neuen Befund in diesem Forschungsgebiet unterlegt diese Arbeit den vermuteten Zusammenhang zwischen glutamatergem System und Membranlipidmetabolismus mit

konkreten Daten. Die diesbezüglich initial formulierte Hypothese findet damit Bestätigung. Ausschließlich bei Patienten konnten korrelative Zusammenhänge zwischen lokal erhöhtem Glutamat und erhöhten PDE rechts präfrontal gezeigt werden. Dieser Befund ist bedeutsam, da erhöhte PDE-Level als Ausdruck gesteigerter lokaler Abbaufunktion auf Membranniveau in frontalen/präfrontalen Hirnregionen bei Patienten mit schizophrener Erstmanifestation mehrfach vorbeschrieben sind (Keshavan et al. 1989; Pettegrew et al. 1991; Stanley et al. 1995) und auch in dieser Studie in dieser Region im Gruppenvergleich nachweisbar waren. Der hier aufgedeckte Befund bietet Anhalt dafür, dass die gesteigerte Abbauproduktion regionsbezogen mit dem glutamatergen Regulationsniveau assoziiert sein könnte. Die Tatsache, dass diese Assoziation nur bei Patienten aufgedeckt werden konnte, kennzeichnet den Befund als Teil der zugrundeliegenden Pathologie. Wiederum wäre hier ein Bezug auf das Excitotoxizitätskonzept (Farooqui & Horrocks 1994; Yao & Reddy 2006) plausibel, welches von einer neuronalen Hyperexcitabilität ausgeht, die wiederum oxidative, immunologisch-entzündliche oder dysapoptotische Prozesse in Gang bringt (Berk et al. 2010).

Bemerkenswert ist, dass sich im ACC bei allen Teilnehmern (d.h. auch bei Gesunden) ein positiv korrelativer Zusammenhang zwischen Glutamat-Werten und PDE-Werten beobachten ließ. Während dies die vermutete enge Verbindung zwischen Glutamat-System und Membranlipidstoffwechsel einmal mehr widerspiegelt, hätte man angesichts der Vorbefunde (z.B. Theberge et al. 2002) gerade in diesem Bereich einen Krankheitseffekt erwartet. Dieser Aspekt bedarf daher weiterer Forschung.

Entgegen unseren Hypothesen erwies sich Glutamat auch positiv mit PME (als Ausdruck gesteigerter Syntheseaktivität) assoziiert, und zwar links frontal/präfrontal und wiederum ausschließlich bei Patienten. Auch im Gruppenvergleich waren PME in dieser Region bei Patienten signifikant erhöht. Dies weicht von Voruntersuchungen ab, die bei Neuroleptikanaiven ersterkrankten Schizophrenen präfrontal verminderte PME berichteten (Keshavan et al. 1989; Stanley et al. 1995). Abgesehen von den technischen und methodischen Fortschritten im Bereich der MR-Spektroskopie während der letzten 25 Jahre, welche die fehlende Einheitlichkeit in den Befunden begründen könnten, messen wir auch der Art der Auswertung Bedeutung bei. Die Aufbereitung der Daten berücksichtigte von vorn herein den möglichen Einfluss von krankheitsbedingten Strukturabweichungen, was seinerzeit technisch noch nicht möglich war bzw. nicht konsequent gehandhabt wurde. Außerdem berücksichtigte die hypothesengeleitete statistische Herangehensweise in jedem Auswertungsschritt (d.h. auch bei Gruppenvergleichen) die Abhängigkeit bestimmter Metabolite untereinander (z.B. PCr und

ATP) sowie einen möglichen Einfluss von Glutamat. Dies wurde in der vorliegenden Studie erstmals so umgesetzt.

Wir werten die fokal gesteigerten PME-Konzentrationen und die positive Assoziation von Glutamat mit PME als Hinweis auf (kompensatorisch) gesteigerte regenerative Aktivität im Zusammenhang mit der glutamatergen Funktionsstörung. Die konjugierte Reaktion von PME- und PDE-Metaboliten stimmt mit früheren Beobachtungen aus der Arbeitsgruppe überein (Smesny et al. 2007).

5.4 Bezug zur Glutamathypothese der Schizophrenie

Die Glutamathypothese der Schizophrenie (Goff & Coyle 2001) ist seit mehr als 20 Jahren Gegenstand intensiver Forschung und integriert eine Vielfalt krankheitstypischer Spezifika u.a. die strukturelle Fokussierung auf kortikale (glutamaterge) Neurone, limbische Strukturen und Thalamus sowie die enge Kopplung mit dem Dopamin-System (s.a. Dopaminhypothese (Howes et al. 2012)). Ein starkes Argument für diese Hypothese war die Glutamatpsychose durch Phencyclidin (PCP) bzw. durch das L-Isomer des PCP-Derivates Ketamin. Von den bislang identifizierten Glutamat-Rezeptoren erlangte vor allem der N-methyl-D-Aspartat (NMDA) Rezeptor Bedeutung, da Ketamin die Modellpsychosen bei Gesunden durch Blockade dieses Rezeptors induzierte, und zwar nicht nur Positiv- und Negativ-Symptome, sondern auch kognitive Störungen (Anticevic et al. 2013; Driesen et al. 2013) und gesteigerte Dopamin-Freisetzung im mesolimbischen System. Stimulierende NMDA-Modulatoren (Glycin) erwiesen sich als effektiv gegen Negativsymptome und kognitive Defizite und trugen damit zur Hypothese bei. Olney und Farber (1995) führten das glutamaterge Regulationsdefizit bei schizophrenen Erkrankungen auf eine Dysfunktion des NMDA-Rezeptors selbst zurück (NMDA receptor hypofunction model). Ein in Bezug auf den Präfrontalkortex präferiertes Tiermodell nimmt vor allem auf die Modulation von NMDA-Rezeptoren an Interneuronen Bezug, wobei NMDA-Rezeptor-Blockade zu einer Verminderung der GABA (Gamma-Aminobuttersäure) –vermittelten Hemmung (Disinhibition hypothesis) und somit zu einem Anstieg der neuronalen „Feuerrate“ führte (Moghaddam & Krystal 2012). Während diese Ansätze aktuell Gegenstand intensiver Forschung sind, weisen auch führende Autoren kritisch darauf hin, dass die aktuellen Theorien über „Hyperglutamaterge“ Zustände bei schizophrenen Patienten weitgehend auf

tierexperimentellen Befunden beruhen, hier insbesondere auf dem Nachweis gesteigerter neuronaler Glutamin-Freisetzung (und Feuerrate) nach systemischer NMDA-Antagonisierung (Jackson et al. 2004), die Aufklärung und Interaktion der beteiligten Zellen und Rezeptoren aber noch längst nicht aufgeklärt ist (Wang et al. 2013).

Für die hier vorgelegten Ergebnisse bedeutet dies, dass in der Patientengruppe im Ergebnis eines NMDA-Rezeptor vermittelten glutamatergen Regulationsdefizits in präfrontalen Hirnregionen eine gesteigerte Glutamin-Freisetzung (begleitet von gesteigerten Glutamat-Konzentrationen) entsteht, welche excitotoxisch wirkt und eine MR-spektroskopisch messbare strukturbiochemische Reaktion nach sich zieht. Gleichzeitig besteht hinsichtlich des Funktionsniveaus ein Defizit, welches als Entkopplung vom Energiestoffwechsel nachweisbar wird und klinisch als Negativsymptomatik bzw. kognitive Funktionsstörung vorbeschrieben ist.

6 *Methodische Limitationen*

Die vorgelegte Arbeit kombiniert ^1H - und ^{31}P -CSI erstmals bei Neuroleptika-naiven ersterkrankten Patienten mit Schizophrenie. Das Vorgehen ist hypothesengeleitet, beinhaltet aber auch explorative Aspekte, da die assoziierten Vorbefunde zum Teil heterogen sind.

Das gewählte statistische Modell ist komplex und die zur Bearbeitung der Hypothesen zur Verfügung stehende Population begrenzt. Obwohl die hier untersuchte Patientengruppe aus unbehandelten Ersterkrankten äußerst aufwändig zu rekrutieren bzw. für das Forschungsgebiet der MR-Spektroskopie als vergleichsweise groß zu werten ist, liegen die Ergebnisse sicher in einem statistischen Grenzbereich.

Hinzu kommt, dass die Ergebnisse der multivariaten Interaktionsuntersuchungen statistisch zwar mehrheitlich signifikant, aber nicht Bonferroni-korrigiert sind. Die Darstellung der Befunde (incl. der Ergebnisse auf Trendniveau) wurde zwar aufgrund des explorativen Charakters dieses Auswertungsschrittes für vertretbar und inhaltlich wichtig erachtet, hinsichtlich der Gewichtung und Interpretation ist jedoch Zurückhaltung geboten.

Die Ergebnisse können nicht direkt mit Vorbefunden verglichen werden, sondern müssen zunächst für sich selbst stehen. Eine Replikation ist daher unerlässlich. Dennoch stehen zumindest Teilergebnisse der Studie mit Vorbefunden im Einklang bzw. fügen sich biologisch plausibel zusammen, so dass den Befunden aus unserer Sicht Bedeutung für den gewählten Forschungsgegenstand zukommt.

Hinsichtlich des Glutamat-Systems ist die Quantifizierung der Metabolite noch immer mit methodischen Unsicherheiten verbunden, die die Interpretation erschweren. Außerdem konnte mit den gewählten Messverfahren kein Zusammenhang zwischen Glutamat-System und Psychopathologie (Negativsymptomatik?) nachgewiesen werden. Weiterführende Untersuchungen sollten daher möglichst multizentrisch an größeren Patientengruppen, unter möglichst exakter Quantifizierung von Glutamat (Glu) und Glutamin (Gln) und unter Einbeziehung kognitionspsychologischer Daten erfolgen.

7 Schlussfolgerungen und Ausblick

Bei unbehandelten Patienten mit akut einsetzender Erstmanifestation einer Schizophrenie ist der Glutamatstoffwechsel im präfrontalen Kortex sowie im anteriorem Cingulum, im Sinne einer Aktivitätssteigerung, gestört. Dieses Regulationsdefizit scheint lokal mit einer funktionellen Hypofrontalität sowie lokal gesteigerten strukturellen Ab- und Umbauprozessen assoziiert zu sein.

In Zusammenschau mit den Ergebnissen anderer Studiengruppen sind diese Befunde am ehesten als biochemisches Korrelat der zeitgleich und in gleicher Lokalisation entstehenden Strukturveränderungen bzw. klinisch imponierender kognitiver bzw. sonstiger negativsymptomatischer Beeinträchtigung, bei glutamatergem Regulationsdefizit zu bewerten.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit unterstreichen die Wichtigkeit der weiteren Forschung im Sinne einer Klärung der glutamatergen Aktivitätssteigerung bzw. der hier aufgezeigten Wechselbeziehungen sowie an neuroprotektiven Behandlungsmöglichkeiten z.B. der Supplementierung mehrfach-ungesättigter Fettsäuren in möglichst frühen Erkrankungsstadien (Berger et al. 2008; Hoen et al. 2013).

8 Literaturverzeichnis

- Anticevic A, Gancsos M, Murray JD, Repovs G, Driesen NR, Ennis DJ, Niciu MJ, Morgan PT, Surti TS, Bloch MH, Ramani R, Smith MA, Wang XJ, Krystal JH, Corlett PR. NMDA receptor function in large-scale anticorrelated neural systems with implications for cognition and schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2013; 109:16720-16725.
- Akbarian S1, Viñuela A, Kim JJ, Potkin SG, Bunney WE Jr, Jones EG, Distorted distribution of nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate-diaphorase neurons in temporal lobe of schizophrenics implies anomalous cortical development. *Arch Gen Psychiatry*. 1993 Mar;50(3):178-87.
- Aoyama, N., Theberge, J., Drost, D.J., Manchanda, R., Northcott, S., Neufeld, R.W., Menon, R.S., Rajakumar, N., Pavlosky, W.F., Densmore, M., Schaefer, B., Williamson, P.C. Grey matter and social functioning correlates of glutamatergic metabolite loss in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2011; 198(6), 448-56.
- American Psychiatric Association. 1994. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. American Psychiatric Press; 4th ed. (Washington DC).
- Andreasen NC. 1983. The Scale for the Assessment of Negative Symptoms. The University of Iowa; Iowa City (USA).
- Andreasen NC. 1984. The Scale for the Assessment of Positive Symptoms. The University of Iowa; Iowa City (USA).
- Andreasen NC, O'Leary DS, Flaum M, Nopoulos P, Watkins GL, Boles Ponto LL, Hichwa RD. Hypofrontality in schizophrenia: distributed dysfunctional circuits in neuroleptic-naïve patients. *Lancet*, 1997;349(9067):1730-4
- Andreasen NC, Paradiso S, O'Leary DS. "Cognitive dysmetria" as an integrative theory of schizophrenia: a dysfunction in cortical-subcortical-cerebellar circuitry? *Schizophr Bull*, 1998, 24 (2):203-218.
- Andrew ER. A historical review of NMR and its clinical applications, *Br Med Bull*, 1984, 40,115-119.
- Arendt M, Rosenberg R, Cannabis-induced psychosis and subsequent schizophrenia-spectrum disorders: follow-up study of 535 incident cases. *Br J Psychiatry* 2005, 187: 510-515.
- Arai S, Shibata H, Sakai M, Ninomiya H, Iwata N, Ozaki N, Fukumaki Y. Association analysis of the glutamic acid decarboxylase 2 and the glutamine synthetase genes (GAD2, GLUL) with schizophrenia. *Psychiatr Genet*. 2009;19:6-13.
- Bartha, R., Williamson, P.C., Drost, D.J., Malla, A., Carr, T.J., Cortese, L., Canaran, G., Rylett, R.J., Neufeld, R.W., Measurement of glutamate and glutamine in the medial prefrontal cortex of never-treated schizophrenic patients and healthy controls by proton magnetic resonance spectroscopy. *Arch Gen Psychiatry*, 1997, 54(10), 959-965.
- Bayer TA, Buslei R, Havas L, Falkai P. Evidence for activation of microglia in patients with psychiatric illnesses. *Neurosci Lett*, 1999, 271:126-128.
- Beckmann H, Jakob H. [Prenatal developmental disorders of brain structures in schizophrenic psychoses]. *Nervenarzt*, 1994, 65 (7):454-463.
- Berger GE, Wood SJ, Pantelis C, Velakoulis D, Wellard RM, McGorry PD. Implications of lipid biology for the pathogenesis of schizophrenia. *Aust N Z J Psychiatry*, 2002, 36(3):355-366.
- Berger, G.E., Wood, S.J., Wellard, R.M., Proffitt, T.M., McConchie, M., Amminger, G.P., Jackson, G.D., Velakoulis, D., Pantelis, C., McGorry, P.D., Ethyl-eicosapentaenoic acid in first-episode psychosis. A 1H-MRS study. *Neuropsychopharmacology*, 2008, 33(10), 2467-2473.
- Berger M. 2004. Psychische Erkrankungen: Klinik und Therapie - 2., vollst. neu bearb. und erw. Aufl. - München; Jena: Urban und Fischer.
- Berk M, Conus P, Kapczynski F, Andrezza AC, Yucel M, Wood SJ, From neuroprogression to neuroprotection: implications for clinical care. *Med J Aust*. 2010;193(4 Suppl):S36-40.
- Bleuler E. 1891. Die Behandlung der Geisteskranken im Privatkrankenhaus. In: 15. Bericht des Zürcher Hilfsvereins für Geisteskranke. Zürich: Ulrich & Co: 13-21.
- Bleuler E. 1911. Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien. Deuticke, Leipzig – Wien.
- Bloch R, Hansen WW, Packard ME. 1946. Nuclear induction, *Physics Rev* 69, 127.
- Blüml S, Tan J, Harris K, Adatia N, Karne A, Sproull T, Ross B. Quantitative proton-decoupled 31P MRS of the schizophrenic brain in vivo. *J Comput Assist Tomogr*, 1999, 23 (2):272-275.
- Bondi, C., Matthews, M., Moghaddam, B., Glutamatergic animal models of schizophrenia. *Curr Pharm Des* 2012., 8(12), 1593-1604.
- Bottomley PA, Edelstein WA, Hart HR. NMR imaging/ spectroscopy system to study both anatomy and metabolism, *Lancet* 2, 1983, 273-274.
- Braus D. 2005. Schizophrenie: Bildgebung - Neurobiologie – Pharmakotherapie. Stuttgart; New York : Schattauer.
- Brown TR, Kincaid BM, Ugurbil K. NMR chemical shift imaging in three dimensions. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1982., 9 (11):3523-3526.
- Bruneau EG, McCullumsmith RE, Haroutunian V, Davis KL, Meador-Woodruff JH. Increased expression of glutaminase and glutamine synthetase mRNA in the thalamus in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2005;75:27-34.
- Burbaeva G, Boksha IS, Turishcheva MS, Vorobyeva EA, Savushkina OK, Tereshkina EB. Glutamine synthetase and glutamate dehydrogenase in the prefrontal cortex of patients with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2003;27:675-680.
- Buchli R, Duc CO, Assessment of absolute metabolite concentrations in human tissue by 31P MRS in vivo. Part I: Cerebrum, cerebellum, cerebral gray and white matter. *Magn Reson Med* 1994, 32(4): 447-452.

- Cady EB, Dawson MJ, Hope PL, Tofts PS, Costello AM, Delpy DT, Reynolds EOR, Wilkie DR. Non-invasive investigation of cerebral metabolism in newborn infants by phosphorus nuclear magnetic resonance spectroscopy, *Lancet I* 1983., 059-1062.
- Calabrese G, Deicken RF, Fein G, Merrin EL, Schoenfeld F, Weiner MW. 31Phosphorus magnetic resonance spectroscopy of the temporal lobes in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 1992, 32 (1):26-32.
- Christensen JD, Holcomb J, Nair TR, Garver DL. Schizophrenic prefrontal [PDE] correlates with residual symptoms following neuroleptic treatment (abstract). *Proc 6th Ann Scientific Meeting SMR: 1998*, 503.
- Choe BY, Kim KT, Suh TS, Lee C, Paik IH, Bahk YW, 1H magnetic resonance spectroscopy characterization of neuronal dysfunction in drug-naive, chronic schizophrenia. *Academic radiology*. 1994;1(3):211-6.
- Choe BY, Suh TS, Shinn KS, Lee CW, Lee C, Paik IH. Observation of metabolic changes in chronic schizophrenia after neuroleptic treatment by in vivo hydrogen magnetic resonance spectroscopy. *Investigative radiology*. 1996;31(6):345-52.
- Costa LG1, Tagliaferri S2, Roqué PJ3, Pellacani C4, Role of glutamate receptors in tetrabrominated diphenyl ether (BDE-47) neurotoxicity in mouse cerebellar granule neurons. *Toxicol Lett*. 2016 Jan 22;241:159-66.
- Coyle, J.T., The GABA-glutamate connection in schizophrenia: which is the proximate cause? *Biochem Pharmacol* 2004, 68(8), 1507-1514.
- Coyle JT, Tsai G. NMDA receptor function, neuroplasticity, and the pathophysiology of schizophrenia. *International review of neurobiology*. 2004;59:491-515.
- Dale, A.M., Fischl, B., Sereno, M.I., Cortical surface-based analysis. I. Segmentation and surface reconstruction. *Neuroimage* 1999, 9(2), 179-194.
- Davis KL, Stewart DG, Friedman JI, Buchsbaum M, Harvey PD, Hof PR, Buxbaum J, Haroutunian V. White matter changes in schizophrenia: evidence for myelin-related dysfunction. *Arch Gen Psychiatry* 2003, 60(5):443-456.
- Deicken RF, Calabrese G, Merrin EL, Fein G, Weiner MW. Basal ganglia phosphorous metabolism in chronic schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 1995a, 152 (1):126-129.
- Deicken RF, Calabrese G, Merrin EL, Meyerhoff DJ, Dillon WP, Weiner MW, Fein G. 31phosphorus magnetic resonance spectroscopy of the frontal and parietal lobes in chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 1994, 36 (8):503-510.
- Deicken RF, Calabrese G, Merrin EL, Vinogradov S, Fein G, Weiner MW. Asymmetry of temporal lobe phosphorous metabolism in schizophrenia: a 31phosphorous magnetic resonance spectroscopic imaging study. *Biol Psychiatry*, 1995b, 38 (5):279-286.
- Deicken, R.F., Merrin, E.L., Floyd, T.C., Weiner, M.W., Correlation between left frontal phospholipids and Wisconsin Card Sort Test performance in schizophrenia. *Schizophr Res* 1995, 14(2), 177-181.
- DeLisi LE, Sakuma M, Maurizio AM, Relja M, Hoff AL. Cerebral ventricular change over the first 10 years after the onset of schizophrenia. *Psychiatry Res*, 2004, 130 (1):57-70.
- DeLisi LE, Sakuma M, Tew W, Kushner M, Hoff AL, Grimson R. Schizophrenia as a chronic active brain process: a study of progressive brain structural change subsequent to the onset of schizophrenia. *Psychiatry Res*, 1997, 74 (3):129-140.
- DeLisi LE1. The concept of progressive brain change in schizophrenia: implications for understanding schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2008 Mar;34(2):312-21.
- DeLisi LE. Regional brain volume change over the life-time course of schizophrenia. *J Psychiatr Res*. 1999;33(6):535-41.
- DeLisi LE, Szulc KU, Bertisch HC, Majcher M, Brown K. Understanding structural brain changes in schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci*. 2006;8(1):71-8.
- Di Costanzo A, Trojsi F, Tosetti M, Giannatempo GM, Nemore F, Piccirillo M, Bonavita S, Tedeschi G, Scarabino T. High-field proton MRS of human brain. *Eur J Radiol* 2003, 48 (2): 146-153.
- Driesen NR, McCarthy G, Bhagwagar Z, Bloch MH, Calhoun VD, D'Souza DC, Gueorguieva R, He G, Leung HC, Ramani R, Anticevic A, Suckow RF, Morgan PT, Krystal JH. The impact of NMDA receptor blockade on human working memory-related prefrontal function and connectivity. *Neuropsychopharmacology*. 2013;38:2613-2622.
- Drost DJ, Riddle WR, Clarke GD, AAPM MR Task Group #9. Proton magnetic resonance spectroscopy in the brain: report of AAPM MR Task Group #9. *Med Phys* 2002, 29 (9): 2177-2197.
- de la Fuente-Sandoval, C., Leon-Ortiz, P., Azcarraga, M., Stephano, S., Favila, R., Diaz-Galvis, L., Alvarado-Alanis, P., Ramirez-Bermudez, J., Graff-Guerrero, A., Glutamate levels in the associative striatum before and after 4 weeks of antipsychotic treatment in first-episode psychosis: a longitudinal proton magnetic resonance spectroscopy study. *JAMA psychiatry* 2013, 70(10), 1057-1066.
- Ebner F1, Tepest R, Dani I, Pfeiffer U, Schulze TG, Rietschel M, Maier W, Träber F, Block W, Schild HH, Wagner M, Steinmetz H, Gaebel W, Honer WG, Schneider-Axmann T, Falkai P. The hippocampus in families with schizophrenia in relation to obstetric complications. *Schizophr Res*. 2008 Sep;104(1-3):71-8.
- Erecinska, M., Silver, I.A., Metabolism and role of glutamate in mammalian brain. *Prog Neurobiol* 1990, 35(4), 245-296.
- Erecinska M, Zaleska MM, Nelson D, Nissim I, Yudkoff M. Neuronal glutamine utilization: glutamine/glutamate homeostasis in synaptosomes. *J Neurochem*. 1990;54:2057-2069.
- Falkai P, Schneider-Axmann T, Honer WG. Entorhinal cortex pre-alpha cell clusters in schizophrenia: quantitative evidence of a developmental abnormality. *Biol Psychiatry*, 2000, 47 (11):937-943.
- Falkai P, Honer WG, David S, Bogerts B, Majtenyi C, Bayer TA. No evidence for astrogliosis in brains of schizophrenic patients. A post-mortem study. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 1999., 25 (1):48-53.

- Fatemi SH¹, Folsom TD. The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia, revisited. *Schizophr Bull.* 2009 May;35(3):528-48.
- Farooqui AA, Horrocks LA. Excitotoxicity and neurological disorders: involvement of membrane phospholipids. *Int Rev Neurobiol.* 1994; 36:267-323.
- Farooqui, A.A., Horrocks, L.A., Farooqui, T., Glycerophospholipids in brain: their metabolism, incorporation into membranes, functions, and involvement in neurological disorders. *Chemistry and Physics of Lipids* 2000, 106(1), 1-29.
- Farooqui, A.A., Ong, W.Y., Horrocks, L.A., Chen, P., Farooqui, T., Comparison of biochemical effects of statins and fish oil in brain: the battle of the titans. *Brain Res Rev* 2007, 56(2), 443-471.
- Feinberg I. Cortical pruning and the development of schizophrenia. *Schizophr Bull* 1990, 16(4): 567-570.
- Feinberg I: Schizophrenia. caused by a fault in programmed synaptic elimination during adolescence? *J Psychiatr Res.* 1982, 17(4):319-334.
- Fenton WS, Hibbeln J, Knable M. Essential fatty acids, lipid membrane abnormalities, and the diagnosis and treatment of schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 2000, 47 (1):8-21.
- Finlay, J.M., Zigmond, M.J., The effects of stress on central dopaminergic neurons: possible clinical implications. *Neurochem Res* 1997, 22(11), 1387-1394.
- Fujimoto T, Nakano T, Takano T, Fukuzako H, Hokazono Y, Asakura T, Tsuji T. Study of chronic schizophrenia using 31P chemical shift imaging (abstract). *Proc Soc Magn Reson Med:* 1992a., 1935.
- Fujimoto T, Nakano T, Takano T, Hokazono Y, Asakura T, Tsuji T. Study of chronic schizophrenics using 31P magnetic resonance chemical shift imaging. *Acta Psychiatr Scand*, 1992b, 86 (6):455-462.
- Fukuzako H. Neurochemical investigation of the schizophrenic brain by in vivo phosphorus magnetic resonance spectroscopy. *World J Biol Psychiatry* 2001, 2(2):70-82.
- Fukuzako H, Fukuzako T, Hashiguchi T, Kodama S, Takigawa M, Fujimoto T. Changes in levels of phosphorus metabolites in temporal lobes of drug-naïve schizophrenic patients. *Am J Psychiatry*, 1999a, 156 (8):1205-1208.
- Fukuzako H, Fukuzako T, Kodama S, Hashiguchi T, Takigawa M, Fujimoto T. Haloperidol improves membrane phospholipid abnormalities in temporal lobes of schizophrenic patients. *Neuropsychopharmacology*, 1999b., 21 (4):542-549.
- Fukuzako H, Fukuzako T, Takeuchi K, Ohbo Y, Ueyama K, Takigawa M, Fujimoto T. Phosphorus magnetic resonance spectroscopy in schizophrenia: correlation between membrane phospholipid metabolism in the temporal lobe and positive symptoms. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 1996, 20 (4):629-640.
- Fukuzako H, Takeuchi K, Ueyama K, Fukuzako T, Hokazono Y, Hirakawa K, Yamada K, Hashiguchi T, Takigawa M, Fujimoto T. 31P magnetic resonance spectroscopy of the medial temporal lobe of schizophrenic patients with neuroleptic-resistant marked positive symptoms. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 1994, 244 (5):236-240.
- Gangadhar, B.N., Jayakumar, P.N., Subbakrishna, D.K., Janakiramaiah, N., Keshavan, M.S., Basal ganglia high-energy phosphate metabolism in neuroleptic-naïve patients with schizophrenia: a 31-phosphorus magnetic resonance spectroscopic study. *Am J Psychiatry* 2004; 161(7), 1304-1306.
- Gabriel SM, Haroutunian V, Increased concentrations of presynaptic proteins in the cingulate cortex of subjects with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54(6): 559-566.
- Gangadhar BN, Jayakumar PN, Subbakrishna DK, Janakiramaiah N, Keshavan MS. Basal ganglia high-energy phosphate metabolism in neuroleptic-naïve patients with schizophrenia: a 31-phosphorus magnetic resonance spectroscopic study. *Am J Psychiatry*, 2004, 161 (7):1304-1306.
- Gastpar MT, Kasper S, Linden M. 2003. *Psychiatrie und Psychotherapie. 2., vollständig neu bearbeitete Auflage.* Wien; New York: Springer.
- Gasparović G1, Ott RA, Cho JH, Chou FC, Chu Y, Lynn JW, Lee YS., Neutron scattering study of novel magnetic order in Na_{0.5}CoO₂. *Phys Rev Lett.* 2006 Feb 3;96(4):046403.
- Gattaz WF, Kollisch M, Thuren T, Virtanen JA, Kinnunen PK. Increased plasma phospholipase-A2 activity in schizophrenic patients: reduction after neuroleptic therapy. *Biol Psychiatry*, 1987; 22 (4):421-426.
- Gattaz WF, Nevalainen TJ, Kinnunen PK. [Possible involvement of phospholipase A2 in the pathogenesis of schizophrenia]. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 1990, 58 (4):148-153.
- Gattaz WF, Schmitt A, Maras A. Increased platelet phospholipase A2 activity in schizophrenia. *Schizophr Res*, 1995, 16 (1):1-6.
- George TP, Spence MW. Alterations of membrane phospholipid metabolism in patients with schizophrenia assessed by phosphorus magnetic resonance spectroscopy. *Arch Gen Psychiatry*, 1996; 53 (11):1065-1066.
- Glonek T, Kopp SJ, P-31 nuclear magnetic resonance analysis of brain: the perchloric acid extract spectrum. *J Neurochem* 1982; 39(5): 1210-1219.
- Goff DC, Coyle JT. The emerging role of glutamate in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2001;158(9):1367-77.
- Gonen O, Mohebbi A, Stoyanova R, Brown TR. In vivo phosphorus polarization transfer and decoupling from protons in three-dimensional localized nuclear magnetic resonance spectroscopy of human brain. *Magn Reson Med.* 1997; 37: 301-306.
- Gottesmann II. 1991. *Schizophrenia Genesis: The origins of madness.* New York: WH Freeman.
- Gussev, A., Erdtel, M., Hiepe, P., Rzanny, R., Reichenbach, J.R., Absolute quantitation of brain metabolites with respect to heterogeneous tissue compositions in 1H-MR spectroscopic volumes. *Magn Reson Mater Phy.*, 2012; 25(5), 321-333.
- Grace, A.A., Cortical regulation of subcortical dopamine systems and its possible relevance to schizophrenia. *J Neural Transm Gen Sect* 1993, 91(2-3), 111-134.
- Hancu I. Optimized glutamate detection at 3T. *Journal of magnetic resonance imaging: JMRI.* 2009;30(5):1155-62.

- Häfner H, an der Heiden W, Causes and consequences of the gender difference in age at onset of schizophrenia. *Schizophr Bull* 1998, 24(1): 99-113.
- Häfner H, Maurer K, Modeling the early course of schizophrenia. *Schizophr Bull* 2003, 29(2): 325-340.
- Häfner H. • K. Maurer • W. an der Heiden ABC Schizophrenia study: an overview of results since 1996, Received: 3 April 2013 / Accepted: 18 April 2013 / Published online: 5 May 2013 Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013
- Heinz A. Dopaminhypothese der Schizophrenien. *Neue Befunde für eine alte Theorie. Nervenarzt* 2000, 71: 54-57.
- Hetherington HP, Spencer DD, Vaughan JT, Pan JW. Quantitative (31) P spectroscopic imaging of human brain at 4 Tesla: assessment of gray and white matter differences of phosphocreatine and ATP. *Magn Reson Med*, 2001, 45 (1):46-52.
- Hinsberger AD, Williamson PC, Carr TJ, Stanley JA, Drost DJ, Densmore M, MacFabe GC, Montemurro DG. Magnetic resonance imaging volumetric and phosphorus 31 magnetic resonance spectroscopy measurements in schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci*, 1997; 22 (2):111-117.
- Hoen, W.P., Lijmer, J.G., Duran, M., Wanders, R.J., van Beveren, N.J., de Haan, L., Red blood cell polyunsaturated fatty acids measured in red blood cells and schizophrenia: a meta-analysis. *Psychiatry Res* 2013, 207(1-2), 1-12.
- Horrobin DF. The membrane phospholipid hypothesis as a biochemical basis for the neurodevelopmental concept of schizophrenia. *Schizophr Res*. 1998, 30(3):193-208.
- Horrobin DF, Glen AI, Vaddadi K. The membrane hypothesis of schizophrenia. *Schizophr Res*, 1994, 13 (3):195-207.
- Horrobin D, Fox H, Ross BM, Tocher D, Glen I, St Clair D. Degradation of specific polyunsaturated fatty acids in red blood cells stored at -20 degrees C proceeds faster in patients with schizophrenia when compared with healthy controls. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2003 Nov;69(5):291-7
- Howes O., Kapur S.. The Dopamin Hypothesis of Schizophrenia: Version III-The final common pathway. *Schizophrenia Bulletin* vol. 35no. 2009; 3pp. 549-562.
- Howes OD, Kambeitz J, Kim E, Stahl D, Slifstein M, Abi-Dargham A, The nature of dopamine dysfunction in schizophrenia and what this means for treatment. *Archives of general psychiatry*. 2012; 69(8):776-86.
- Hubl D, Koenig T, Strik W, Federspiel A, Kreis R, Boesch C, Maier SE, Schroth G, Lovblad K, Dierks T. Pathways that make voices: white matter changes in auditory hallucinations. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61 (7): 658-668.
- Huber G. Psychiatrische Aspekte des Basisstörungskonzepts. In: Süllwold L, Huber G (Hrsg.). *Schizophrene Basisstörungen*. Berlin Heidelberg New York: Springer Verlag, 1986. 39-143.
- Hurlmann R1, Tepest R, Maier W, Falkai P, Vogeley K Intact hippocampal gray matter in schizophrenia as revealed by automatized image analysis postmortem. *Anat Embryol (Berl)*. 2005 Dec;210(5-6):513-7.
- Inta D, Monyer H, Sprengel R, Meyer-Lindenberg A, Gass P. Mice with genetically altered glutamate receptors as models of schizophrenia: a comprehensive review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2010;34:285-294.
- Isohanni M1, Jones PB, Moilanen K, Rantakallio P, Veijola J, Oja H, Koiranen M, Jokelainen J, Croudace T, Järvelin M. Early developmental milestones in adult schizophrenia and other psychoses. A 31-year follow-up of the Northern Finland 1966 Birth Cohort. *Schizophr Res*. 2001 Oct 1;52(1-2):1-19.
- Jackson ME, Homayoun H, Moghaddam B. NMDA receptor hypofunction produces concomitant firing rate potentiation and burst activity reduction in the prefrontal cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004; 101:8467-8472.
- Jayakumar PN, Gangadhar BN, Subbakrishna DK, Janakiramaiah N, Srinivas JS, Keshavan MS. Membrane phospholipid abnormalities of basal ganglia in never-treated schizophrenia: a 31P magnetic resonance spectroscopy study. *Biol Psychiatry*, 2003; 54 (4):491-494.
- Jensen JE, Al-Semaan YM, Region-specific changes in phospholipid metabolism in chronic, medicated schizophrenia: (31) P-MRS study at 4.0 Tesla. *Br J Psychiatry* 2002; 180: 39-44.
- Jensen JE, Drost DJ, Williamson PC, Menon RS. Comparing In-Vivo Brain 31P Spectroscopy: 1.5T 1H-Decoupled vs. 4.0T 1H-Coupled in Normal Human Volunteers. *ISMRS Philadelphia*: 1999; 1419.
- Jensen JE, Miller J, Focal changes in brain energy and phospholipid metabolism in first-episode schizophrenia: 31P-MRS chemical shift imaging study at 4 Tesla. *Br J Psychiatry* 2004; 184: 409-415.
- Jensen JE, Miller J, Grey and white matter differences in brain energy metabolism in first episode schizophrenia: (31) P-MRS chemical shift imaging at 4 Tesla. *Psychiatry Res*. 2006; 146 (2):127-135.
- Jones P, Cannon M. The new epidemiology of schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am*. 1998; 21: 1-25.
- Kanaan RA, Kim JS, Kaufmann WE, Pearlson GD, Barker GJ, McGuire PK. Diffusion tensor imaging in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2005; 58(12):921-929.
- Kanai, Y., Clemencon, B., Simonin, A., Leuenberger, M., Lochner, M., Weisstanner, M., Hediger, M.A., The SLC1 high-affinity glutamate and neutral amino acid transporter family. *Molecular aspects of medicine* 2013; 34(2-3), 108-120.
- Kato T, Shioiri T, Murashita J, Hamakawa H, Inubushi T, Takahashi S. Lateralized abnormality of high-energy phosphate and bilateral reduction of phosphomonoester measured by phosphorus-31 magnetic resonance spectroscopy of the frontal lobes in schizophrenia. *Psychiatry Res*, 1995; 61 (3):151-160.
- Kantrowitz, Javitt. N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor dysfunction or dysregulation: the final common pathway on the road to schizophrenia? *Brain Res Bull*. 2010 Sep 30; 83(3-4): 108-121.
- Kantrowitz, J., Javitt, D.C., Glutamatergic transmission in schizophrenia: from basic research to clinical practice. *Curr Opin Psychiatry* 2012; 25(2), 96-102.
- Kay, S.R., Fiszbein, A., Opler, L.A., The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987; 13(2), 261-276.
- Kegeles LS, Mao X, Stanford AD, Giris R, Ojeil N, Xu X, Elevated prefrontal cortex gamma-aminobutyric acid

- and glutamate-glutamine levels in schizophrenia measured in vivo with proton magnetic resonance spectroscopy. *Archives of general psychiatry*. 2012; 69(5):449-59.
- Keshavan MS, Anderson S, Pettegrew JW. Is schizophrenia due to excessive synaptic pruning in the prefrontal cortex? The Feinberg hypothesis revisited. *J Psychiatr Res*. 1994, 28(3):239-265.
 - Keshavan MS, Pettegrew JW, Phosphorus 31 magnetic resonance spectroscopy detects altered brain metabolism before onset of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48(12): 1112-1113.
 - Keshavan MS, Pettegrew JW, Panchalingam K. MRS in the study of psychoses: psychopharmacological studies. In: Nasrallah HA, Pettegrew JW (eds) *NMR Spectroscopy in Psychiatric Brain Disorders*. American Psychiatric Press, Washington DC: 1995a.; 131-146.
 - Keshavan MS, Pettegrew JW, Reynolds CF, 3rd, Panchalingam KS, Montrose D, Miewald J, Kupfer DJ. Biological correlates of slow wave sleep deficits in functional psychoses: 31P-magnetic resonance spectroscopy. *Psychiatry Res*, 1995b; 57 (2):91-100.
 - Keshavan MS, Sanders RD, Pettegrew JW, Dombrowsky SM, Panchalingam KS. Frontal lobe metabolism and cerebral morphology in schizophrenia: 31P MRS and MRI studies. *Schizophr Res*. 1993. 10(3):241-246.
 - Keshavan MS, Stanley JA, Montrose DM, Minshew NJ, Pettegrew JW. Prefrontal membrane phospholipid metabolism of child and adolescent offspring at risk for schizophrenia or schizoaffective disorder: an in vivo 31P MRS study. *Mol Psychiatry*, 2003; 8 (3):316-323, 251.
 - Keshavan MS, Stanley JA, Pettegrew JW. Magnetic resonance spectroscopy in schizophrenia: methodological issues and findings--part II. *Biol Psychiatry* 2000; 48(5):369-80.
 - Keshavan, M.S., Development, disease and degeneration in schizophrenia: a unitary pathophysiological model. *J Psychiatr Res* 1999.33(6), 513-521.
 - Keshavan, M.S., Pettegrew, J.W., Panchalingam, K., Kaplan, D., Brar, J., Campbell, K., In vivo 31P nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy of the frontal lobe metabolism in neuroleptic naive first episode psychoses. *Schizophr Res* 2, 1989. 122.
 - Kilby PM, Allis JL, Radda GK. Spin-spin relaxation of the phosphodiester resonance in the 31P NMR spectrum of human brain: the determination of the concentrations of phosphodiester components, *FEBS Lett*, 1990.272, 163-165.
 - Klemm S, Rzanny R, Riehemann S, Volz HP, Schmidt B, Gerhard UJ, Filz C, Schonberg A, Mentzel HJ, Kaiser WA, Blanz B. Cerebral phosphate metabolism in first-degree relatives of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 2001.158 (6):958-960.
 - Kohn Y, Lerer B. Genetics of schizophrenia: a review of linkage findings. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 2002; 39(4): 340-351.
 - Kondziella D1, Brenner E, Eyjolfsson EM, Sonnewald U. How do glial-neuronal interactions fit into current neurotransmitter hypotheses of schizophrenia? *Neurochem Int*. 2007 Jan;50(2):291-301.
 - *Klinikleitfaden Psychiatrie und Psychotherapie*, 4.Auflage, M. Rentrop, R. Müller, J.Bäumel
 - Kraepelin E. 1883. *Compendium der Psychiatrie*. Leipzig: A.Abel.
 - Kraepelin E. 1919. *Dementia Praecox and Paraphrenia*. Aufl. New York: Robert E Krieger 1971.
 - Kraguljac, N.V., White, D.M., Reid, M.A., Lahti, A.C., Increased hippocampal glutamate and volumetric deficits in unmedicated patients with schizophrenia. *JAMA psychiatry*, 2013; 70(12), 1294-1302.
 - Krause BJ, Müller-Gärtner HW.2003. *Bildgebung des Gehirns und Kognition*. Landsberg: ecomed Verlag.
 - Kubicki M¹, McCarley R, Westin CF, Park HJ, Maier S, Kikinis R, Jolesz FA, Shenton ME.
 - A review of diffusion tensor imaging studies in schizophrenia. *J Psychiatr Res*. 2007 Jan-Feb;41(1-2):15-30.
 - Laruelle M. Imaging dopamine transmission in schizophrenia. A review and meta-analysis. *QJ Nucl Med*. 1998; 42 (3): 211-221.
 - Lawrie SM, Buechel C, Whalley HC, Frith CD, Friston KJ, Johnstone EC. Reduced frontotemporal functional connectivity in schizophrenia associated with auditory hallucinations. *Biol Psychiatry* 2002; 51 (12): 1008-1011.
 - Lawrie SM1, Abukmeil SS Brain abnormality in schizophrenia. A systematic and quantitative review of volumetric magnetic resonance imaging studies. *Br J Psychiatry*. 1998 Feb; 172:110-20.
 - Li CW, Negendank WG, Murphy-Boesch J, Padavic-Shaller K, Brown TR. Molar quantitation of hepatic metabolites in vivo in proton-decoupled, nuclear Overhauser effect enhanced 31P NMR spectra localized by three-dimensional chemical shift imaging. *NMR Biomed*. 1996; 9: 141-155.
 - Löffler G. 2003. *Biochemie und Pathobiochemie: mit 218 Tabellen*. 7., völlig neu bearbeitete Auflage – Berlin; Heidelberg; New York; Hongkong; London; Mailand; Paris; Tokio: Springer Verlag.
 - Longo R, Ricci C, Dalla Palma L, Vidimari R, Giorgini A, den Hollander JA, Segebarth CM. Quantitative 31P MRS of the normal adult human brain: Assessment of interindividual differences and aging effects. *NMR Biomed*. 1993; 6: 53-57.
 - Lyoo IK, Renshaw PF. Magnetic resonance spectroscopy: current and future applications in psychiatric research. *Biol Psychiatry*, 2002; 51 (3):195-207.
 - Marneros A, Rohde A, Deister A. Validity of the negative/positive dichotomy of schizophrenic disorders under long-term conditions. *Psychopathology* 1995; 28: 32-37.
 - Marsman, A., van den Heuvel, M.P., Klomp, D.W., Kahn, R.S., Luijten, P.R., Hulshoff Pol, H.E., Glutamate in schizophrenia: a focused review and meta-analysis of (1)H-MRS studies. *Schizophr Bull* 2013; 39(1), 120-129.
 - Mason GF. Magnetic resonance spectroscopy for studies of neurotransmission in vivo. *Psychopharmacol Bull*, 2003; 37 (2): 26-40.
 - Manucha W, Mitochondrial dysfunction associated with nitric oxide pathways in glutamate neurotoxicity. *Clin Investig Arterioscler*. 2016 May 27. pii: S0214-9168(16)30028-6.

- Maudsley AA, *Journal of Magnetic Resonance* 1983. 51: 147.
- McCarley RW, Wible CG, Frumin M, Hirayasu Y, Levitt JJ, Fischer IA, Shenton ME. MRI anatomy of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1999. 45(9):1099-1119.
- Michaelis, E.K., Molecular biology of glutamate receptors in the central nervous system and their role in excitotoxicity, oxidative stress and aging. *Prog Neurobiol* 1998. 54(4), 369-415.
- Möller HJ. 2003. *Psychiatrie und Psychotherapie - 2., neu bearb. und erg. Aufl. - Berlin; Heidelberg; New York; Hongkong; London; Mailand; Paris; Tokio: Springer Verlag.*
- Moghaddam B, Krystal JH. Capturing the angel in "angel dust": twenty years of translational neuroscience studies of NMDA receptor antagonists in animals and humans. *Schizophr Bull.* 2012;38:942-949.
- Mortensen PB, Pedersen CB, Westergaard T, Effects of family history and place and season of birth on the risk of schizophrenia. *N Engl J Med.* 1999. 340:603-608.
- Murphy EJ, Rajagopalan B, Brindle KM, Radda GK. Phospholipidbilayer contribution to 31P NMR spectra in vivo, *Magn Reson Med* 12, 1989. 282-289.
- Nüchterlein KH, Dawson ME. A heuristic vulnerability/stress model of schizophrenic episodes. *Schizophr Bull.* 1984. 10(2):300-312.
- Nüchterlein KH, Dawson ME, Ventura J, Gitlin M, Subotnik KL, Snyder KS, Mintz J, Bartzokis G. The vulnerability/stress model of schizophrenic relapse: a longitudinal study. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 1994. 382:58-64.
- O'Callaghan E, Redmond O, Ennis R, Stack J, Kinsella A, Ennis JT, Larkin C, Waddington JL. Initial investigation of the left temporoparietal region in schizophrenia by 31P magnetic resonance spectroscopy. *Biol Psychiatry*, 1991. 29 (11):1149-1152.
- Oestmann JW. 2005. *Radiologie, vom Fall zur Diagnose. 2., aktualisierte Auflage. Stuttgart; New York: Thieme Verlag.*
- Okubo Y, Saijo T, Oda K. A review of MRI studies of progressive brain changes in schizophrenia. *J Med Dent Sci*, 2001. 48 (3):61-67.
- Overall JE, Gorham DR. 1962. The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychological Reports* 10:799-812.
- Overhauser AW. Polarization of Nuclei in Metals. *Phys Rev.* 1993. 92: 411-415.
- Olney, J.W., Newcomer, J.W., Farber, N.B., NMDA receptor hypofunction model of schizophrenia. *J Psychiatr Res* 1999. 33(6), 523-533.
- Olney JW, Farber NB. Glutamate receptor dysfunction and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 1995; 52:998-1007.
- Pantelis C, Yucel M, Wood SJ, Velakoulis D, Sun D, Berger G, Stuart GW, Yung A, Phillips L, McGorry PD. Structural brain imaging evidence for multiple pathological processes at different stages of brain development in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2005. 31 (3):672-696.
- Pearlson GD, Marsh L. Structural brain imaging in schizophrenia: a selective review. *Biol Psychiatry* 1999. 46(5):627-649.
- Peet M. Essential fatty acids: theoretical aspects and treatment implications for schizophrenia and depression. *Advances in Psychiatric Treatment*, 2002. 8:223-229.
- Peet M, Stokes C. Omega-3 fatty acids in the treatment of psychiatric disorders. *Drugs*, 2005. 65 (8):1051-1059.
- Pettegrew JW, Keshavan MS, Alterations in brain high-energy phosphate and membrane phospholipid metabolism in first-episode, drug-naïve schizophrenics. A pilot study of the dorsal prefrontal cortex by in vivo phosphorus 31 nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Arch Gen Psychiatry* 1991. 48(6): 563-568.
- Pettegrew JW, Keshavan MS, 31P nuclear magnetic resonance spectroscopy: neurodevelopment and schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1993. 19(1): 35-53.
- Pettegrew JW, Keshavan MS, Minshew NJ, McClure RJ. 31P-MRS of metabolic alterations in schizophrenia and neurodevelopment. In: Nasrallah HA, Pettegrew JW (eds) *NMR Spectroscopy in Psychiatric Brain Disorders.* American Psychiatric Press, Washington DC: 1995. 45-77.
- Pettegrew JW, Panchalingam K, Withers G, McKeag D, Strychor S. Changes in brain energy and phospholipid metabolism during development and aging in the Fisher 344 rat. *J Neuropathol Exp Neurol* 1987. 49, 237-249.
- Plitman, E., Nakajima, S., de la Fuente-Sandoval, C., Gerretsen, P., Chakravarty, M.M., Kobylianskii, J., Chung, J.K., Caravaggio, F., Iwata, Y., Remington, G., Graff-Guerrero, A., Glutamate-mediated excitotoxicity in schizophrenia: a review. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014. 24(10), 1591-1605.
- Potwarka JJ, Drost DJ, A 1H-decoupled 31P chemical shift imaging study of medicated schizophrenic patients and healthy controls. *Biol Psychiatry* 1999. 45(6): 687-693.
- Poels, E.M., Kegeles, L.S., Kantrowitz, J.T., Slifstein, M., Javitt, D.C., Lieberman, J.A., Abi-Dargham, A., Girgis, R.R., Imaging glutamate in schizophrenia: review of findings and implications for drug discovery. *Mol Psychiatry* 2014. 19(1), 20-9.
- Purcell EM, Torrey HC, Pound RV. Resonance absorption by nuclear magnetic movements in a solid, *Physics Rev* 1946. 69, 37-38.
- Puri BK, Counsell SJ, Hamilton G, Bustos MG, Horrobin DF, Richardson AJ, Treasaden IH. Cerebral metabolism in male patients with schizophrenia who have seriously and dangerously violently offended: a 31P magnetic resonance spectroscopy study. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2004. 70 (4):409-411.
- Puri BK, Richardson AJ, Horrobin DF, Easton T, Saeed N, Oatridge A, Hajnal JV, Bydder GM. Eicosapentaenoic acid treatment in schizophrenia associated with symptom remission, normalisation of blood fatty acids, reduced neuronal membrane phospholipid turnover and structural brain changes. *Int J Clin Pract*, 2000. 54 (1):57-63.
- Reid, M.S., Hsu, K., Jr., Berger, S.P., Cocaine and amphetamine preferentially stimulate glutamate release in the limbic system: studies on the involvement of dopamine. *Synapse* 1997. 27(2), 95-105.

- Reiser M, Semmler W. 1992. Magnetresonanztomographie. Berlin; Heidelberg; New York; London; Paris; Tokyo; Hong Kong; Barcelona; Budapest: Springer Verlag.
- Riehemann S, Volz HP, [Phosphorus 31 magnetic resonance spectroscopy in schizophrenia research. Pathophysiology of cerebral metabolism of high-energy phosphate and membrane phospholipids]. *Nervenarzt* 2000. 71(5): 354-363.
- Riehemann S, Volz HP, Wenda B, Hubner G, Rossger G, Rzanny R, Sauer H. Frontal lobe in vivo (31) P-MRS reveals gender differences in healthy controls, not in schizophrenics. *NMR Biomed*, 1999; 12 (8):483-489.
- Ross, B., Biochemical considerations in sup 1 H spectroscopy: glutamate and glutamine; myo-inositol and related metabolites. *NMR Biomed* 1991. 4, 59-63.
- Ross BM, Hudson C, Erlich J, Warsh JJ, Kish SJ. Increased phospholipid breakdown in schizophrenia. Evidence for the involvement of a calcium-independent phospholipase A2 [see comments]. *Arch Gen Psychiatry*, 1997. 54 (5):487-494.
- Ross BM, Turenne S, Moszczynska A, Warsh JJ, Kish SJ. Differential alteration of phospholipase A2 activities in brain of patients with schizophrenia. *Brain Res*, 1999. 821 (2):407-413.
- Rzanny R, Klemm S, Reichenbach JR, Pfeleiderer SO, Schmidt B, Volz HP, Blanz B, Kaiser WA. 31P-MR spectroscopy in children and adolescents with a familial risk of schizophrenia. *Eur Radiol*, 2003. 13 (4):763-770.
- Carl Sellgren, Thomas Frisell, Paul Lichtenstein, Mikael Landèn, Johan Askling. The Association Between Schizophrenia and Rheumatoid Arthritis: A Nationwide Population-Based Swedish Study on Intraindividual and Familial Risks. *Schizophr Bull.* 2014 Nov; 40(6): 1552–1559.
- Seeman MV, Lang M. The role of estrogens in schizophrenia gender differences. *Schizophrenia Bulletin*, 1990. 16 (2): 185-194.
- Sevy. S, Robinson DG, Napolitano B, Patel RC, Gunduz-Bruce H, Miller R, McCommack J, Lorell BS, Kane J, Are cannabis use disorders associated with an earlier age at onset of psychosis? A study in first episode schizophrenia. *Schizophr Res.* 2010, Jul;120(1-3): 101-7.
- Shenton ME, Dickey CC, Frumin M, McCarley RW. 2001. A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophr Res.* 49(1-2):1-52.
- Shenton ME, Dickey CC, Frumin M, McCarley RW. A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2001;49(1-2):1-52.
- Shioiri T, Hamakawa H, Kato T, Fujii K, Murashita J, Inubushi T, Someya T. Frontal lobe membrane phospholipid metabolism and ventricle to brain ratio in schizophrenia: preliminary 31P-MRS and CT studies. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2000. 250(4):169-174.
- Shioiri T, Kato T, Correlations of phosphomonoesters measured by phosphorus-31 magnetic resonance spectroscopy in the frontal lobes and negative symptoms in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 1994. 55(4): 223-235.
- Shioiri T, Someya T, Murashita J, Kato T, Hamakawa H, Fujii K, Inubushi T. Multiple regression analysis of relationship between frontal lobe phosphorus metabolism and clinical symptoms in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res.* 1997. 76 (2-3):113-122.
- Smesny, S., Rosburg, T., Nenadic, I., Fenk, K.P., Kunstmann, S., Rzanny, R., Volz, H.P., Sauer, H., Metabolic mapping using 2D (31) P-MR spectroscopy reveals frontal and thalamic metabolic abnormalities in schizophrenia. *Neuroimage* 2007. 35(2), 729-37.
- Smesny S, Milleit B, Nenadic I, Preul C, Kinder D, Lasch J, Willhardt I, Sauer H, Gaser C. Phospholipase A2 activity is associated with structural brain changes in schizophrenia. *Neuroimage.* 2010 Oct 1;52(4):1314-27.
- Smesny S1, Gussew A2, Biesel NJ3, Schack S3, Walther M4, Rzanny R2, Milleit B5, Gaser C3, Sobanski T6, Schultz CC3, Amminger P7, Hipler UC8, Sauer H3, Reichenbach JR2. Glutamatergic dysfunction linked to energy and membrane lipid metabolism in frontal and anterior cingulate cortices of never treated first-episode schizophrenia patients. *Schizophr Res.* 2015 Oct;168(1-2):322-9.
- Stanley JA. In vivo magnetic resonance spectroscopy and its application to neuropsychiatric disorders. *Can J Psychiatry*, 2002. 47 (4):315-326.
- Stanley JA, Keshavan MS, Panchalingam K, McClure RJ, Pettegrew JW. The effect of family history on the membrane phospholipid metabolism in schizophrenia: A longitudinal in vivo 31P MRS study. *Biol Psychiatry* 1999. 45: 57S.
- Stanley JA, Pettegrew JW, Keshavan MS. Magnetic resonance spectroscopy in schizophrenia: methodological issues and findings--part I. *Biol Psychiatry* 2000. 48(5):357-68.
- Stanley JA, Williamson PC, Membrane phospholipid metabolism and schizophrenia: an in vivo 31P-MR spectroscopy study. *Schizophr Res.* 1994. 13(3): 209-215.
- Stanley JA, Williamson PC, An in vivo study of the prefrontal cortex of schizophrenic patients at different stages of illness via phosphorus magnetic resonance spectroscopy. *Arch Gen Psychiatry* 1995. 52(5): 399-406.
- Stanley JA, Pettegrew JW, Keshavan MS. Magnetic resonance spectroscopy in schizophrenia: methodological issues and findings--part I. *Biol Psychiatry.* 2000 Sep 1;48(5):357-68.
- Stanley JA, Williamson PC, Drost DJ, Rylett RJ, Carr TJ, Malla A, An in vivo proton magnetic resonance spectroscopy study of schizophrenia patients. *Schizophrenia bulletin.* 1996;22(4):597-609.
- Steffek AE, McCullumsmith RE, Haroutunian V, Meador-Woodruff JH. Cortical expression of glial fibrillary acidic protein and glutamine synthetase is decreased in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2008;103:71-82.
- Steen RG1, Mull C, McClure R, Hamer RM, Lieberman JA, Brain volume in first-episode schizophrenia: systematic review and meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Br J Psychiatry.* 2006 Jun;188:510-8.
- Steen RG1, Hamer RM, Lieberman JA., Measurement of brain metabolites by 1H magnetic resonance spectroscopy in patients with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychopharmacology.* 2005 Nov;30(11):1949-62.

- Stephan KE, Baldeweg T, Friston KJ. Synaptic plasticity and dysconnection in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 2006. 59 (10):929-939.
- Stieglitz RD, Vauth R. [Behavioral concepts for the etiology of schizophrenia]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2005. 73 Suppl 1: S60-65.
- Skosnik PD, Yao JK. From membrane phospholipid defects to altered neurotransmission: is arachidonic acid a nexus in the pathophysiology of schizophrenia? *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2003 Dec;69(6):367-84.
- Tamminga, Carol A, Frost, Douglas O, Changing Concepts in the Neurochemistry of Schizophrenia, *Am J Psychiatry*. 2001 Sep; 158(9): 1365-6.
- Theberge, J., Bartha, R., Drost, D.J., Menon, R.S., Malla, A., Takhar, J., Neufeld, R.W., Rogers, J., Pavlosky, W., Schaefer, B., Densmore, M., Al-Semaan, Y., Williamson, P.C., 2002. Glutamate and glutamine measured with 4.0 T proton MRS in never-treated patients with schizophrenia and healthy volunteers. *Am J Psychiatry* 2002;159(11):1944-6.
- Theberge J, Al-Semaan Y, Jensen JE, Williamson PC, Neufeld RW, Menon RS, Schaefer B, Densmore M, Drost DJ. Comparative study of proton and phosphorus magnetic resonance spectroscopy in schizophrenia at 4 Tesla. *Psychiatry Res*. 2004. 132(1):33-39.
- Theberge, J., Williamson, K.E., Aoyama, N., Drost, D.J., Manchanda, R., Malla, A.K., Northcott, S., Menon, R.S., Neufeld, R.W., Rajakumar, N., Pavlosky, W., Densmore, M., Schaefer, B., Williamson, P.C., Longitudinal grey-matter and glutamatergic losses in first-episode schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2007 191, 325-334.
- Toro CT, Hallak JE, Dunham JS, Deakin JF. Glial fibrillary acidic protein and glutamine synthetase in subregions of prefrontal cortex in schizophrenia and mood disorder. *Neurosci Lett*. 2006;404:276-281.
- Uhlhaas P., Wolf Singer The Development of Neural Synchrony and Large-Scale Cortical Networks During Adolescence: Relevance for the Pathophysiology of Schizophrenia and Neurodevelopmental Hypothesis. *Schizophr Bull*. 2011 May; 37(3): 514–523.
- Vanhamme L, van den Boogaart A, Van Huffel SJ. Improved method for accurate and efficient quantification of MRS data with use of prior knowledge. *Magn Reson* 1997;129(1):35-43.
- van der Knaap MS, van der Grond J, van Rijen PC, Faber JAJ, Valk J, Willemsse K. Age-dependent changes in localized proton and phosphorus MR-spectroscopy of the brain, *Radiology* 1990. 176, 509-515.
- van Os J, Pedersen CB, Mortensen PB. Confirmation of synergy between urbanicity and familial liability in the causation of psychosis. *Am J Psychiatry*, 2004. 161 (12):2312-2314.
- Vogt, B.A., Structural organization of cingulate cortex: areas, neurons, and somatodendritic transmitter receptors. in: Vogt, B.A., Gabriel, M. (Eds.), *Neurobiology of Cingulate Cortex and Limbic Thalamus*. Birkhauser, Boston, pp. 1993. 19-70.
- Vogeley K, Schneider-Axmann T, Pfeiffer U, Tepest R, Bayer TA, Bogerts B, Honer WG, Falkai P. Disturbed gyrification of the prefrontal region in male schizophrenic patients: A morphometric postmortem study. *Am J Psychiatry*, 2000. 157 (1):34-39.
- Volz HP, Hubner G, Rzanny R, Rossgger G, Preussler B, Eichhorn M, Kreitschmann-Andermahr I, Kaiser WA, Sauer H. High-energy phosphates in the frontal lobe correlate with Wisconsin Card Sort Test performance in controls, not in schizophrenics: a 31phosphorus magnetic resonance spectroscopic and neuropsychological investigation. *Schizophr Res*, 1998a 31 (1):37-47.
- Volz HR, Riehemann S, Reduced phosphodiesterases and high-energy phosphates in the frontal lobe of schizophrenic patients: a (31) P chemical shift spectroscopic-imaging study. *Biol Psychiatry* 2000. 47(11): 954-961.
- Volz HP, Rossgger G, Riehemann S, Hubner G, Maurer I, Wenda B, Rzanny R, Kaiser WA, Sauer H. Increase of phosphodiesterases during neuroleptic treatment of schizophrenics: a longitudinal 31P-magnetic resonance spectroscopic study. *Biol Psychiatry*, 1999. 45 (9):1221-1225.
- Volz HP, Rzanny R, 31P magnetic resonance spectroscopy in the dorsolateral prefrontal cortex of schizophrenics with a volume selective technique--preliminary findings. *Biol Psychiatry* 1997a. 41(6): 644-648.
- Volz HP, Rzanny R, Rossgger G, Hubner G, Kreitschmann-Andermahr I, Kaiser WA, Sauer H. Decreased energy demanding processes in the frontal lobes of schizophrenics due to neuroleptics? A 31P-magneto-resonance spectroscopic study. *Psychiatry Res*, 1997b. 76 (2-3):123-129.
- Volz HP, Rzanny R, Rossgger G, Hubner G, Kreitschmann-Andermahr I, Kaiser WA, Sauer H. 31Phosphorus magnetic resonance spectroscopy of the dorsolateral prefrontal region in schizophrenics--a study including 50 patients and 36 controls. *Biol Psychiatry*, 1998b. 44 (6):399-404.
- Wang M, Yang Y, Wang CJ, Gamo NJ, Jin LE, Mazer JA, Morrison JH, Wang XJ, Arnsten AF. NMDA receptors subserve persistent neuronal firing during working memory in dorsolateral prefrontal cortex. *Neuron*. 2013;77:736-749.
- Wassef A, Baker J, Kochan LD. GABA and schizophrenia: a review of basic science and clinical studies. *J Clin Psychopharmacol*. 2003 Dec;23(6):601-40.
- Weber-Fahr W, Bachert P, Henn FA, Braus DF, Ende G. Signal enhancement through heteronuclear polarisation transfer in vivo 31P-MR-spectroscopy of the human brain. *Magma* 2003. 16 (2): 68-76.
- Wicklow K, Sauter R, Schneider M, Kolem H. 1H-31P Double Resonance MRS of the Human Liver: Comparison of Different 1H Decoupling Schemes. *Proceedings, 11th Annual Meeting, SMRM, 1992*. Berlin: 3312.
- Williamson PC, Drost DJ, Stanley JA, Carr TJ. 31P-MRS in the study of schizophrenia. In: Nasrallah HA, Pettegrew JW (eds) *NMR Spectroscopy in Psychiatric Brain Disorders*. American Psychiatric Press, Washington 1995. DC: 107-129.
- Williamson PC, Drost DJ, Stanley JA, Carr TJ, Morrison S, Merskey H. Localized phosphorus 31 magnetic resonance spectroscopy in chronic schizophrenic patients and normal controls. *Arch Gen Psychiatry*, 1991. 48 (6):578.

- Williamson, P.C., Brauer, M., Leonard, S., Thompson, T., Drost, D., 31P magnetic resonance spectroscopy studies in schizophrenia. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1996. 55(1-2), 115-118.
- Wittchen HU, Fydrich T, Zaudig M. 1979. *Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV*. Göttingen: Hogrefe Verlag.
- Woods. Is Schizophrenia a progressive neurodevelopmental disorder? Toward a unitary pathogenetic mechanism. *Am J Psychiatry* 1998. 155:12.
- Wright IC1, Rabe-Hesketh S, Woodruff PW, David AS, Murray RM, Bullmore ET, Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2000 Jan;157(1):16-25.
- Yacubian J, de Castro CC, 31P-spectroscopy of frontal lobe in schizophrenia: alterations in phospholipid and high-energy phosphate metabolism. *Schizophr Res*. 2002. 58(2-3): 117-22.
- Yao JK, Reddy RD. Metabolic investigation in psychiatric disorders. *Mol Neurobiol*. 2005;31(1-3):193-203.
- Yao JK, Leonard S, Reddy RD. Membrane phospholipid abnormalities in postmortem brains from schizophrenic patients. *Schizophr Res*, 2000. 42 (1):7-17.
- Yin, D.M., Chen, Y.J., Sathyamurthy, A., Xiong, W.C., Mei, L., Synaptic dysfunction in schizophrenia. *Adv Exp Med Biol* 2012. 970, 493-516.
- Zhang B, Yuan Y, Jia Y, Yu X, Xu Q, Shen Y, Shen Y. An association study between polymorphisms in five genes in glutamate and GABA pathway and paranoid schizophrenia. *Eur Psychiatry*. 2005;20:45-49.
- Zobel A, Maier W. Endophänotypen – ein neues Konzept zur biologischen Charakterisierung psychischer Störungen. *Nervenarzt* 2004. 75 (3): 205-214.

9. Anhang

9.1. Erhebungsbögen der Psychopathologie

9.1.1. Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS)

<i>Datum:</i>						
<i>SANS</i>						
<i>Patientencode:</i>			<i>erhoben von:</i>			
<i>0=nicht vorhanden, 1=fraglich, 2=leicht, 3=mäßig, 4=ausgeprägt, 5=schwer</i>						
<i>Affektverflachung</i>						
<i>1. Starrer Gesichtsausdruck</i>	<i>0</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>
<i>2. Verminderte Spontanbewegung</i>	<i>0</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>
<i>3. Armut der Ausdrucksbewegungen</i>	<i>0</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>
<i>4. Geringer Augenkontakt</i>	<i>0</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>
<i>5. Fehlende affektive Auslenkbarkeit</i>	<i>0</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>
<i>6. Unangemessener Affekt</i>	<i>0</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>
<i>7. Mangel an sprachlicher Ausdrucksfähigkeit</i>	<i>0</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>
<i>8. Globale Beurteilung der affektiven Verminderung</i>	<i>0</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>
<i>Alogie</i>						
<i>9. Verarmung der Sprechweise</i>	<i>0</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>
<i>10. Verarmung des Gesprächsinhaltes</i>	<i>0</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>
<i>11. Gedankenabreißen</i>	<i>0</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>
<i>12. Erhöhte Antwortlatenz</i>	<i>0</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>
<i>13. Globale Beurteilung der Alogie</i>	<i>0</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>
<i>Abulie-Apathie</i>						
<i>14. Pflege und Hygiene</i>	<i>0</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>
<i>15. Unstetigkeit in Beruf und Ausbildung</i>	<i>0</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>
<i>16. Körperliche Energielosigkeit</i>	<i>0</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>
<i>17. Globale Beurteilung der Abulie / Apathie</i>	<i>0</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>
<i>Anhedonie - sozialer Rückzug</i>						

Anhang

<i>18. Freizeitvergnügen und Aktivitäten</i>	<i>0</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>
<i>19. Sexuelles Interesse</i>	<i>0</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>
<i>20. Fähigkeit Intimität und Nähe zu fühlen</i>	<i>0</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>
<i>21 Verhältnis zu Verwandten und Freunden</i>	<i>0</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>
<i>22. Globale Beurteilung Anhedonie</i>	<i>0</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>
<i>Aufmerksamkeit</i>						
<i>23. Soziale Unaufmerksamkeit</i>	<i>0</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>
<i>24. Aufmerksamkeit während der Testung</i>	<i>0</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>
<i>25. Globale Beurteilung der Aufmerksamkeit</i>	<i>0</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>

9.1.2. Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS)

<i>Datum:</i>						
<i>SAPS</i>						
<i>Patientencode:</i>			<i>erhoben von:</i>			
<i>0=nicht vorhanden, 1=fraglich, 2=leicht, 3=mäßig, 4=ausgeprägt, 5=schwer</i>						
<i>Halluzinationen</i>						
<i>1. akustische Halluzinationen</i>	<i>0</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>
<i>2. kommentierende Stimmen</i>	<i>0</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>
<i>3. dialogisierende Stimmen</i>	<i>0</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>
<i>4. leibliche / taktile Halluzinationen</i>	<i>0</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>
<i>5. Geruchshalluzinationen</i>	<i>0</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>
<i>6. optische Halluzinationen</i>	<i>0</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>
<i>7. Gesamtbeurteilung Halluzinationen</i>	<i>0</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>
<i>Wahn</i>						
<i>8. Verfolgungswahn</i>	<i>0</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>
<i>9. Eifersuchtschwahn</i>	<i>0</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>
<i>10. Schuld- und Veründigungswahn</i>	<i>0</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>
<i>11. Größenwahn</i>	<i>0</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>
<i>12. religiöser Wahn</i>	<i>0</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>
<i>13. körperbezogener Wahn</i>	<i>0</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>
<i>14. Beziehungswahn</i>	<i>0</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>
<i>15. gesteuert/ kontrolliert werden</i>	<i>0</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>
<i>16. Gedankenlesen durch andere</i>	<i>0</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>
<i>17. Gedankenausbreitung</i>	<i>0</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>
<i>18. Gedankeneingebung</i>	<i>0</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>
<i>19. Gedankenentzug</i>	<i>0</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>
<i>20. Gesamtbeurteilung Wahnerleben</i>	<i>0</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>
<i>Bizarres Verhalten</i>						

Anhang

21. <i>Kleidung und Erscheinungsbild</i>	0	1	2	3	4	5
22. <i>Soziales und Sexuelles</i>	0	1	2	3	4	5
23. <i>aggressives und agitiertes Verhalten</i>	0	1	2	3	4	5
24. <i>Repetitives / Stereotypes</i>	0	1	2	3	4	5
25. <i>Gesamtbeurteilung bizarres Verhalten</i>	0	1	2	3	4	5
<i>Formale Denkstörungen</i>						
26. <i>Assoziationslockerung / Entgleisung</i>	0	1	2	3	4	5
27. <i>Danebenreden</i>	0	1	2	3	4	5
28. <i>Inkohärenz</i>	0	1	2	3	4	5
29. <i>unlogisches Denken</i>	0	1	2	3	4	5
30. <i>umständliches Denken</i>	0	1	2	3	4	5
31. <i>Rededrang</i>	0	1	2	3	4	5
32. <i>Ablenkbarkeit</i>	0	1	2	3	4	5
33. <i>Klangassoziationen</i>	0	1	2	3	4	5
34. <i>Gesamtbeurteilung positiver formaler Denkstörungen</i>	0	1	2	3	4	5

9.1.3. Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)

<i>Datum:</i>							
<i>BPRS</i>							
<i>Patientencode:</i>				<i>erhoben von:</i>			
<i>0=nicht vorhanden, 1=angedeutet, 2=schwach, 3=mäßig, 4=mäßig schwer, 5=schwer, 6=extrem schwer</i>							
<i>1. Körperbezogenheit</i>	<i>0</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>
<i>(Grad der Anteilnahme am körperlich-Gesundsein. Bewertet den Grad, bis zu dem, physische Gesundheit vom Patienten als Problem angesehen wird, gleichgültig, ob eine entsprechende körperliche Symptomatik besteht oder nicht)</i>							
<i>2. Angst</i>	<i>0</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>
<i>(Besorgnis, Befürchtungen, Überbesorgnis in Bezug auf Gegenwart und Zukunft. Bewertet die verbalen Äußerungen des Patienten über sein subjektives Erleben. Es soll nicht von körperlichen Symptomen oder neurotischen Abwehrzeichen auf Angst geschlossen werden)</i>							
<i>3. Emotionale Zurückgezogenheit</i>	<i>0</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>
<i>(mangelnder emotionaler Kontakt zum Interviewer in der Interview Situation)</i>							
<i>4. Zerfall des Denkprozesses</i>	<i>0</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>
<i>(Grad, bis zu dem der Denkprozess verworren, inkohärent, ungeordnet oder zerfahren ist. Bewertet werden die verbalen Äußerungen, nicht der subjektive Eindruck des Patienten von seinem Denkvermögen)</i>							
<i>5. Schuldgefühle</i>	<i>0</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>
<i>(Überbesorgnis oder Gewissensbisse im Hinblick auf früheres Verhalten. Bewertet wird das subjektive Schuldgefühle aufgrund der verbalen Äußerungen des Patienten und der entsprechenden affektiven Beteiligung. Es soll nicht von Angst, depressiver Symptomatik oder neurotischen Abwehrzeichen auf Schuld geschlossen werden)</i>							
<i>6. Gespanntheit</i>	<i>0</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>
<i>(körperlich-motorische Anzeichen für Gespanntheit,</i>							

Anhang

<i>Nervosität und allgemein erhöhte Aktivität. Bewertet nicht das subjektive Erleben des Patienten)</i>							
7. Manieriertheit und Haltungsauffälligkeiten <i>(Auffälligkeiten der Psychomotorik, ungewöhnliches und unnatürliches motorisches Verhalten, das bestimmte psychisch Kranke aus der Gruppe der „Normalen“ heraushebt)</i>	0	1	2	3	4	5	6
8. Größenerleben <i>(überhöhtes Selbstgefühl, Überzeugung, im Besitze ungewöhnlicher Kräfte oder Fähigkeiten zu sein. Bewertet nur die verbalen Äußerungen des Patienten über sich selbst oder im Vergleich zu anderen, nicht aber sein Verhalten in der Interview Situation)</i>	0	1	2	3	4	5	6
9. Depression <i>(Mutlosigkeit, Traurigkeit. Bewertet nur den Grad der Traurigkeit, nicht mit Depression verbundene Begleitsymptome wie allgemeine Verlangsamung und körperliche Beschwerden)</i>	0	1	2	3	4	5	6
10. Feindseligkeit <i>(Animosität, Geringschätzung, Verachtung, Feindseligkeit gegenüber Personen außerhalb der Interview Situation. Bewertet nur die verbalen Äußerungen des Patienten über Gefühle und Handlungen anderen gegenüber. Es soll nicht von neurotischer Abwehr, Angst oder körperlicher Gespanntheit auf Feindseligkeit geschlossen werden. Die Einstellung dem Interviewer gegenüber ist unter 14. zu bewerten)</i>	0	1	2	3	4	5	6
11. Misstrauen, paranoide Inhalte <i>(Überzeugung, wahnhaft oder nicht, das andere jetzt oder früher böswillige oder diskriminierende Absichten gegenüber dem Patienten haben oder hatten. Bewertet nur die Verdächtigungen, die vom Patienten als zurzeit bestehend angegeben werden, gleichgültig, ob sie derzeitige oder frühere Ereignisse betreffen)</i>	0	1	2	3	4	5	6
12. Halluzinationen <i>(Wahrnehmung ohne entsprechende Reize. Bewertet nur solche Ergebnisse, die in der letzten Woche aufgetreten sind und die sich deutlich vom Denken und der Vorstellung „Normaler“ abheben)</i>	0	1	2	3	4	5	6
13. Antriebsverminderung <i>(schlaaffe Haltung, Verlangsamung von Bewegung und</i>	0	1	2	3	4	5	6

Anhang

<i>Sprache, Bewegungsarmut. Bewertet nur das beobachtete Verhalten und nicht das subjektive Erleben des Patienten)</i>							
<i>14. Mangelnde Kooperation</i> <i>(Anzeichen von Widerstand, Unfreundlichkeit, Verletztheit und Mangel an Bereitschaft zur Mitarbeit gegenüber dem Interviewer. Bewertet nur die Haltungen und die verbalen Äußerungen des Patienten dem Interviewer gegenüber, nicht Äußerungen von Groll und mangelnde Kooperation außerhalb der Interview Situation)</i>	0	1	2	3	4	5	6
<i>15. Ungewöhnliche Denkinhalte</i> <i>(ungewöhnliche, seltsame, fremdartige, bizarre Denkinhalte. Bewertet nur das Ausmaß der Ungewöhnlichkeit, nicht den Grad des Zerfalls der Denkprozesse)</i>	0	1	2	3	4	5	6
<i>16. Affektive Abstumpfung, Verflachung</i> <i>(reduzierter emotionaler Tonus. Offensichtlicher Mangel an normalen Gefühlen oder an Anteilnahme)</i>	0	1	2	3	4	5	6
<i>17. Erregung</i> <i>(gesteigerter emotionaler Tonus, Agitiertheit, erhöhte Reaktivität)</i>	0	1	2	3	4	5	6
<i>18. Desorientiertheit</i> <i>(Verworrenheit oder Verkennung von Personen, Ort und Zeit)</i>	0	1	2	3	4	5	6
<i>Angst / Depression (Item 1, 2, 5, 9):</i> <i>Anergie (Item 3, 13, 16, 18):</i> <i>Denkstörung (Item 4, 8, 12, 15):</i> <i>Aktivierung (Item 6, 7, 17):</i> <i>Feindseligkeit / Misstrauen (Item 10, 11, 14):</i> <i>Gesamt:</i>							

9.1.4. Edinburgh Handedness Scale

Name:	Vorname:	ID:	
Alter:	Geschlecht:		
Berufstätigkeit:			
<p><i>Vor Ihnen liegt eine Liste mit Tätigkeiten. Bitte geben Sie an, welche Hand Sie für diese Tätigkeit bevorzugen, indem Sie ein Kreuz (x) in die entsprechende Spalte machen. Wenn Sie in einem Fall keine Hand bevorzugen, tragen Sie bitte ein Kreuz in beide Spalten ein. Versuchen Sie bitte, alle Fragen zu beantworten. Lassen Sie nur dann eine Lücke, wenn Sie mit einer Aufgabe überhaupt keine Erfahrung haben</i></p>		links	rechts
1. schreiben			
2. zeichnen			
3. werfen			
4. schneiden			
5. Zahnbürste			
6. Messer (ohne Gabel)			
7. Löffel			
8. Besen (obere Hand)			
9. Streichholz			
10. Schachtel aufmachen (Deckel)			
11. Welchen Fuß bevorzugen Sie zum Kicken?			
12. Welches Auge bevorzugen Sie, wenn Sie fotografieren?			
13. Besitzen Sie linkshändige Angehörige und in welchem Verwandtschaftsgrad?			

9.2 Lebenslauf

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

9.3 *Danksagung*

Gedankt sei an dieser Stelle:

- Prof. H. Sauer für die Möglichkeit, diese interessante Fragestellung an der von ihm geleiteten Klinik für Psychiatrie der Friedrich-Schiller-Universität Jena bearbeiten zu dürfen,
- PD Dr. S. Smesny für die Überlassung des Themas, die viele Zeit, die wir in gemeinsamen, stets konstruktiven Gesprächen verbracht haben und für die vielen immer freundlichen und geduldigen Erklärungen,
- Dr. B. Milleit für die freundliche Hilfe und Unterstützung bei den zahlreichen Messungen,
- Dr Gussev für die freundliche Zusammenarbeit bei der Datenakquise,
- Meinen Eltern die mir durch ihre vielfältige Unterstützung das Schreiben einer solchen Arbeit überhaupt erst ermöglicht haben,
- Meinem Freund der mich mit viel Enthusiasmus und Wissen unterstützt und mir stets Raum zum Arbeiten gelassen hat.

9.5 Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich,

- dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller Universität bekannt ist,
- ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,
- mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials, sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben:

Prof. Dr. Heinrich Sauer

PD Dr. Stefan Smesny

- die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Erhalt der vorgelegten Dissertation stehen,
- dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und
- dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Natalie Joan Biesel

Jena den 19.08.2016