

Intrazelluläre Phospholipase A₂ und
Membranfettsäureprofile bei Hochrisikopatienten
für psychotische Störungen und der metabolische
Einfluss einer indizierten Prävention durch
Omega-3-Fettsäuren

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

**vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena**

von Victoria Kersten

geboren am 02.11.1994 in Weimar

Gutachter (akademischer Grad, Vor- und Nachname sowie Wirkungsort)

- 1. Herr apl. Prof. Dr. Stefan Smesny, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Jena**
- 2. Frau Prof. Dr. Anna Kipp, Direktorin des Instituts für Ernährungswissenschaften an der Fakultät für Biowissenschaften, Leiterin der Professur Molekulare Ernährungsphysiologie, Friedrich-Schiller-Universität Jena**
- 3. Herr Prof. Dr. Josef Priller, Direktor der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München; Lehrstuhlinhaber für Psychiatrie und Psychotherapie an der Technischen Universität München**

Tag der öffentlichen Verteidigung: 02.07.2024

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung	1
2	Einleitung	4
2.1	Psychosen und Risikostadien.....	7
2.1.1	Definition und Symptomatik von Psychosen.....	7
2.1.2	Erkrankungsentitäten mit psychotischer Manifestation.....	8
2.1.3	Diagnosestellung von Psychosen.....	9
2.1.4	Epidemiologie und Soziodemographie von Psychosen.....	10
2.1.5	Frühverlauf psychotischer Störungen.....	10
2.1.6	Früherkennung und Frühintervention.....	12
2.1.7	Diagnostik des UHR-Stadiums.....	12
2.1.8	Indizierte Prävention.....	14
2.2	Der neurometabolische Interventionsansatz.....	16
2.2.1	Hirnentwicklung, Neurodegeneration und Strukturabweichung.....	16
2.2.2	Neurotransmitter-basierte Konzepte.....	17
2.2.3	Nicht-Neurotransmitter-basierte Konzepte.....	19
2.3	Membranlipidstoffwechsel.....	20
2.3.1	Aufbau und Funktion biologischer Membranen.....	20
2.3.2	Aufbau und Funktion der Phospholipide.....	21
2.3.3	Biochemie der Fettsäuren.....	22
2.3.4	Aufbau, Metabolisierung und Funktion mehrfach ungesättigter Fettsäuren.....	24
2.3.5	Funktion und Klassifikation von Phospholipase A ₂ -Enzymen.....	26
2.3.6	Regulation der PLA ₂	27
2.3.7	Membranmetabolismus bei (schizophrenen) Psychosen und im Risikostadium.....	28
2.3.8	PLA ₂ , oxidativer Stress und Psychosen.....	30
2.3.9	Supplementation von Omega-3-Fettsäuren bei (schizophrenen) Psychosen.....	31
2.4	Indizierte Prävention mit Omega-3-Fettsäuren in UHR-Populationen.....	32
3	Ziele der Arbeit	35
3.1	Hypothesen.....	36
4	Methodik	37

4.1	Studienaufbau	37
4.1.1	Intervention	38
4.1.2	Endpunkte und klinische Messinstrumente des NEURAPRO-Projektes.....	38
4.1.3	Studienpopulation.....	39
4.1.3.1	Gesamtpopulation des NEURAPRO-Projektes	39
4.1.3.2	Population der inPLA ₂ -Studie aus NEURAPRO.....	39
4.2.	Gewinnung und Präanalytik der Proben.....	40
4.3	Analyse der Aktivität der inPLA ₂	41
4.3.1	Prinzip	41
4.3.2	Benötigte Materialien.....	42
4.3.3	Prozedere.....	43
4.4	Analyse der Membranfettsäureprofile	44
4.5	Statistische Auswertung.....	45
4.5.1	Querschnittsanalysen bei M ₀ (Baseline).....	46
4.5.2	Verlaufsanalysen (Follow-up, M ₀ vs. M ₆).....	46
5	Ergebnisse	48
5.1	Epidemiologische Betrachtung der Stichprobe	48
5.1.1	Gruppenvergleich der Omega-3-FS- und Placebo-Gruppe	50
5.1.2	Einfluss der epidemiologischen Parameter auf die inPLA ₂ -Aktivität.....	52
5.2	Querschnittsanalysen bei M ₀ (Baseline).....	53
5.2.1	Vergleich der biologischen Parameter zum Zeitpunkt M ₀ in der Gesamtpopulation zwischen den Behandlungsgruppen.....	53
5.2.2	Vergleich der inPLA ₂ -Aktivität zum Zeitpunkt M ₀ zwischen Patienten mit und ohne Transition	54
5.2.3	Zusammenhänge zwischen Membranfettsäureprofilen und inPLA ₂ -Aktivität zum Zeitpunkt M ₀	55
5.2.4	Zusammenhänge zwischen Psychopathologie und inPLA ₂ -Aktivität zum Zeitpunkt M ₀	57
5.3	Verlaufsanalysen (Follow-up, M ₀ vs. M ₆).....	58
5.3.1	Vergleich der biologischen Parameter zum Zeitpunkt M ₀ in der Teilpopulation zur Untersuchung der Interventionseffekte.....	59
5.3.2	Veränderung der Membranfettsäureprofile von Zeitpunkt M ₀ zu M ₆	60

5.3.3	Veränderung der inPLA ₂ -Aktivität von Zeitpunkt M ₀ zu M ₆	63
5.3.3.1	Vergleich der inPLA ₂ -Aktivität zwischen den Behandlungsgruppen.....	63
5.3.3.2	Vergleich der inPLA ₂ -Aktivität in nach Veränderung des n-3-Index- definierten (Compliance-korrigierten) Behandlungsgruppen	65
5.3.3.3	Vergleich der inPLA ₂ -Aktivität zwischen Transition- und Non-Transition- UHR-Patienten	68
5.3.4	Zusammenhänge zwischen Membranfettsäureprofil und inPLA ₂ -Aktivität vor und nach Studienintervention.....	72
6	Diskussion	74
6.1	Besprechung der Kernbefunde	74
6.1.1	inPLA ₂ -Aktivität und Alter	74
6.1.2	Querschnittsanalysen der inPLA ₂ -Aktivität bei M ₀	76
6.1.2.1	Vergleich der inPLA ₂ -Aktivität zwischen Transition- und Non-Transition- UHR-Patienten bei M ₀	76
6.1.2.2	Zusammenhang zwischen inPLA ₂ -Aktivität und Psychopathologie bei M ₀ 78	
6.1.2.3	Zusammenhang zwischen inPLA ₂ -Aktivität und Membranfettsäureparametern bei M ₀	80
6.1.3	Verlaufsanalysen und Interventionseffekte	83
6.1.3.1	Einfluss der Substitution mit Omega-3-Fettsäuren auf die inPLA ₂ -Aktivität und das Membranfettsäureprofil	83
6.1.3.2	Veränderung der inPLA ₂ -Aktivität je nach Transition-Status	86
6.2	Methodenkritik	90
7	Schlussfolgerungen und Ausblick.....	94
8	Literatur- und Quellenverzeichnis	96
9	Anhang	
9.1	Erhebungsbögen der Psychopathologie	
9.1.1	Erhebungsbogen der BPRS	
9.1.2	Erhebungsbogen der SANS.....	
9.1.3	Erhebungsbogen der MADRS.....	
9.1.4	Erhebungsbogen der YMRS.....	
9.2	Erhebungsbögen des Funktionsniveaus.....	

9.2.1	Erhebungsbogen der SOFAS
9.2.2	Erhebungsbogen der GF-Social.....
9.2.3	Erhebungsbogen der GF-Role
9.3	Tabellenverzeichnis
9.4	Abbildungsverzeichnis
9.5	Danksagung
9.6	Ehrenwörtliche Erklärung.....

Abkürzungsverzeichnis

Abk.	Erklärung
AA	<i>arachidonic acid</i> (Arachidonsäure), 20:4n-6
ALA	<i>alpha-linolenic acid</i> (Alpha-Linolensäure), 18:3n-3
BEL	<i>(R)-Bromenol lactone</i>
BMI	Body-Mass-Index
BODIPY	<i>BODIPY® FL C₅ (=4,4-difluoro-5,7-dimethyl-4-bora-3a,4a-diaza-indacene-3-pentanoic acid)</i>
BPRS	<i>Brief Psychiatric Rating Scale</i>
C-Atom	Kohlenstoffatom
Ca ²⁺	Kalziumion
CAARMS	<i>Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States</i>
CBCM	<i>Cognitive-behavioural Case Management</i> , kognitiv-behavioriales Case Management
cPLA ₂	<i>cytosolic Phospholipase A₂</i> (Zytosolische Phospholipase A ₂)
DHA	<i>docosahexaenoic acid</i> (Docosahexaensäure), 22:6n-3
DMSO	Dimethylsulfoxid
DPA	<i>docosapentaenoic acid</i> (Docosapentaensäure), 22:5n-3
DSM-IV	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i> , 4. Edition
DTI	<i>Diffusor-Tensor-Imaging</i>
DUP	<i>duration of untreated psychosis</i> (Dauer der unbehandelten Psychose)
EFA	<i>essential fatty acid</i> (Essentielle Fettsäure)
EGTA	<i>ethylen glycol-bis(aminoethylether)-N,N,N',N'-tetraacetic acid</i>
ELISA	<i>enzyme-linked immunosorbent assay</i>
EPA	<i>eisocapentaenoic acid</i> (Eicosapentaensäure), 20:4n-3
EW	Serumeiweiß
FA	<i>fatty acid</i> (Fettsäure)
FS	Fettsäure
FEP	<i>first episode psychosis</i> (Erstmanifestation einer Psychose)
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
GHS-MHS	<i>German Health Interview and Examination Survey - Mental Health Supplement</i>
HEPES	N-2-hydroxyethylpiperazin-N-2-ethansulfonsäure
ICD-10	<i>International Classification of Diseases</i> , 10. Auflage

iPLA ₂	<i>independent Phospholipase A₂</i> (kalziumunabhängige Phospholipase A ₂)
inPLA ₂	intrazelluläre, weitgehend kalziumunabhängige Phospholipase A ₂
KI	Konfidenzintervall
KVT	kognitive Verhaltenstherapie
LA	<i>linoleic acid</i> (Linolsäure), 18:2n-6
µl	Mikroliter
M	<i>mean</i> (Mittelwert)
MADRS	<i>Montgomery-Asberg Depression Rating Scale</i>
MAP Kinase	<i>mitogen-activated protein</i> Kinase
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
mM	Millimolar
MRT	Magnetresonanztomographie
MUFA	<i>monounsaturated fatty acids</i> (einfach ungesättigte Fettsäuren)
Omega-3-FS	Omega-3-Fettsäuren
n-3-Index	Omega-3-Index, Summenwert aus Eicosapentaensäure und Docosahexaensäure (EPA + DHA)
n-3/n-6-Verhältnis	Verhältnis Omega-3-Fettsäuren EPA + DHA / Omega-6-Fettsäure AA $\left(\frac{\text{EPA} + \text{DHA}}{\text{AA}}\right)$
OA	<i>oleic acid</i> (Ölsäure), 18:1n-9
Omega-6-FS	Omega-6-Fettsäuren
NEURAPRO	<i>North America, EUROpe, Australia PROdrome Study</i>
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
n.s.	nicht signifikant
PACE	<i>Personal Assessment and Crisis Evaluation</i>
PAF	<i>platelet-activating factor</i> (plättchenaktivierender Faktor)
PANSS	<i>Positive and Negative Syndrome Scale</i>
PC	Phosphatidylcholin
PE	Phosphatidylethanolamin
PI	Phosphatidylinositol
PS	Phosphatidylserin

PED6	<i>N-((6-(2,4-dinitrophenyl)amino)hexanoyl)-2-(4,4-difluoro-5,7-dimethyl-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene-3-pentanoyl)-1-hexadecanoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine</i>
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PLA ₂	Phospholipase A ₂
PUFA	<i>polyunsaturated fatty acids</i> (mehrfach ungesättigte Fettsäuren)
RCT	<i>randomized controlled trial</i> (randomisierte kontrollierte Studie)
RFU	<i>relative fluorescence units</i>
ROS	<i>reactive oxygen species</i> (reaktive Sauerstoffspezies)
SANS	<i>Scale for the Assessment of Negative Symptoms</i>
SD	<i>standard deviation</i> (Standardabweichung)
SFA	<i>saturated fatty acids</i> (gesättigte Fettsäuren)
sn-2	nukleophile Substitution zweiter Ordnung (zweites Kohlenstoffatom des Glycerinmoleküls)
SOFAS	<i>Social and Occupational Functioning Assessment Scale</i>
SPECT	Single-Photon-Emissionscomputertomographie
sPLA ₂	<i>secretory Phospholipase A₂</i> (sekretorische Phospholipase A ₂)
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
Transition	Übergang von UHR in das Vollbild einer psychotischen Störung
UHR	<i>ultra-high risk</i>
YMRS	<i>Young Mania Rating Scale</i>
ZNS	Zentrales Nervensystem

Genderhinweis

In dieser Dissertation wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten sind bei allen verwendeten Personenbezeichnungen ausdrücklich einbezogen, soweit es für die Aussage erforderlich ist.

1 Zusammenfassung

Hintergrund: Psychotische Störungen gehören zu den schwerwiegendsten psychiatrischen Erkrankungen, insbesondere aufgrund ihrer starken Beeinträchtigung von Alltag und sozialem Leben. Sie sind geprägt durch Symptome wie Wahnvorstellungen, Halluzinationen, Ich-Störungen sowie kognitive und funktionelle Defizite. Bei den meisten Personen, welche später eine Psychose entwickeln, treten bereits Jahre vor Ausbruch der eigentlichen Erkrankung sogenannte Prodromalsymptome auf. Im Rahmen der Psychosefrüherkennungs-Forschung wurden reliable Kriterien zur Identifikation der durch ein erhöhtes Psychoserisiko gefährdeten Individuen entwickelt und zur Verdeutlichung der prospektiven Perspektive der Begriff *ultra-high risk* (UHR) geprägt. Mit dieser neuen Herangehensweise wurde die Erwartung verbunden, durch ein frühestmögliches Eingreifen in die Psychoseentwicklung den Übergang in deren akute Manifestationsform (sog. Transition) verzögern oder verhindern bzw. im Falle einer akuten Erstmanifestation den klinischen Verlauf, bezogen auf Symptomatik und Funktionsniveau, verbessern zu können. Als Ausgangspunkte für diese therapeutische Innovation, für die sich der Begriff der *indizierten Prävention* durchgesetzt hat, dienten die bislang am besten unterlegten Hypothesen zur Krankheitsentstehung von Psychosen, insbesondere solche im Rahmen schizophrener Erkrankungen. Im Rahmen der vorliegenden Studie diente die Membranphospholipid-Hypothese, welche von Alterationen des Membranphospholipid-Metabolismus und diversen Sekundäreffekten bei Psychosen ausgeht, als Anknüpfungspunkt für eine Frühinterventionsstrategie. Defizite an mehrfach ungesättigten Fettsäuren (PUFA) in Membranphospholipiden sowie eine erhöhte Aktivität der intrazellulären Phospholipase A₂ (inPLA₂), eines Schlüsselenzyms („Hausmeister“-Enzyms) des Membranlipidmetabolismus, wurden bei Patienten in akuten Erkrankungsstadien wiederholt berichtet, sodass es nahelag, diesem potentiellen Krankheitsfaktor durch eine Substitution von Omega-3-Fettsäuren in einem frühen Stadium der Ätiopathogenese entgegenzuwirken. Die Effekte dieser Substitution auf die inPLA₂-Aktivität und auf die Assoziation zwischen Enzymaktivität und Fettsäureprofil sind Gegenstand der hier vorgelegten Arbeit. Sie beleuchtet damit einen Teilaspekt einer multizentrischen, prospektiv-randomisierten Interventionsstudie (NEURAPRO), welche durch das ORYGEN Youth Health Research Centre in Melbourne (Australien) initiiert und in enger Kooperation mit dem Psychose-Früherkennungszentrum der Klinik für Psychiatrie in Jena durchgeführt wurde.

Ziel: Die inPLA₂-Aktivität und verschiedene Membranfettsäureparameter der UHR-Population des NEURAPRO-Projektes sollten auf Alterationen und Veränderungen im Verlauf einer indizierten Prävention durch eine Nahrungsergänzung mit Omega-3-Fettsäuren (Omega-3-FS)

untersucht werden. Die Hypothesen umfassten die prädiktive Aussagekraft der inPLA₂-Aktivität in Bezug auf die akute Erstmanifestation (Transition, primärer Endpunkt des Gesamtprojekts), die Veränderung der Enzymaktivität unter der Substitutions- bzw. Placebo-bedingung und die Veränderung der Interaktion zwischen Enzymaktivität und Fettsäureprofil. Außerdem sollte auf mögliche Assoziationen zwischen der inPLA₂-Aktivität und der psychischen Symptomausprägung bzw. dem Funktionsniveau geprüft werden.

Methodik: Die in dieser Arbeit untersuchte Stichprobe mit Informationen zur inPLA₂-Aktivität umfasste 265 von insgesamt 304 UHR-Patienten des NEURAPRO-Projektes, wobei 138 Patienten der Interventions-Gruppe (Omega-3-FS-Substitution) und 126 Patienten der Placebo-Gruppe angehörten. Informationen zur inPLA₂-Aktivität wurden jeweils zu Studienbeginn (Baseline, Monat 0, M₀), sowie nach der sechswöchigen Intervention (Follow-up, Monat 6, M₆) gewonnen. Die Teilpopulation mit inPLA₂-Baseline- und Verlaufsdaten umfasste 191 UHR-Patienten.

Die Bestimmung der inPLA₂-Aktivität erfolgte fluorometrisch im Blutserum unter Verwendung des PLA₂-Substrates PED6. In Erythrozytenmembranen erfolgte die Analyse der Fettsäureparameter (n-3-Index und n-3/n-6-Verhältnis) mittels Gaschromatographie und Massenspektrometrie. Die Schwere psychischer Symptome wurde durch die Ratingskalen BPRS, SANS, MADRS und YMRS erhoben, das Alltagsfunktionsniveau mittels SOFAS, GF-Social- und GF-Role-Skalen. Die statistische Auswertung erfolgte u.a. mittels Mann-Whitney-U-Test, Wilcoxon-Test sowie Korrelationsanalysen.

Der Eigenanteil der Autorin umfasst das Probenmanagement der Blutproben aus allen beteiligten Studienzentren, die Messungen der inPLA₂-Aktivität, die statistische Auswertung der inPLA₂- und Fettsäuredaten und die Interpretation der Ergebnisse.

Ergebnisse: Zum Zeitpunkt M₀ zeigten die Querschnittsanalysen eine signifikante inverse Korrelation zwischen der inPLA₂-Aktivität und der Membranverfügbarkeit an Omega-3-FS in der Gesamtpopulation und Non-Transition-Teilpopulation. Dieser biologisch plausible Zusammenhang war in der Transition-Teilpopulation nicht nachweisbar. In den Verlaufsanalysen zum Zeitpunkt M₆ konnte hinsichtlich der Veränderung des Zielparameters inPLA₂-Aktivität kein Gruppenunterschied zwischen den Behandlungsgruppen nachgewiesen werden. In den nach Einnahme-Compliance - kontrollierten Gruppen nahm die inPLA₂-Aktivität unter der Omega-3-FS-Substitution tendenziell ab, während sie unter Placebo auf Trendniveau zunahm. Bezogen auf den Endpunkt der Transition innerhalb von zwölf Monaten nach Studienbeginn unterschied sich die inPLA₂-Aktivität zum Zeitpunkt M₆ (nach Intervention) zwischen Transition- und Non-Transition-Patienten (vgl. vor Intervention kein Unterschied).

Transition-Patienten wiesen auf Trendniveau eine höhere inPLA₂-Aktivität auf als Non-Transition-Patienten, ein Ergebnis, welches sich nach Begrenzung der Auswertung auf die beiden größten Studienzentren (Melbourne und Sydney) noch akzentuierte.

Schlussfolgerung: Im Einklang mit der aktuellen Studienlage zeigten sich auch in der vorliegenden UHR-Population Alterationen im membranmetabolischen Gleichgewicht. Ein Anstieg der inPLA₂-Aktivität bei Transition-Patienten ungeachtet der Interventionsbedingung sowie eine damit einhergehend höhere inPLA₂-Aktivität als bei Non-Transition-Patienten bei M₆ deutet auf einen erhöhten Membranphospholipidumsatz insbesondere im Vorfeld der unmittelbaren Transitionsphase hin. Diese zeitliche Dynamik der Enzymaktivität weist die inPLA₂-Aktivität als möglichen *immediate Biomarker* für den Transitionsprozess bei UHR-Personen für psychotische Störungen aus. Der vorbeschriebene und erwartete senkende Effekt der Omega-3-FS-Gabe auf die inPLA₂-Aktivität konnte in dieser Studie nicht repliziert werden, was durch Unterschiede in Dosis und Behandlungsdauer zu Voruntersuchungen begründet sein könnte. Andeutungsweise zeigte sich zumindest die Tendenz zur Abnahme der inPLA₂-Aktivität. Aus den Veränderungen der Assoziation zwischen inPLA₂-Aktivität und PUFA-Profil unter Substitution lässt sich darauf schließen, dass die Nahrungsergänzung mit Omega-3-FS nachweisbar in den Membranmetabolismus eingreift. Mit Blick auf die klinischen Endpunkte der Frühinterventionsforschung sind methodisch kombinierte Ansätze zukunftsweisend, die neben Interventionen im Membranstoffwechsel auch antioxidative und antiinflammatorische Optionen aufgreifen und integrieren.

2 Einleitung

Psychotische Störungen sind mit einer Lebenszeitprävalenz von 4,5% in Deutschland häufige psychische Erkrankungen (Jacobi et al. 2004). Allein die Schizophrenie als häufigste Ausprägungsform von Psychosen (v.a. paranoid-halluzinatorischer Prägnanztyp) (Möller et al. 2017) geht mit einer Lebenszeitprävalenz von 1% einher (Kahn et al. 2015, Wittchen und Jacobi 2005). Das allgemeine Syndrom einer Psychose mit Symptomen wie Wahnvorstellungen, Ich-Störungen, Halluzinationen sowie kognitiven und funktionellen Defiziten kann bei Betroffenen zu erheblichen Beeinträchtigungen von Gesundheit, Alltag und sozialem Leben führen (Lieberman und First 2018). Dies erklärt einen vollstationären Behandlungsanteil dieser Patientengruppe von 11% unter psychisch Erkrankten und einen Anteil von 0,7% aller vollstationären Patienten in Deutschland pro Jahr (Statistisches Bundesamt 2016). Betroffene weisen ein stark erhöhtes Risiko für schwerwiegende Folgen wie Suizidversuche (Suokas et al. 2010), Drogenmissbrauch (Lambert et al. 2005), Obdachlosigkeit (Folsom et al. 2005) und Gewaltverbrechen (Douglas et al. 2009) im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung auf. Obwohl Psychosen häufig günstig mit (Teil-) Remissionen verlaufen, leiden trotz moderner Behandlungsmethoden viele Patienten lebenslang unter anhaltenden Beeinträchtigungen im Funktionsniveau mit Schwierigkeiten in der sozialen Wiedereingliederung (Emsley 2009). Psychotische Störungen gehören zu den häufigsten Invaliditätsursachen bei jungen Erwachsenen weltweit (Vos et al. 2017). Lange Hospitalisierungs-, Behandlungs- und Folgekosten stellen ein finanzielles Problem für die Gesundheits- und Sozialsysteme dar (Hegelstad et al. 2012, Heilbronner et al. 2016).

All jene Tatsachen begründen den starken medizinischen und wissenschaftlichen Impuls eines frühzeitigen Erkennens potentiell gefährdeter Individuen mit der Möglichkeit einer frühzeitigen Behandlungsoption. Im Rahmen der retrospektiven Psychosefrüherkennungs-Forschung wurden Prodromalsymptome psychotischer Störungen beschrieben, welche bereits Jahre vor dem eigentlichen Ausbrechen (der sogenannten Transition) auftreten (Lieberman et al. 2013, Lieberman et al. 2001). Im Rahmen prospektiver Forschung wurden hieraus Kriterien für die Identifikationen von Personen mit erhöhtem Psychoserisiko (*ultra-high risk*, UHR) entwickelt und operationalisiert, welche auch Rekrutierungsgrundlage der hier untersuchten Population waren (McGorry et al. 2001, Yung und McGorry 1996). Die medizinisch-therapeutische Intervention bei einer derart präselektiven Personengruppe wird als indizierte Prävention bezeichnet, wobei bereits unterschiedliche Interventionsstrategien untersucht und auf verschiedene Weise kombiniert wurden, u.a. Psychoedukation, psychosoziales Case Management, kognitive Verhaltenstherapie, *low-dose* Antipsychotika, Antidepressiva und Nahrungsergänzung mit antiinflammatorisch bzw. antioxidativ wirksamen Substanzen –

letztgenannte in der vorliegenden Studie (McGlashan et al. 2006, McGorry et al. 2021, McGorry et al. 2002, Mei et al. 2021, Morrison et al. 2004, Pozza und Dèttore 2020, Stain et al. 2016, van der Gaag et al. 2012, Woods et al. 2007). Eine indizierte Prävention bei UHR-Patienten könnte den Ausbruch der psychotischen Störung (Transition) verzögern bzw. verhindern sowie den Verlauf bezogen auf Symptomatik und Alltagsfunktionsniveau verbessern (Oliver et al. 2018). Die o.g. Ansatzpunkte einer indizierten Prävention beruhen auf dem gegenwärtigen Wissensstand zur Ätiopathogenese und zu Auswirkungen psychotischer Störungen. Ein wichtiger Fokus hierbei ist die Verhinderung bzw. Verzögerung hirnstruktureller Veränderungen, welche bei schizophrenen Erkrankten mehrfach nachgewiesen wurden (DeLisi 2008, Gutman et al. 2022, Lim et al. 1995, Zipursky et al. 2004). Der in dieser Studie favorisierte Ansatz einer Supplementierung mit Omega-3-Fettsäuren entstand auf der Grundlage der Membranphospholipid-Hypothese, einem integrativen Erklärungsmodell zur Entstehung schizophrener Psychosen (Horrobin et al. 1994). Dieses Modell postuliert Abweichungen im Stoffwechsel zellulärer Phospholipidmembranen im zentralen Nervensystems (ZNS), sukzessive verbunden mit einer Verarmung neuronaler Membranen an essentiellen Fettsäuren und Sekundäreffekten auf Rezeptorsensitivität und -funktion, als potentiell ursächlich (Horrobin et al. 1994). Evidenz-stiftend für diesen Ansatz waren wiederholte Nachweise einer erhöhten Phospholipase A₂ (PLA₂) - Aktivität, eines Schlüsselenzyms des Membranlipidstoffwechsels, in verschiedenen Populationen unvorbehandelter schizophrener Ersterkrankter (Gattaz et al. 1987, Gattaz et al. 1990, Lasch et al. 2003, Ross et al. 1997, Smesny et al. 2005) und Assoziationen dieser PLA₂-Abweichungen mit zerebralen Strukturabweichungen (Smesny et al. 2010). Diese Erkenntnisse bildeten den Ansatzpunkt der vorliegenden Arbeit, in welcher PLA₂-Aktivität und Membranfettsäureprofile bei UHR-Patienten unter dem Einfluss einer indizierten Prävention mit Omega-3-Fettsäuren und im Zusammenhang mit dem klinischen Outcome untersucht werden sollen.

Der erste Teil dieser Promotionsarbeit gibt eine theoretische Einführung in die Themen Psychose, Früherkennung/ -intervention, Membranlipidstoffwechsel und Phospholipase A₂. Anschließend wird die der Arbeit zugrundeliegende Methodik erläutert, bevor die gewonnenen Ergebnisse präsentiert, interpretiert und vor dem Hintergrund des aktuellen Forschungsstandes diskutiert werden. Der Eigenanteil der Autorin bezieht sich auf die Auswertung der PLA₂-Aktivitäten dieses multizentrischen Projektes und etwaiger Assoziationen zum Membranfettsäuremetabolismus. Daher werden im Schwerpunkt alle diesbezüglichen Analyse- und Auswertungsschritte dargestellt. Um die Bedeutung der PLA₂-Ergebnisse für das Gesamtkonzept der Membranlipidhypothese darzustellen, werden auch die Ergebnisse zu Assoziationen mit dem Fettsäuremetabolismus in die Diskussion einbezogen, auch wenn die Analyse der Fettsäuredaten selbst in der Arbeitsgruppe von Prof. Paul Amminger in Melbourne

(ORYGEN Youth Health Research Centre) durchgeführt wurden. Abschließend sollen eine Schlussfolgerung und ein Ausblick für Klinik und Forschung gegeben werden.

2.1 Psychosen und Risikostadien

2.1.1 Definition und Symptomatik von Psychosen

Der Begriff Psychose (altgriechisch: *psychē*: Geist, Seele; *-osis*: [krankhafter] Zustand) umfasst eine Reihe unterschiedlicher psychischer Erkrankungen mit ähnlichen Symptomkomplexen. Frühere Erklärungen definierten Psychosen weitgefasst als Beeinträchtigung der Fähigkeit, zwischen innerer Erfahrung des Geistes und der äußeren Realität der Umgebung zu unterscheiden (Arciniegas 2015). Heutzutage spielt das Prüfen auf Realitätsverluste bei der Diagnostik psychotischer Störungen weiterhin eine zentrale Rolle, allerdings gelingt dies mittlerweile durch die Identifizierung gewisser Symptome, welche Hinweise auf eine solche Beeinträchtigung geben (Arciniegas 2015). Demzufolge werden Psychosen heute eher als Symptomkomplexe mit vielfältigen Erscheinungsformen, anstatt als streng definierte Krankheitsentitäten angesehen (Lieberman und First 2018). Es finden sich charakteristische Kernsymptome im Sinne eines Syndroms, welche Störungen des Denkinhaltes und -ablaufs sowie der Wahrnehmung des Ichs und der Umwelt beinhalten, die wiederum Auswirkungen auf das Erleben und Handeln der Betroffenen haben (Fleischhacker und Hinterhuber 2013). Sogenannte Positivsymptome, welche in der klinischen Routine meist synonym für psychotische Symptome verwendet werden, sind durch übersteigertes und fehlinterpretiertes Fühlen und Wahrnehmen gekennzeichnet. Sie beinhalten Halluzinationen, inhaltliche Denkstörungen (insb. wahnhaftige Fehlurteile), Ich-Störungen im Sinne von Derealisations- und Depersonalisationserleben, selbst- oder fremdgefährdende Verhaltensänderungen sowie psychomotorische Erregungs- und Unruhezustände. Positivsymptome treten gemeinsam oder fluktuierend mit Negativsymptomen auf, welche kognitive Defizite (Aufmerksamkeits-, Konzentrations- und Gedächtnisstörungen), Freud-, Antriebs- und Interessenlosigkeit, Affektverflachung und sozialen Rückzug umfassen (Arciniegas 2015, Fleischhacker und Hinterhuber 2013, Lieberman und First 2018, Möller et al. 2017). Die Untersuchung von Positiv- und Negativsymptomen ist auch für die Etablierung von Frühdiagnose- und -interventionsstrategien von Bedeutung, da unspezifische Negativsymptome eher zu psychosefernen, bestimmte Positivsymptome dagegen zu psychosenahen Risikosymptomen gezählt werden (s.u.) und damit unterschiedliche Interventionen erfordern (Klosterkötter 2014).

2.1.2 Erkrankungsentitäten mit psychotischer Manifestation

Psychotische Störungen als Symptomkomplex kommen im Rahmen verschiedener Erkrankungen vor, welche in Tab. 1 aufgelistet sind. Man unterscheidet primäre (idiopathische) und sekundäre Psychosen. Primäre Psychosen haben keine offensichtliche organische Ursache und sind Gegenstand dieser Arbeit. Störungen des schizophrenen Formenkreises sind dabei die häufigste Erkrankungsentität. Primäre Psychosen können aber auch im Rahmen affektiver Störungen als psychotische Manifestationsform vorkommen, z.B. im Bild eines Schuldwahnes. Sekundäre Psychosen haben eine nachweisbare Ursache und entstehen durch direkte oder indirekte Gehirnschädigung, z.B. bei Schädel-Hirn-Traumata, Epilepsien, Demenzen, Infektionskrankheiten oder Stoffwechselstörungen, oder auch substanzinduziert durch den Einfluss von Alkohol, Drogen oder Medikamenten (Arciniegas 2015, Lieberman und First 2018, Schultze-Lutter et al. 2021).

Tabelle 1: Psychotische Störungen nach ICD-10 WHO-Version 2019.

Aufgelistet sind die jeweiligen ICD-10-Diagnosen von Erkrankungen mit psychotischer Manifestation, unterteilt in primäre und sekundäre Psychosen.

Primäre (Idiopathische) Psychosen	
F20	Schizophrenie
F21	Schizotype Störung
F22	Anhaltende wahnhaftige Störung
F23	Akute vorübergehende psychotische Störung
F24	Induzierte wahnhaftige Störung
F25	Schizoaffective Störung
F28	Sonstige nichtorganische psychotische Störung
F29	Nicht näher bezeichnete nichtorganische Psychose
F30.2	Manische Episode mit psychotischen Symptomen
F31.2	Biopolare affektive Störung, gegenwärtig manische Episode mit psychotischen Symptomen
F31.5	Biopolare affektive Störung, gegenwärtig schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen
F32.3	Depressive Episode mit psychotischen Symptomen
F33.3	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode mit psychotischen Symptomen
Sekundäre Psychosen	
F06.0	Organische Halluzinose
F06.2	Organische wahnhaftige / schizophreniforme Störung
F10-19 (x.5)	Substanzinduzierte psychotische Störung

2.1.3 Diagnosestellung von Psychosen

Die Diagnosestellung einer primären psychotischen Störung erfolgt klinisch-psychiatrisch auf der Grundlage einer Eigen- und Fremdanamnese sowie psychopathologischen Exploration. Dies trifft auch für die weiter unten erläuterten Risikostadien zu. Weltweit werden zur Einteilung der psychotischen Erkrankungen verschiedene Klassifikationssysteme angewendet, wobei in der medizinischen Versorgung in Deutschland aktuell die Diagnosekriterien der ICD-10 (*International Classification of Diseases*, 10. Auflage) verbindlich sind (Gaebel et al. 2019). Die Aufnahme von Risikostadien für Psychosen in künftige Diagnosesysteme ist Gegenstand einer breiten und nicht unpolemisch geführten wissenschaftlichen Diskussion (Nelson und Yung 2011).

Weder für die zuverlässige Diagnose primärer Psychosen noch die entsprechenden Risikostadien haben sich apparative Testverfahren oder Messwerte bislang als ausreichend spezifisch erwiesen (Lieberman und First 2018). Zur operationalisierten Erfassung der Psychopathologie und des Funktionsniveaus haben sich deshalb standardisierte Interviews etabliert (Arciniegas 2015), die sich inzwischen auch im Früherkennungsbereich (s.u.) durchgesetzt haben und im Rahmen dieser Studie Anwendung fanden (Details auch im Anhang dieser Arbeit). In die Diagnostik von primären Psychosen und Risikostadien geht gleichermaßen auch der Ausschluss einer sekundären Psychose mit ein, d.h. die Untersuchung auf hirngorganische Veränderungen, Substanzinduktion, metabolische, infektiöse und endokrine Ursachen (Lieberman und First 2018). Im Rahmen der Basisdiagnostik obligat sind ebenso eine vollständige körperliche und neurologische Untersuchung, laborchemische Blut- und Urinuntersuchung inklusive Toxikologiescreening sowie eine zerebrale Bildgebung (Gaebel et al. 2019). Fakultativ können je nach Verdacht und Differentialdiagnosen eine Liquoruntersuchung, Elektroenzephalographie (EEG) oder im höheren Lebensalter eine Demenzabklärung ergänzt werden (Gaebel et al. 2019, Lieberman und First 2018).

2.1.4 Epidemiologie und Soziodemographie von Psychosen

In Deutschland erkranken im Laufe ihres Lebens ca. 4,5% (Männer: 4,1%, Frauen: 5,0%) der erwachsenen Allgemeinbevölkerung (im Alter zwischen 18 und 79 Jahren) an einer psychotischen Störung (Jacobi et al. 2014). Die 12-Monats-Prävalenz beträgt 2,6% (Männer: 2,5%, Frauen: 3,1%) (Wittchen und Jacobi 2011).

Psychotische Störungen gelten als Krankheiten der ersten Lebenshälfte, welche sich üblicherweise im Risikoalter zwischen 20 und 35 manifestieren (Häfner und an der Heiden 1997). Bei Erstdiagnose einer primären psychotischen Störung beträgt laut einer Metaanalyse epidemiologischer Studien der weltweiten Gesamtbevölkerung das Alter im Median 25 Jahre und hat einen Peak bei 20,5 Jahren (Solmi et al. 2022). Der Erkrankungsbeginn bei Männern liegt zwischen 15 und 24 Jahren, wohingegen Frauen im Schnitt zwischen dem 25. und 35. Lebensjahr erstmalig erkranken. Letztere haben einen ersten Gipfel zwischen 15 und 29 und einen zweiten Erkrankungsgipfel im Menopausenalter zwischen 45 und 49 (Häfner et al. 2013). Die Verlaufscharakteristika bei Frauen werden auf die Östrogen-bedingt verminderte Sensitivität von Dopamin-D₂-Rezeptoren zurückgeführt (Gattaz et al. 1992). Da Beeinträchtigungen im Alltagsfunktionsniveau der eigentlichen psychischen Symptomatik oft vorausgehen (*symptom-disability gap in early psychosis* (Armando et al. 2019)) und männliche Patienten hiervon also früher betroffen sind, ist das psychosoziale Entwicklungsniveau bei Erstmanifestation (Transition) oft noch geringer und das Gesamtoutcome entsprechend schlechter (Häfner et al. 1998, Häfner et al. 2013). Für die Psychosefrüherkennung und -intervention ergibt sich hieraus insbesondere für männliche Personen ein Fokus im kinder- und jugendpsychiatrischen Behandlungssegment.

2.1.5 Frühverlauf psychotischer Störungen

Psychotische Störungen verlaufen interindividuell sehr variabel, meist episodisch und können in ihrer Ausprägung ineinander übergehen, weshalb zum Zeitpunkt der Erstmanifestation, respektive der Risikodiagnostik, eine exakte Zuordnung zur einer der in Tab. 1 genannten primär psychotischen Störungen oft nicht möglich ist. Die Risikoerfassung berücksichtigt den bezogen auf den Langzeitverlauf unspezifischen Charakter der Frühsymptomatik und Funktionsbeeinträchtigung und grenzt bereits für das Risikostadium und den Frühverlauf der Psychosen bestimmte Stadien voneinander ab (Abb. 1) (Fusar-Poli et al. 2017, McGorry et al. 2006). Die meist asymptomatisch verlaufende **prämorbid Phase** (Stadium 0) umfasst einen Zeitraum möglicher erhöhter Vulnerabilität, zu der genetische, prä- und perinatale sowie frühe Entwicklungsfaktoren beitragen können (Fusar-Poli et al. 2017).

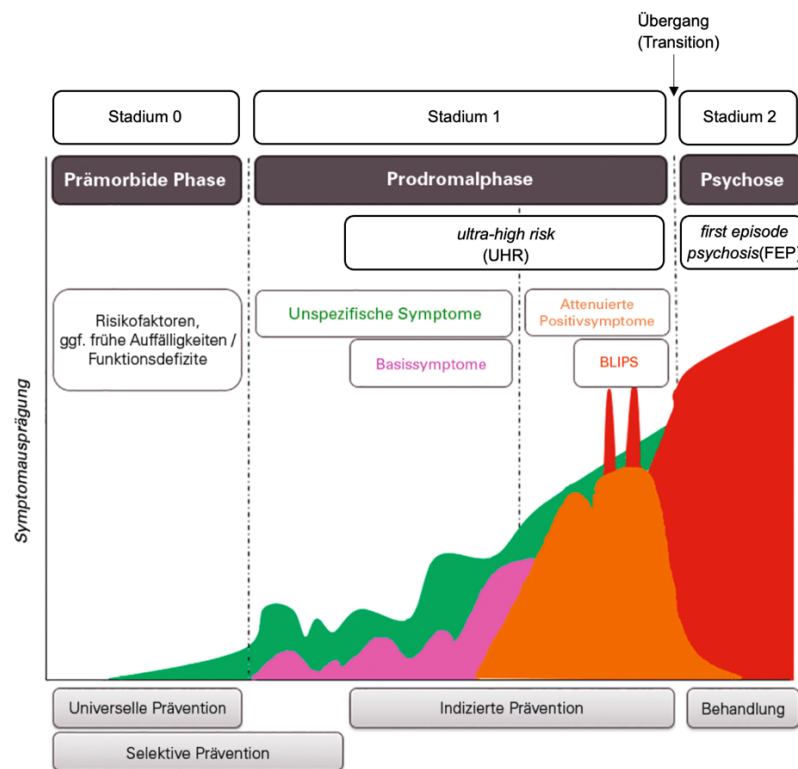


Abbildung 1: Verlaufsmodell der Frühphasen psychotischer Störungen. Mod. nach Andreou et al. 2019.

Für die Mehrzahl der Patienten mit Erstmanifestation einer psychotischen Störung kann in der Rückschau eine **Prodromalphase** (Stadium 1) abgegrenzt werden (Lieberman und First 2018). In dem in dieser Arbeit zugrunde gelegten prospektiven Konzept kann mit dieser Prodromalphase das Risikostadium (*ultra-high risk*, **UHR**-Stadium) gleichgesetzt werden. Als Einschlusskriterien für diese Studie sind die Definitionskriterien des UHR-Status weiter unten im Detail erläutert. Die UHR-Phase kann 5 und mehr Jahre vor Ausbruch (Transition) der Psychose in Gang kommen und durch eine dynamisch veränderliche Symptomatik charakterisiert sein. Diese tritt häufig zunächst als Negativsymptomatik (s.o.) zu Tage, z.B. Interessenverlust an Aktivitäten, der Ausbildung sowie dem persönlichen Erscheinungsbild, Beeinträchtigung von Kognition und Antrieb, interaktioneller Gleichgültigkeit, wesensfremden Verhaltensweisen und sozialem Rückzug (Andreou et al. 2019, Fusar-Poli et al. 2013b, Lieberman und First 2018, Schultze-Lutter et al. 2015). Auch Positivsymptome sind im Rahmen des UHR-Stadiums bereits möglich (Fleischhacker und Hinterhuber 2013), welche sich als abgeschwächte (unterschwellige) psychotische Symptome (*attenuated psychotic symptoms*, APS) oder vorübergehende, sich spontan selbst begrenzende voll ausgeprägte psychotische Symptome (*brief limited intermittent psychotic symptoms*, BLIPS) äußern können (Fusar-Poli et al. 2017). Die Übergangsphase (**Transition**) in die erste, akut psychotische Episode (auch als *first episode psychosis*, **FEP** bezeichnet) (Stadium 2) wird durch das Vorliegen psychotischer Symptome in voller Ausprägung über einen Zeitraum von mindestens

5 Tagen *ohne* spontane Remissionstendenz definiert (Andreou et al. 2019, Yung et al. 1998). Einmal an einer Psychose erkrankt, weisen Betroffene sehr variable Langzeitverläufe auf, meist episodisch und mit mehr oder minder ausgeprägten Residualphasen (Stadium 3 und 4), die aber zum Verständnis der Inhalte dieser Arbeit weniger bedeutsam sind und daher unter Verweis auf nachstehende Literatur hier nicht weiter ausgeführt werden sollen (Emsley 2009, Fleischhacker und Hinterhuber 2013, Fusar-Poli et al. 2017, Hansen et al. 2023).

2.1.6 Früherkennung und Frühintervention

Je später die Behandlung von Psychosen einsetzt, desto höher sind die Rückfallraten, desto verzögerter die Genesung und desto stärker die Folgebeeinträchtigungen von Kognition und sozialem Funktionsniveau (Marshall et al. 2005). Die Zeitspanne zwischen Auftreten erster psychotischer Symptome und dem tatsächlichen Behandlungsbeginn (*duration of untreated psychosis*, DUP) korreliert mit der Prognose. Mit der akuten Psychose einhergehende neurodegenerative Prozesse, nachgewiesen als Hirnsubstanzminderung, gelten als biologisches Korrelat dieses Zusammenhangs (Lappin et al. 2006, Lieberman et al. 2006). Entsprechend wurde eine Reduktion der DUP als erstes Qualitätsziel einer adäquaten Psychosebehandlung formuliert (Lieberman et al. 2013, Lieberman et al. 2001, Oliver et al. 2018).

Das Wissen um die hirnorganischen Begleit- und Folgeveränderungen psychotischer Erkrankungen (insbesondere der Schizophrenien), die entsprechenden Akut- und Langzeitbeeinträchtigungen bei Patienten, die begrenzten Behandlungsoptionen und die Nebenwirkungslast einer spät einsetzenden Behandlung sowie die erheblichen Behandlungs- und Folgekosten haben Forschende dazu veranlasst, einen Schritt weiter zu gehen und nach Wegen eines frühestmöglichen Behandlungseinstiegs in den Frühverlauf der Erkrankungen zu suchen, d.h. noch vor der akuten Erstmanifestation. Dies könnte eine Transition in die akute Psychose und entsprechende hirnstrukturelle Veränderungen verzögern oder verhindern und die Prognose hinsichtlich des Verlaufs verbessern (DeLisi 2008, Gutman et al. 2022, Larson et al. 2010, Lieberman et al. 2001, Lieberman et al. 2013, Lieberman und Corcoran 2007, Lim et al. 1995, Zipursky et al. 2004).

2.1.7 Diagnostik des UHR-Stadiums

Frühintervention setzt Frühdiagnostik voraus. Verschiedene Forschungsgruppen haben hierfür operationalisierte Interviews und Klassifizierungen vorgeschlagen. Die *Personal Assessment and Crisis Evaluation* (PACE) Kriterien aus dem Melbournen ORYGEN *Youth Health Research Centre* (McGorry et al. 2001, Yung und McGorry 1996) dürfen hierbei als wegweisende Pionierarbeit gelten, die sich inzwischen weltweit durchgesetzt hat. Das auf Arbeiten von Yung und McGorry beruhende halbstrukturierte CAARMS (*Comprehensive Assessment of At-Risk Mental State*) – Interview dient der Erfassung dieser PACE-Kriterien

und kam auch in der vorliegenden (von ORYGEN ausgehenden) multizentrischen Studie zur Anwendung. Auf Grundlage dieses Interviews können kategorial drei Risikogruppen voneinander abgegrenzt werden, wobei Betroffene einer oder mehrerer dieser Risikogruppen angehören können: (1) abgeschwächte psychotische Symptomatik, (2) vorübergehende psychotische Symptomatik oder (3) genetisches Risiko. Zusätzlich müssen die Betroffenen ein sich verschlechterndes oder anhaltend niedriges Funktionsniveau im letzten Jahr aufweisen (Fusar-Poli et al. 2016a, Fusar-Poli und Schultze-Lutter 2016, McGorry et al. 2001, Yung und McGorry 1996, Yung et al. 1996, Yung et al. 1998, Yung et al. 2004, Yung et al. 2005).

Tabelle 2: UHR-Gruppen, definiert nach den PACE-Kriterien.

<p>1. Abgeschwächte psychotische Symptome (<i>attenuated psychotic symptoms, APS</i>)</p> <p>Vorliegen diagnoserelevanter Symptome in abgeschwächter bzw. unterschwelliger Form in Bezug auf Intensität oder Häufigkeit über min. eine Woche innerhalb der letzten zwölf Monate</p> <p>2. Kurz anhaltende, intermittierende psychotische Symptome (<i>brief limited intermittent psychotic symptoms, BLIPS</i>)</p> <p>Vorliegen diagnoserelevanter psychotischer Symptome in voller psychotischer Ausprägung mit spontaner Remission innerhalb von max. sieben Tagen innerhalb der letzten zwölf Monate</p> <p>3. Genetisches Risiko</p> <p>Vorliegen einer psychotischen Störung bei Angehörigen 1. Grades oder Erfüllung der Kriterien für eine schizotype Persönlichkeitsstörung der betroffenen Person selbst</p> <p>UND</p> <p>Signifikante Verschlechterung des Funktionsniveaus (Abfall um 30% des SOFAS-Scores) innerhalb der letzten zwölf Monate oder anhaltendes niedriges Funktionsniveau (SOFAS-Score von 50 oder niedriger) innerhalb der letzten zwölf Monate oder länger</p>
--

SOFAS = *Social Occupational Functioning Assessment Scale* (Erhebungsbogen im Anhang dieser Arbeit)

Werden diese Kriterien zugrunde gelegt, beträgt die Wahrscheinlichkeit einer Transition in die akute Psychose 36-37%, wobei die meisten Transitionsfälle in den ersten zwei bis drei Jahren nach Feststellung des UHR-Status auftreten (Fusar-Poli et al. 2013b, Miller et al. 2002, Schultze-Lutter et al. 2015, Yung et al. 2003) (2-Jahres Risiko von bis zu 20% (Fusar-Poli et al. 2016b)). Bei der Mehrzahl der UHR-Patienten kommt es zu einer Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis (Fusar-Poli et al. 2017). Andererseits entwickeln ca. zwei Drittel der UHR-Patienten keine psychotische Störung (sog. Non-Transition) (Fusar-Poli und Schultze-Lutter 2016). Unter den Non-Transition-Personen erlangen nur 35% eine vollständige Remission, der Großteil weist anhaltende funktionelle Beeinträchtigungen auf und ist von

anderen psychischen Störungen (u.a. Angst-, Persönlichkeits- und affektive Störungen) betroffen (Lin et al. 2015, Simon et al. 2013). Ein aktueller Forschungsschwerpunkt liegt daher in der Verbesserung der prädiktiven Aussagekraft von Risikokriterien bzw. -markern, nicht nur bezüglich einer Transition, sondern auch bezogen auf die Entwicklung anderer psychischer Erkrankungen (Fusar-Poli et al. 2017, Fusar-Poli und Schultze-Lutter 2016, Lieberman und Corcoran 2007, Webb et al. 2015). Biochemische Parameter stellen einen möglichen Ansatz zur Verbesserung der Prädiktion dar. Die in dieser Arbeit im Vordergrund stehende Aktivität der Phospholipase A₂ (PLA₂), deren Bedeutung im Membranstoffwechsel des ZNS weiter unten erläutert wird, bietet einen solchen Ansatzpunkt.

2.1.8 Indizierte Prävention

Dieser Begriff bringt zum Ausdruck, dass die Intervention zur Prävention die Feststellung eines Risikostatus, z.B. mittels CAARMS Interview, voraussetzt. *Indizierte* Prävention ist also Personen mit Frühzeichen bzw. kriterienrelevanten Risikosymptomen für eine Psychose vorbehalten (Stadium 1, Abb. 1). Die *universelle* Prävention, welche für die Allgemeinbevölkerung gedacht wäre, und die *selektive* Prävention, welche auf Personen mit erhöhter Veranlagung (Stadium 0) ausgerichtet sein könnte (World Health Organization 2004), sind aufgrund zu geringer Transitionsraten und angesichts des ungenügenden Wissens über ätiologische Kausalfaktoren nicht erfolgsversprechend (Klosterkötter et al. 2011). Indizierte Prävention konzentriert sich daher auf Personengruppen, die in bestimmter Kombination und Ausprägung bereits Merkmale der drohenden Erkrankung oder genetische Belastungen aufweisen und bei denen entsprechend eine Anreicherung von Pathomechanismen erwartet werden kann, die eine mehr oder minder gezielte Intervention erfolgsversprechend machen. Der primäre Endpunkt entsprechender Forschung ist die Verhinderung oder Verzögerung einer Transition in die manifeste Psychose. Sekundäre Endpunkte sind die Verbesserung der psychischen Symptomatik und des psychosozialen Alltagsfunktionsniveaus, je nach Studiendesign auch die Auswirkung auf strukturelle Veränderungen des Gehirns (Fusar-Poli et al. 2017).

Unabhängig von der Intervention selbst reduziert indizierte Prävention das Risiko einer Transition nach festgestelltem UHR-Status innerhalb von 12 Monaten um 43% im Vergleich zu Kontrollgruppen (Mei et al. 2021). Im Vergleich zu Personen, die bis zur Transition keine klinischen Dienste in Anspruch genommen haben, konnten bei Personen mit indizierter Prävention eine Reduktion der DUP (s.o.) von ca. 1 Jahr auf 11 Tage und eine Verringerung der Hospitalisierung verzeichnet werden (Fusar-Poli et al. 2013a).

Entsprechend des Wissenszuwachses zur Ätiopathogenese von Psychosen wird auch das Feld möglicher präventiv wirksamer Interventionen breit beforscht. Naheliegend waren im Beginn

dieser Entwicklung *low-dose* Interventionen mit Antipsychotika (McGlashan et al. 2006, McGorry et al. 2002, Woods et al. 2007), die allerdings eine kontroverse Diskussion über die Zumutbarkeit von Arzneimittelnebenwirkungen noch vor der eigentlichen Diagnosestellung einer Psychose auslösten. Dies lenkte den Fokus auf verträglichere, nicht-medikamentöse Interventionen (Larson et al. 2010), zu denen auch die Nahrungsergänzung mit Omega-3-Fettsäuren zählt (Amminger et al. 2010, Cadenhead et al. 2017, McGorry et al. 2017). Da auch psychotherapeutische bzw. sozialpsychiatrische Interventionen (v.a. kognitive Verhaltenstherapie, KVT und kognitiv-behaviorales Case Management, CBCM) nachweisbar präventive Wirksamkeiten entfalteten (McGorry et al. 2002, McGorry et al. 2021, Mei et al. 2021, Morrison et al. 2004, Pozza und Dèttore 2020, Stain et al. 2016, van der Gaag et al. 2012), lag es nah, auch methodisch kombinierte Präventionsstrategien systematisch zu untersuchen. Die vorliegende Studie ist Teil eines solchen Projektes (NEURAPRO, Näheres weiter unten), bei dem die Intervention mit Omega-3-Fettsäuren und CBCM im kontrollierten und verblindeten Design in ihrer Wirkung auf die Transitionsrate (primärer Endpunkt) und die Symptomlast bzw. das Funktionsniveau (sekundäre Endpunkte) untersucht wurde (McGorry et al. 2017).

2.2 Der neurometabolische Interventionsansatz

Psychotische Störungen sind komplexe, multifaktorielle Erkrankungen, deren Ursachen bis heute nicht restlos geklärt sind. Genetische, entwicklungs- und umweltbedingte Faktoren wirken zusammen, wobei die meisten Modelle über die Entstehung psychotischer Störungen auf der Basis von Erkenntnissen über die Pathogenese schizophrener Psychosen zurückgehen.

2.2.1 Hirnentwicklung, Neurodegeneration und Strukturabweichung

Das Hirnentwicklungsmodell (*Neurodevelopmental model*) assoziiert eine erhöhte Anfälligkeit für Psychosen mit einer abnormalen fetalen Gehirnentwicklung (Murray und Lewis 1987). Im Sinne einer Gen-Umwelt-Interaktion wird angenommen, dass genetische Faktoren mit frühen und späten Umwelteinflüssen interagieren (Lieberman und First 2018). Frühe Umwelteinflüsse können perinatale Umweltbelastungen (u.a. maternale Infektionen, Mangelernährung, Substanztoxizität, Hypoxie), Geburtskomplikationen, postnatale Traumata oder Deprivationen sein (Lieberman und First 2018). Spätere Entwicklungsanomalien betreffen die jugendliche Gehirnentwicklung (McNamara et al. 2017, Walker 1994), die wahrscheinlich auf die genannten frühen Entwicklungseinflüsse zurückgehen, auch wenn die Manifestation erst in der späten Adoleszenz erfolgt (Munro et al. 2002, Schenkel und Silverstein 2004). Tatsächlich konnten bei UHR-Personen im Vergleich zu gesunden Kontrollen Minderungen der grauen Substanz in der Amygdala sowie in frontalen und hippocampalen Hirnarealen nachgewiesen werden (Nenadic et al. 2015). Jene strukturelle Gehirnveränderungen werden insbesondere in der UHR-Population beschrieben, welche eine Transition erleidet (Pantelis et al. 2003, Wood et al. 2008). Ferner finden sich hippocampale Strukturveränderungen auch bei Angehörigen ersten Grades, die keine psychotischen Erkrankungen aufweisen (Boos et al. 2007), was den Risikocharakter dieser Merkmale nahelegt.

Die **Neurodegenerations-Hypothese** von Kraepelin wurde der Entwicklungshypothese lange kontrovers gegenübergestellt. Dass aktive Psychosen mit Hirnabbauprozessen assoziiert sind, gehört schließlich zu den ältesten und am meisten replizierten Befunden in diesem Forschungsfeld (Kraepelin 1919). Die DUP (wie weiter oben bereits erwähnt) korreliert mit dem Ausmaß dieser Veränderungen, hauptsächlich im Bereich der grauen Substanz (Lappin et al. 2006), und diese wiederum mit der Schwere der Symptomatik und der klinischen Verschlechterung auf funktionellem und kognitivem Niveau (Lieberman et al. 2006, Marshall et al. 2005).

Im Kontext der hier vorliegenden Arbeit implizieren beide Hypothesen, dass es sowohl im Vorfeld der Transition als auch im Zuge der exazerbierten Psychose progrediente hirnstrukturelle Veränderungen gibt, sich eine Präventionsstrategie also möglichst neuroprotektiv auswirken sollte.

2.2.2 Neurotransmitter-basierte Konzepte

Von den Transmitter-basierten Hypothesen ist ganz sicher die **Dopamin-Hypothese** die älteste. Sie geht von einer Überaktivität im dopaminergen System aus (Kim et al. 1980, Lieberman und First 2018) und gründete sich auf die Induzierbarkeit oder Verstärkung psychotischer Symptome durch Dopamin-Rezeptor-Agonisten (z.B. Amphetamin) (Lieberman et al. 1987) sowie die antipsychotische Wirkung von Dopamin-Rezeptor Antagonisten (Creese et al. 1996). Aktuellere Forschung geht von einer präsynaptischen subkortikalen Dysregulation des Dopaminsystems anstatt einer generellen Überaktivität aus (Cumming et al. 2021, Lieberman und First 2018, Lodge und Grace 2011). Während Patienten mit manifester schizophrener Erkrankung erhöhte synaptische Dopaminspiegel im ventralen Striatum aufweisen (mögliches Korrelat einer Positivsymptomatik), konnten im frontalen Kortex verringerte Dopaminspiegel nachgewiesen werden („Hypofrontalität“, mögliches Korrelat einer Negativsymptomatik) (Cumming et al. 2021, Kegeles et al. 2010).

Als weiteres Neurotransmitter-basiertes Konzept postuliert die **Glutamat-Hypothese** ein glutamaterges Regulationsdefizit bei schizophrenen Psychosen (Hasan et al. 2014). Glutamat als wichtigster exzitatorischer Neurotransmitter im ZNS (Hall et al. 2015) wirkt an N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptoren im Gehirn, wobei Antagonisten an diesem Rezeptor (z.B. Ketamin, Phencyclidin) die Induktion bzw. Exazerbation psychotischer Symptome herbeiführen können (Javitt und Zukin 1991, Lahti et al. 2001). Dies begründete die These einer Hypofunktion der glutamatergen NMDA-Rezeptoren, welche zumindest für schizophrene Psychosen weitgehend Akzeptanz gefunden hat (Adell 2020, Kruse und Bustillo 2022). Eine NMDA-Rezeptor-Hypoaktivität auf inhibitorische, GABAerge (*gamma-aminobutyric acid*, Gamma-Aminobuttersäure) Neuronen stört die hemmende GABAerge Rückkopplung und führt sukzessive zu einer Disinhibition glutamaterger Neurone, die wiederum eine erhöhte mesolimbische dopaminerge Aktivität (als potentielle Ursache von Positivsymptomatik) und verringerte präfrontale mesokortikale dopaminerge Aktivierung vermittelt (s.a. „Hypofrontalität“ als potentielle Ursache von Negativsymptomatik) (Adell 2020, Hasan et al. 2014, Kruse und Bustillo 2022, Uno und Coyle 2019).

Die **Dopamin-Glutamat-Dysbalance-Hypothese** integriert die zwei genannten Hypothesen und stellt das Ungleichgewicht im Zusammenspiel von dopaminergem und glutamaterger Neurotransmission heraus (Carlsson und Carlsson 1990). Zudem ermöglicht sie einen Brückenschlag zu den weiter oben erläuterten strukturbezogenen Hypothesen, da Störungen des inhibitorisch-exzitatorischen Gleichgewichts selbst direkt zu neuronaler Exzitotoxizität mit Zelluntergang führen können (Moghaddam und Javitt 2012, Nakazawa et al. 2012, Treen et al. 2016, Schwartz et al. 2012). Folgerichtig beschreibt die **Dyskonnektivitäts-Hypothese** (Friston 1999) ein Defizit im Zusammenspiel verschiedener (z.B. dopaminergem und

glutamaterger) Hirnregionen und versteht Psychosen als Ausdruck gestörter Vernetzung (s.a. *Neurodevelopmental model*).

Forschung zu anderen potentiell involvierten Neurotransmittersystemen legt inzwischen auch eine Beteiligung des **Endocannabinoid-Systems** nahe, so sind Cannabinoid-1-Rezeptor-Agonisten (z.B. Tetrahydrocannabinol, THC) mit der Induktion von Psychosen assoziiert, indem sie den Transport von Dopamin und Glutamat steuern (van Amsterdam et al. 2015). Auch über das **Serotonin-System**, insbesondere den 5-Hydroxytryptamin-Subtyp-2A (5-HT_{2A})-Rezeptor konnten bestimmte psychotische Symptome ausgelöst werden, so z.B. durch psychodelische Drogen wie Lysergsäurediethylamid (LSD), was eine Beteiligung auch dieses Systems an der Psychoseentstehung impliziert (González-Maeso et al. 2007, Lieberman und Furst 2018).

Insgesamt lernt die Frühintervention aus der Transmitter-basierten Forschung, dass die Intervention in einem bestimmten Transmitter-System voraussichtlich nur begrenzt Effekte erzielen kann, da das pathogenetische Gesamtgefüge für Psychosen komplex und vielschichtig ist und entsprechend nur stabilisierende Effekte auf möglichst viele der bekannten Pathomechanismen erfolgsversprechend wären.

2.2.3 Nicht-Neurotransmitter-basierte Konzepte

Von den nicht Transmitter-basierten Hypothesen der Psychoseentstehung ist die **Inflammations-Hypothese** (*neuroinflammatory hypothesis*) am stärksten beforscht und entfaltet neben der weiter unten beschriebenen Membranphospholipid-Hypothese das größte integrative Potential. Das Konzept postuliert einen Einfluss entzündlicher Prozesse und immunologischer Abweichungen auf die Pathogenese von Psychosen (Dalmau und Graus 2018, Feigenson et al. 2014, Lieberman und First 2018). Untermuert wird diese Theorie durch Assoziationen von Psychosen mit systemischen Autoimmunerkrankungen mit ZNS-Manifestationen (Faust et al. 2010), potentielle Effekte anti-inflammatorischer Medikation auf Psychosen (Khandaker et al. 2015), erhöhte Zytokinkonzentrationen in Blut und Liquor psychotischer Patienten, abweichende Entzündungs- und Schmerzreaktionen (Müller 2018), genetische Befunde (Williams et al. 2022) sowie ein erhöhtes Erkrankungsrisiko für Psychosen bei Kindern pränatal an Infektionen erkrankter Mütter (Sparkman und Johnson 2008).

Zentral bedeutsam für die vorliegende Arbeit ist die **Membranphospholipid-Hypothese** schizophrener Erkrankungen (Horrobin et al. 1994), die aus der Inflammations-Hypothese hervorging und ihre Bedeutung für die Frühinterventionsforschung ihrem breiten integrativen Potential verdankt. Die Membranphospholipid-Hypothese sieht Störungen im Metabolismus der neuronalen Membranphospholipide und -fettsäuren als Kausal- oder Begleitfaktor vieler der genannten krankheitsbedingten Erscheinungen (Horrobin et al. 1994). So finden Hirnentwicklungsaspekte, neurodegenerative Abbauprozesse, Vernetzungsdefizite, Funktionsstörungen unterschiedlicher Rezeptorsysteme und veränderte Immun- und Entzündungsreaktionen ihre gemeinsame Endstrecke im Strukturmetabolismus von Membranen und dem Bereitstellungsmetabolismus von Entzündungsmediatoren. Aufgrund ihrer hervorgehobenen Bedeutung für das Verständnis der vorliegenden Studie werden die biochemischen Grundlagen dieser Hypothese und diesbezügliche Forschungsergebnisse im Frühinterventionsbereich von Psychosen nachfolgend erläutert.

2.3 Membranlipidstoffwechsel

Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist die Untersuchung der intrazellulären Phospholipase A₂ sowie der Membranfettsäureprofile bei UHR-Patienten für psychotische Störungen. Zum besseren Verständnis dieser biochemischen Parameter soll nachfolgend ein Überblick über Aufbau, Funktion und Regulation von biologischen Membranen, Phospholipiden, Fettsäuren und der Phospholipase A₂ gegeben werden.

2.3.1 Aufbau und Funktion biologischer Membranen

Die Grundstruktur von Biomembranen basiert auf dem ältesten noch gültigen molekularen Modell zellulärer Strukturen, dem Lipiddoppelschichtmodell (sog. *lipid bilayer*) (Gorter und Grendel 1925), welches auf einem Ineinandergreifen zweier Schichten asymmetrisch angeordneter, amphiphiler Lipide beruht. Dabei weisen die hydrophoben Schwänze nach innen und die hydrophilen Kopfgruppen nach außen zum wässrigen Milieu (Abb. 2), wodurch die Funktion der Trennung von Kompartimenten und Flüssigkeiten erfüllt werden kann. In beiden Membranhalschichten sind verschiedene Membranproteine eingebaut, indem sie an die polaren Kopfgruppen der Lipide gelagert oder als integrale Proteine durch die Membran gespannt sind. Sie dienen hauptsächlich dem Stofftransport, der Signaltransduktion und der Zell-Zell-Kommunikation (Barba-Bon et al. 2020, Löffler 2014, Oberleithner 2011).

Die Lipiddoppelschicht enthält folgende drei Hauptkategorien an Lipiden: Phospholipide (Phosphoglyceride), Sphingolipide und Cholesterin. Die für die vorliegende Arbeit bedeutsamen Phospholipide stellen mengenmäßig die wichtigsten Membranbestandteile dar und werden auch als „Rückgrat“ der neuronalen Membranen bezeichnet (Farooqui et al. 2004).

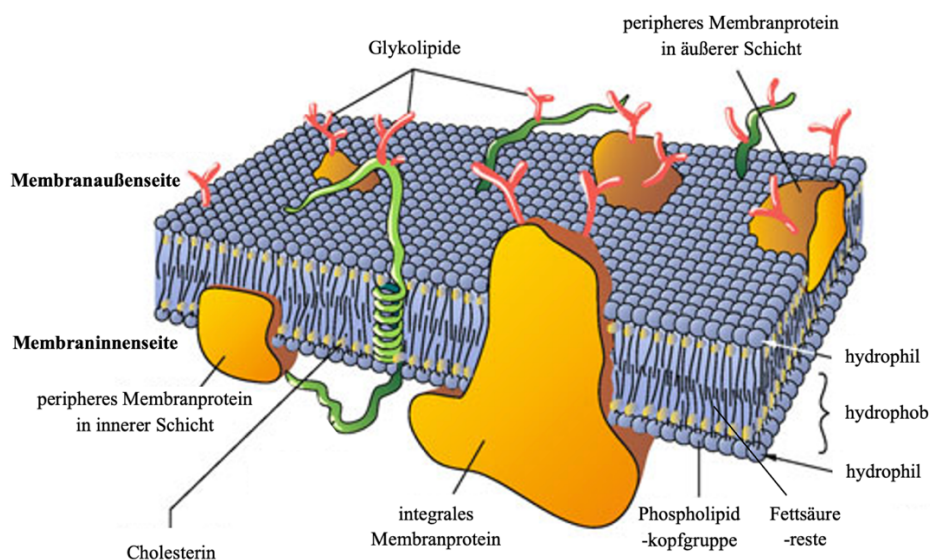


Abbildung 2: Schematischer Aufbau der Lipiddoppelschicht einer biologischen Membran. Mod. nach Oberleithner 2011.

2.3.2 Aufbau und Funktion der Phospholipide

Phospholipide sind amphiphile Verbindungen mit polaren und unpolaren Anteilen, welche sich durch ihre Eigenschaften an Grenzflächen oder im Wasser typischerweise als Doppelmembran anordnen. Das Grundgerüst der Phospholipide (Phosphoglyceride) bildet der dreiwertige Alkohol Glycerin. Dieser ist an den ersten beiden Kohlenstoffatomen (sn-1 und sn-2) bzw. deren Hydroxylgruppen mit verschiedenen langkettigen Fettsäuren (FS) verestert, welche für den apolaren bzw. hydrophoben Schwanz verantwortlich sind. Das dritte C-Atom (sn-3) der Phospholipide ist über eine Phosphodiesterbindung mit einer kurzkettigen polaren bzw. hydrophilen Verbindung (u.a. Cholin, Ethanolamin, Inositol, Serin) verknüpft, wovon sich der Name der jeweiligen Phospholipide ableitet. Die hydrophoben Kohlenwasserstoffketten der FS-Reste richten sich nach innen zueinander aus, während die hydrophilen Kopfgruppen nach außen zur wässrigen Phase zeigen, wodurch oben beschriebene Lipiddoppelschicht entsteht (Löffler 2014, van Meer et al. 2008). Die chemische Struktur der Phospholipide ist in Abb. 3 verdeutlicht.

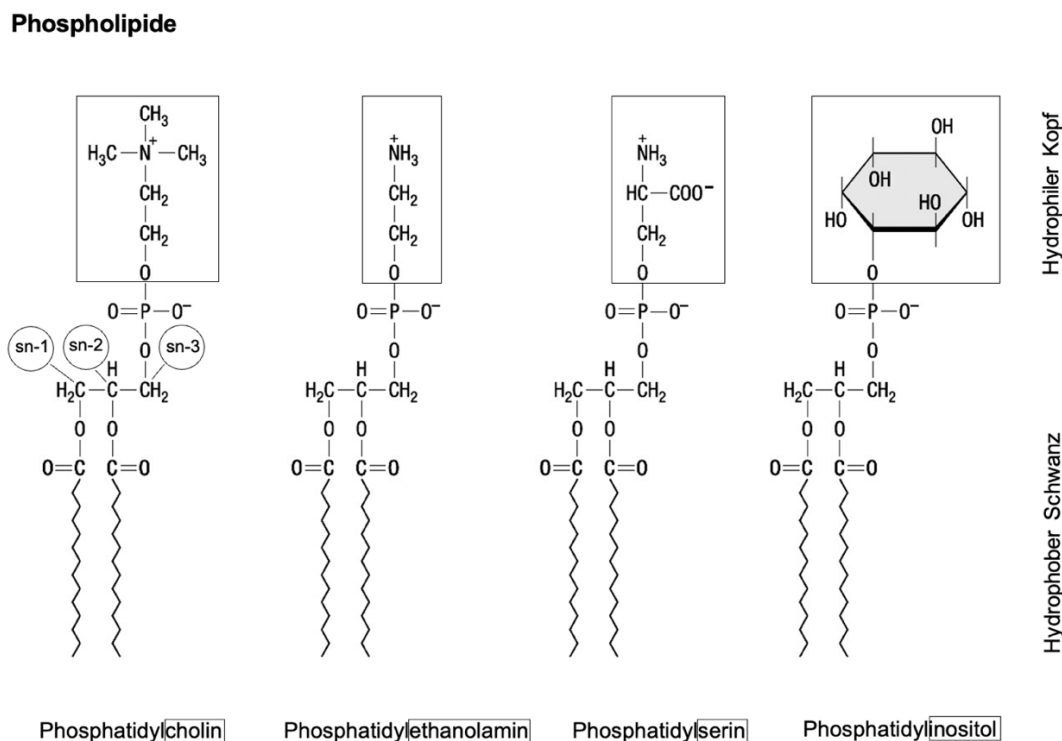


Abbildung 3: Chemische Struktur der Phospholipide.

An der sn-1-Position des Glycerins befinden sich meist gesättigte FS und an der sn-2-Position meist mehrfach ungesättigte FS. Gemeinsam bilden sie den hydrophoben Schwanz der Phospholipide. An der sn-3-Position ist über eine Phosphodiesterbindung eine hydrophile Kopfgruppe (hier schwarz umrandet) verbunden, welche den Phosphoglyceriden ihren jeweiligen Namen verleiht. Mod. nach Löffler 2014.

Die einzelnen Phospholipidfraktionen sind durch aktive Transportmechanismen, sogenannte Flippasen, zwischen Innen- und Außenseite der Biomembran asymmetrisch angeordnet.

In der Außenseite der neuronalen Doppelmembran finden sich hohe Anteile an Sphingomyelin und Phosphatidylcholin (PC) mit größtenteils gesättigten FS, welche keine Doppelbindungen enthalten (s.u.). In der für diese Arbeit relevanten zytosolischen (inneren) Seite der Membranen im ZNS lassen sich vorwiegend Phosphatidylethanolamin (PE), welches den größten Anteil an mehrfach ungesättigten (d.h. zwei oder mehr Doppelbindungen, s.u.) FS aufweist, sowie in geringeren Anteilen Phosphatidylinositol (PI) und Phosphatidylserin (PS) nachweisen (Löffler 2014, Peterson und Cummings 2006). Wesentliche Funktionen der Phospholipide sind die strukturgebende Bedeutung im Membranaufbau, inter- und intrazelluläre Kommunikationsvorgänge bzw. Signaltransduktionen durch gekoppelte Second-Messenger-Systeme, Stoffwechselwege, diverse Transmittersysteme und membrangebundene Rezeptorproteine sowie die Beeinflussung der Funktionalität und Fluidität von Membranen. Die oben genannten asymmetrischen Lipidzusammensetzungen und damit die Variabilität der gebundenen Fettsäuren bzw. der geladenen Reste der verschiedenen Phosphoglyceride tragen wesentlich zu all jenen Funktionen bei. Insbesondere das Maß der Membranfluidität wird bedeutend durch die Art der veresterten FS (Anzahl an Kohlenstoffatomen und Doppelbindungen) an der sn-1- und sn-2-Position geprägt (Berger et al. 2002, Farooqui et al. 2000, Fenton et al. 2000, Löffler 2014, van Meer et al. 2008). Die vorliegende Arbeit hat ihren Fokus auf der sn-2-Position, da hier vorwiegend die nachfolgend erläuterten und in der Studie als Substitut eingesetzten mehrfach ungesättigten FS (*polyunsaturated fatty acids*, PUFA; s.u.) gebunden sind, welche die Membranfluidität erhöhen (Farooqui et al. 2004, Mathews 2000), aufgrund der Doppelbindung besonders anfällig für oxidative Schäden sind und deren Abspaltung dann durch die Phospholipase A₂ (PLA₂) realisiert wird (Six und Dennis 2000). In Abwesenheit von mehrfach ungesättigten FS kann die sn-2-Position auch mit „minderwertigeren“ gesättigten FS verestert werden, wodurch es zum Verlust zahlreicher Funktionen der Phospholipide bzw. der FS selbst und entsprechender Sekundäreffekte auf z.B. Rezeptorproteine kommen kann (Farooqui et al. 2000, Horrobin 1998).

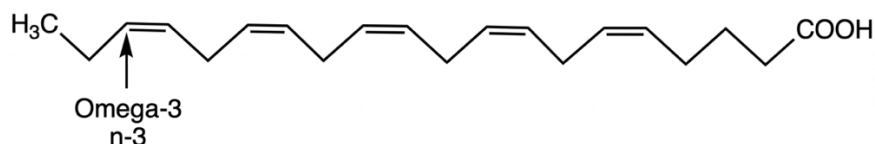
2.3.3 Biochemie der Fettsäuren

Fettsäuren (FS) bilden im menschlichen Körper den Grundbaustein der Zellmembranen, gewährleisten die Aufnahme der fettlöslichen Vitamine A, D, K und E, dienen als Energiespeicher in Fettzellen sowie als Ausgangssubstanz für die Synthese verschiedener Mediatoren (Prostaglandine, Leukotriene und Thromboxane). Die Struktur der einzelnen FS bestimmt ihre biologische Funktion. Für die Psychosoforschung sind FS im Zusammenhang mit dem antioxidativen Stoffwechsel (siehe Vitamin C, E und Neurodegeneration), mit dem

Stoffwechsel von Entzündungsmediatoren (siehe Inflammations-Hypothese der Psychosen) und dem Funktionsniveau diverser Rezeptoren (Dopamin, Glutamat, GABA, Serotonin) von Interesse. Rezeptoreigenschaften hängen vom Faltungsgrad, der Quartärstruktur, der Rezeptorproteine ab, welcher wiederum durch die physikochemischen Eigenschaften (z.B. Fluidität) der Membrenumgebung beeinflusst wird. Diesen Link zwischen Membraneigenschaften und Fettsäureprofil greift die vorliegende Arbeit auf. FS bestehen aus einer Kohlenwasserstoffkette variabler Länge mit einer Carboxylgruppe (-COOH) an einem und einer Methylgruppe (-CH₃) am anderen Ende. Strukturell variieren FS in vier Punkten: 1. dem Vorhandensein und der Anzahl von Doppelbindungen, 2. der Anzahl an C-Atomen und damit der Länge der Kohlenstoffkette, 3. der Lokalisation der Doppelbindungen und 4. der Orientierung der Doppelbindungen (Calder 2015, Kalish et al. 2012, Löffler 2014).

Die Einteilung der FS erfolgt in gesättigt (*saturated fatty acids*, SFA; keine Doppelbindung), einfach gesättigt (*monounsaturated fatty acids*, MUFA; eine Doppelbindung) und mehrfach ungesättigt (*polyunsaturated fatty acids*, PUFA; mehr als eine Doppelbindung). Das Vorhandensein von Doppelbindungen ruft „Knicke“ in den FS hervor, sodass die geordnete und starre Struktur, wie sie üblicherweise bei gesättigten FS auftritt, verhindert wird. Es entsteht ein fluide-ungeordneter Zustand, was den Schmelzpunkt beträchtlich herabsetzt und die Membran verflüssigt (Fluidität, s.o.). Eine weitere, auch in dieser Arbeit genutzte, Klassifikation von ungesättigten FS basiert auf dem Abstand der ersten Doppelbindung vom Methylende ausgehen, was in der Nomenklatur mit „n“ oder „ω“, synonym für „Omega“ gekennzeichnet wird (Kalish et al. 2012, Löffler 2014, Ratnayake und Galli 2009). In der Literatur wird zumeist eine verkürzte Schreibweise der FS verwendet, welche so auch in der vorliegenden Arbeit Anwendung findet (siehe beispielhaft in Abb. 4 für Eicosapentaensäure (EPA) und Docosahexaensäure (DHA), letztere hauptsächlich im Substitut enthalten).

Eicosapentaensäure (EPA) 20:5n-3



Docosahexaensäure (DHA) 22:6n-3

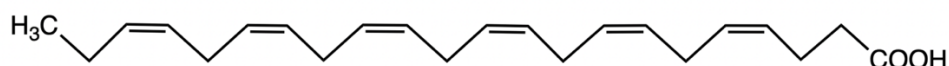


Abbildung 4: Chemische Struktur und Nomenklatur der Fettsäuren am Beispiel der EPA und DHA.

Der Terminus 20:5n-3 bedeutet, dass die Eicosapentaensäure (EPA) 20 Kohlenstoffatome (C-Atome) mit fünf Doppelbindungen besitzt, wovon sich die erste vom Methylende (-CH₃) aus gezählt am dritten C-Atom befindet.

2.3.4 Aufbau, Metabolisierung und Funktion mehrfach ungesättigter Fettsäuren

Mehrfach ungesättigte Fettsäuren (*polyunsaturated fatty acids*, PUFA) werden unterteilt in Omega-3 (n-3)-, Omega-6 (n-6)- und Omega-9 (n-9)-Fettsäuren (siehe Abb.5), je nach Abstand der ersten Doppelbindung vom Methylende aus (s.o.).

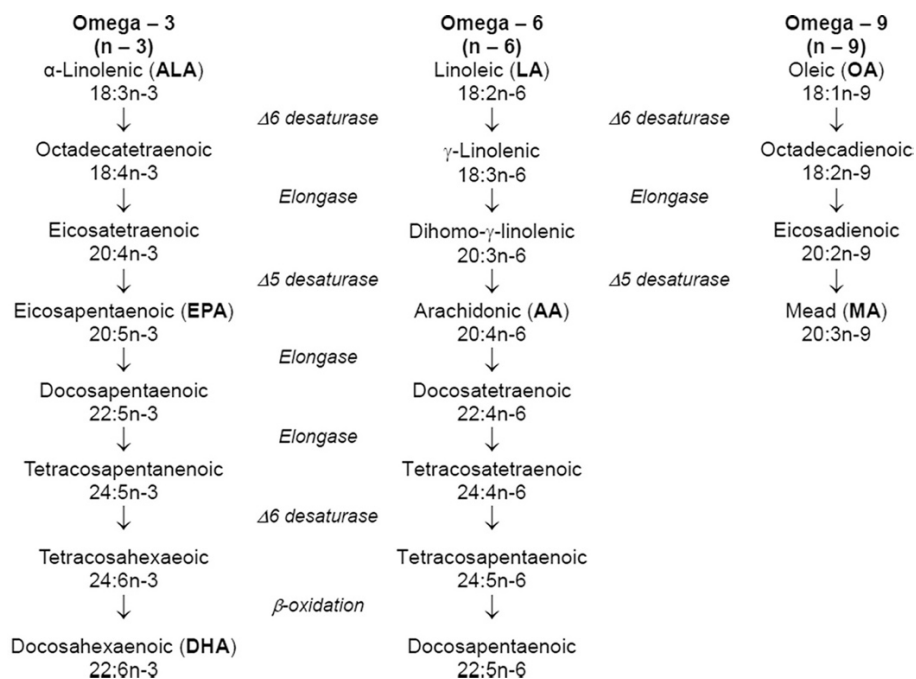


Abbildung 5: Die Hauptfamilien der mehrfach ungesättigten Fettsäuren (PUFA) und deren Metabolisierung, nach Kalish et al. 2012.

Aufgrund fehlender Enzymausstattung ist der menschliche Organismus nicht in der Lage, Doppelbindungen in der Omega-3- und Omega-6-Position einzufügen und die PUFA dieser beiden „FS-Familien“ de novo zu synthetisieren. Die Ausgangssubstanzen dieser Familien (ALA und LA) sowie einzelne Vertreter mit gesteigertem Bedarf (EPA, DHA und AA) werden deshalb auch als essentielle Fettsäuren (*essential fatty acids*, EFA) bezeichnet. Sie müssen dem Körper mit der Nahrung zugeführt werden (Innis 1993, Löffler 2014), woraus sich im Falle eines Mangels vielfältige Folgeprobleme ergeben können (s.a. Hirnentwicklung, antioxidative Abwehr und gestörte Neuroprotektion, Entzündungsregulation, Rezeptorfunktionsstörungen). Die Vorläuferfettsäure der Omega-3-Familie ist die Alpha-Linolensäure (*alpha-linolenic acid*, ALA, 18:3n-3), welche überwiegend in Nüssen, Leinöl und Rapsöl vorkommt. Linolensäure (*linoleic acid*, LA, 18:2n-6) als Ausgangssubstanz der Omega-6-Familie findet sich mit hohem Gehalt in pflanzlichen Ölen wie z.B. Sonnenblumenöl und Rapsöl, sowie in einigen Nüssen. Omega-9-FS können vom menschlichen Körper selbst hergestellt werden, wobei Ölsäure (*oleic acid*, OA, 18:1n-9) den Vorläufer darstellt, welche zusätzlich durch den Verzehr von z.B. Olivenöl, Rapsöl und einigen tierischen Fetten aufgenommen werden kann (Calder 2015,

Kalish et al. 2012). Über mehrere enzymatische Schritte können aus diesen Vorläuferfettsäuren alle weiteren Fettsäuren synthetisiert werden, die der Organismus dringend benötigt. Mittels Desaturasen können Doppelbindungen eingefügt, durch Elongasen die Kohlenstoffkette um ein C₂-Molekül erweitert werden. So wird beispielsweise die essentielle ALA jeweils über Zwischenschritte in die Eicosapentaensäure (*eisicapentaenoic acid*, EPA, 20:5n-3) und die Docosahexaensäure (*docosahexaenoic acid*, DHA, 22:6n-3) metabolisiert, welche enzymatisch in vorwiegend entzündungshemmende Eicosanoide umwandelbar sind (Calder 2017, Löffler 2014). Der Gegenspieler Arachidonsäure (*arachidonic acid*, AA, 20:4n-6) ist Ausgangssubstanz für die Biosynthese einiger proinflammatorischer Eicosanoide (Innes und Calder 2018) und wird über mehrere Schritte aus der LA synthetisiert (siehe Abb. 5). EPA, DHA und AA sind daher für die Betrachtungen dieser Arbeit von hervorgehobener Bedeutung. Omega-3- und Omega-6-FS konkurrieren bei ihrer Metabolisierung um dieselben Enzyme, insbesondere die Delta-6-Desaturase. Diese weist eine höhere Affinität zu den Omega-3-FS auf, weshalb diese bevorzugt und nur bei einem Mangel verstärkt Omega-6-FS verstoffwechselt werden (Nakamura und Nara 2004). Diese Konkurrenz begründet unter anderem, warum der Bedarf an langkettigen Omega-3-FS wie EPA und DHA nicht durch die alleinige Zufuhr der Ausgangsfettsäure (ALA) gedeckt wird (Dyall et al. 2022, Kalish et al. 2012), sondern die direkte Zufuhr mit der Nahrung, z.B. durch den Verzehr von fettigem Seefisch (z.B. Kabeljau, Lachs und Thunfisch), *essentiell* ist (Calder 2017, Shahidi und Ambigaipalan 2018). Kommt es zu einem Mangel an PUFA mit Erschöpfen der Speicher der inneren Membranschicht, werden stattdessen die physiologischerweise membranabdichtenden gesättigten FS (SFA) der äußeren Schicht an Phospholipide der inneren Schicht gebunden (Farooqui et al. 2004). Die Durchlässigkeit der äußeren Schicht für Kalzium ist folglich erhöht, was zur Aktivierung der *in*PLA₂ (s.u.) führt (Khan und Iliès 2023). Hier setzt die in der Studie durchgeführte Substitution mit DHA und EPA an, die ein Membran-protectives Omega-3-Übermaß im FS-Stoffwechsel erzeugen möchte.

Zusammenfassend nehmen PUFA eine kardinale Funktion bei neuronalen Prozessen wie der Neurotransmission, synaptischer Plastizität, Hirnentwicklung und Neuroprotektion ein (Agostoni et al. 2017, Bazan 2005, Bazan et al. 1997, Farooqui et al. 2004, Reddy und Yao 1996, Sun et al. 2005). Gehirnstruktur und -funktion hängen von einer konstanten und ausreichenden Versorgung mit EPA und DHA über das Blut ab, wobei die in der Arbeit verwendeten Blutspiegel von EPA und DHA wiederum die Nahrungsaufnahme widerspiegeln (Sun et al. 2018, von Schacky 2021) und zusammen mit der PLA₂-Aktivität (siehe nachfolgend) die im Rahmen der indizierten Prävention (Substitution) veränderte Stoffwechselsituation abbilden können.

2.3.5 Funktion und Klassifikation von Phospholipase A₂-Enzymen

Hauptgegenstand der vorliegenden Arbeit ist die Untersuchung der Aktivität der Phospholipase A₂ (PLA₂), welche die hydrolytische Entfernung von meist oxidativ geschädigten ungesättigten Fettsäuren von der sn-2-Position des Glycerin-Grundgerüsts von Membranphospholipiden katalysiert. Als Produkte entstehen meist ungesättigte FS, Radikale (*reactive oxygen species*) und ein Lysophospholipid (siehe hierzu Abb. 6) (Farooqui et al. 2004, Khan und Ilies 2023, Löffler 2014, Murakami et al. 2020).

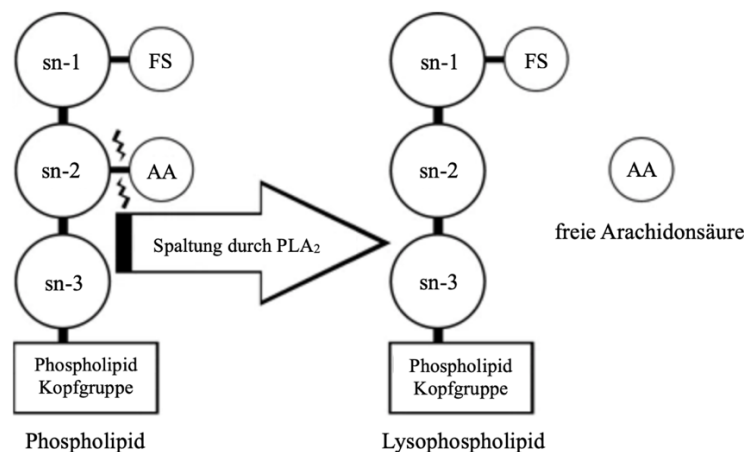


Abbildung 6: Hydrolytische Spaltung einer Esterbindung an der sn-2-Position eines Phospholipids durch die PLA₂. Spaltprodukte sind eine freie Fettsäure (z.B. AA) und ein Lysophospholipid. Mod. nach Law et al. 2006.

Die Gruppe der Phospholipase A₂-Enzyme bildet eine sich ständig erweiternde „*superfamily*“. Eine erste schlüssige Klassifizierung in verschiedene PLA₂-Subgruppen mit jeweils ähnlichen funktionellen Eigenschaften und Strukturen wurde von Dennis et al. vorgenommen (Dennis 1994). Nach aktuellem Wissensstand sind 16 solcher Subgruppen (I bis XVI) definiert, wobei jede wiederum verschiedene Isoenzyme beinhaltet (mit einem Buchstaben als Namenszusatz) (Khan und Ilies 2023). Die Abkürzung „PLA₂G4A“ bedeutet bspw. „Phospholipase A₂ Gruppe IV, Isoform A“. Laut dieser molekulargenetischen Klassifikation kodiert das Säugetiergenom nach heutigem Kenntnisstand mehr als 50 verschiedene PLA₂-Isoenzyme (Murakami 2023). Für die hier vorliegende klinisch orientierte Forschung ist die Einteilung der PLA₂ nach zwei dyadischen Klassifikationen weiterhin beliebt und üblich. Dabei wird nach Wirkort (zytosolisch vs. sekretorisch) sowie der Abhängigkeit der PLA₂-Aktivität von der Verfügbarkeit von Kalzium (kalziumabhängig vs. kalziumunabhängig) unterschieden, sodass sich aus der Merkmalskombination folgende drei Haupttypen ergeben (Burke und Dennis 2009, Khan und Ilies 2023, Murakami 2019, Murakami 2023, Peng et al. 2021):

1. Sekretorische Phospholipase A₂ (*secretory phospholipase A₂*, sPLA₂): wird in den zytosolischen Granula gespeichert und auf Reize hin nach extrazellulär abgegeben;

- benötigt Kalzium (Ca^{2+}) im millimolaren Bereich; umfasst nach molekulargenetischer Klassifikation die Gruppen I, II, III, V, IX, X, XI, XII sowie XIV; ist durch ein niedriges Molekulargewicht (ca. 14kDa) charakterisiert (Murakami et al. 2020).
- Zytosolische Phospholipase A_2 (*cytosolic phospholipase A_2 , cPLA $_2$*): befindet sich im Zytosol; ist sensibel gegenüber Ca^{2+} im mikromolaren Bereich; umfasst nach molekulargenetischer Klassifikation Gruppe IV; ist durch ein hohes Molekulargewicht (ca. 85kDa) gekennzeichnet (Farooqui et al. 2004, Murakami 2023).
 - Kalziumunabhängige Phospholipase A_2 (*independent phospholipase A_2 , iPLA $_2$*): wird wie die cPLA $_2$ zu den intrazellulären Enzymen gezählt; kommt im Zytosol sowie in Membranteilen vor (Akiba und Sato 2004); ist völlig unabhängig von Ca^{2+} ; beinhaltet nach molekulargenetischer Klassifikation Gruppe VI; ist ebenfalls durch ein hohes Molekulargewicht (ca. 85kDa) gekennzeichnet (Khan und Iliés 2023).

Die in der vorliegenden Arbeit untersuchte Target-PLA $_2$ umfasst vorwiegend Aktivitäten der cPLA $_2$ und iPLA $_2$ Subgruppe, also verschiedene intrazellulär verortete, weitgehend kalziumunabhängige Isoenzym-Aktivitäten (s.a. Methoden S. 41). Sie wird daher im Weiteren der Einfachheit halber als intrazelluläre PLA $_2$ (inPLA $_2$) bezeichnet.

2.3.6 Regulation der PLA $_2$

Alle Vorbefunde bezüglich der PLA $_2$ bei Psychosen gehen auf die intrazelluläre PLA $_2$ (s.o.) zurück, welche an der Membraninnenschicht wirkt, sobald sie aktiviert ist (Balsinde et al. 1999, Sun et al. 2004). In Abb. 7 ist die Regulation der inPLA $_2$ und der aktuelle Kenntnisstand zu Zusammenhängen mit der Membranfettsäurezusammensetzung zusammengefasst.

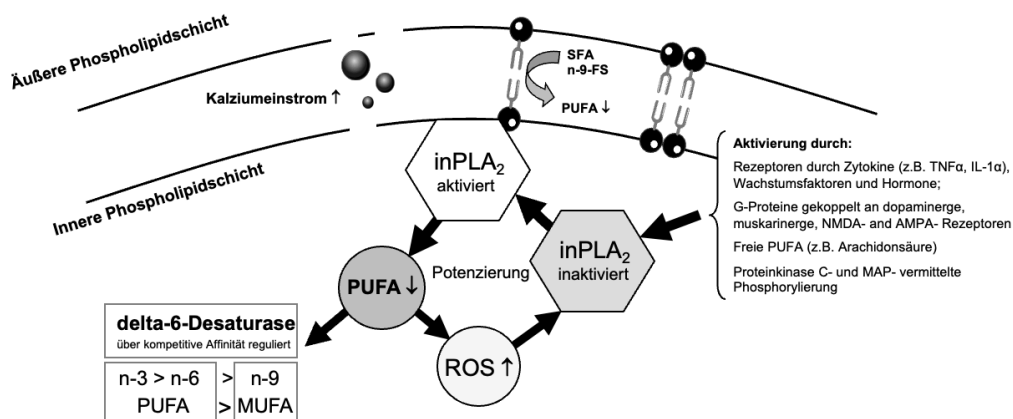


Abbildung 7: Veranschaulichung der Zusammenhänge zwischen Veränderungen der Membranfettsäurezusammensetzung und der inPLA $_2$ -Aktivität unter dem Einfluss einer erhöhten Membranphospholipid-Peroxidation. Mod. nach Smesny et al. 2014.

SFA = saturated fatty acids (ungesättigte Fettsäuren), PUFA = polyunsaturated fatty acids (mehrfach ungesättigte Fettsäuren), MUFA = monounsaturated fatty acids (einfach ungesättigte Fettsäuren), ROS = reactive oxygen species (reaktive Sauerstoffspezies).

Einige der bekannten Aktivierungswege der inPLA_2 sind folgende:

1. Rezeptor-vermittelt durch Zytokine (z.B. $\text{TNF}\alpha$, $\text{IL-1}\alpha$) (Bickford et al. 2012, Xu et al. 2003), Wachstumsfaktoren (Campbell 1997) und Hormone (Exton 1994);
2. G-Protein-gekoppelt (Guanosintriphosphat-bindende Proteine) im Zusammenhang mit dopaminergen, muskarinergen, NMDA- und AMPA-Rezeptoren (Burch 1989, Farooqui et al. 1997, Sun et al. 2005);
3. Konzentrationsabhängig über die freie PUFA-Verfügbarkeit (Zhao et al. 2012);
4. Über Proteinkinase C und MAP-Kinase (*mitogen-activated protein*)-vermittelte Phosphorylierung des Enzyms (Lin et al. 1993, Sugita et al. 2010, Sun et al. 2005);
5. Über die Interaktion mit extrazellulär sekretorischer Kalzium-abhängiger PLA_2 , z.B. im Falle einer Membranschädigung; inPLA_2 -Aktivität wird durch diese Interaktion erhöht (Balsinde et al. 1998, Kurrasch-Orbaugh et al. 2003, Kuwata et al. 2000).

Die Aktivierung der inPLA_2 beruht auf einem komplexen Regulationssystem, welches sehr empfindlich auf Kalzium reagiert (Balsinde et al. 1999, Law et al. 2006). Meist nach Änderung der Kalziumkonzentration wird die inPLA_2 (durch o.g. Aktivierungswege) zur Innenseite der Phospholipidmembran transloziert, wo sie durch Kinasen phosphoryliert und damit vollständig aktiviert wird (Lin et al. 1993). Hernach kann die inPLA_2 an der Membraninnenseite oxidativ geschädigte PUFA neutralisieren, wobei die sn-2-Position gerade bei Membrandefekten leichter für die inPLA_2 zugänglich ist (Khan und Ilies 2023, Farooqui et al. 2004).

2.3.7 Membranmetabolismus bei (schizophrenen) Psychosen und im Risikostadium

In vielfältigen Studien konnte bei schizophrenen Patienten ein *signifikanter Mangel an PUFA* in verschiedenen Geweben (in post-mortem Hirngewebe, Erythrozyten, Serum und Leukozyten) nachgewiesen werden (Fenton et al. 2000, Hoen et al. 2013, Horrobin et al. 1991, McNamara et al. 2007, Peet et al. 1995, Reddy et al. 2004, Sethom et al. 2010, Taha et al. 2013, van der Kemp et al. 2012, Yao et al. 2000). Auch bei UHR-Patienten wurden PUFA-Defizite in Erythrozytenmembranen gefunden (Alqarni et al. 2020, Rice et al. 2015). Mehrere ^{31}P -Magnetresonanz-Spektroskopie (^{31}P -MRS) - Studien zeigten außerdem einen *beschleunigten Umsatz von Phospholipidmembranen* (erhöhte Phospholipid-Abbauprodukt- und erniedrigte Phospholipid-Vorstufen-Konzentrationen) in verschiedenen Regionen des Gehirns (u.a. im Frontallappen) bei schizophren Ersterkrankten (Haszto et al. 2020, Keshavan et al. 2000, Stanley et al. 2000, Volz et al. 1998, Wobrock et al. 2005), sowie Patienten im UHR-Status für Psychosen (Keshavan et al. 2003, Klemm et al. 2001, Rzanny et al. 2003). Bei schizophrenen Patienten wurden ebenfalls *erhöhte PLA_2 -Aktivitäten* im Plasma bzw. Serum (Gattaz et al. 1987, Gattaz et al. 1990, Lasch et al. 2003, Smesny et al. 2005, Tavares Jr et al.

2003, Xu et al. 2019), in Thrombozyten (Gattaz et al. 1995, Ross et al. 1997) sowie in post-mortem Hirngewebe (Ross et al. 1999) gefunden. Diese Befunde sind nicht komplett homogen, im Großteil der Fälle wurden allerdings erhöhte PLA₂-Aktivitäten bei Schizophrenen im Vergleich zu gesunden Kontrollen nachgewiesen. Tab. 3 gibt einen Überblick über bisher publizierte Studien.

Tabelle 3: Übersicht über klinische Studien zur PLA₂-Aktivität bei schizophren Erkrankten.

Studie	Stichprobe (Schiz. /Kontr.)	Methode	PLA ₂ -Form	PLA ₂ - Aktivität (Schiz. vs. Kontr.)
(Gattaz et al. 1987)	20 / 21	Fluorometrisch / Serum	Ca ²⁺ unabh. PLA ₂	↑
(Gattaz et al. 1990)	14 / 20	Fluorometrisch / Plasma	Ca ²⁺ unabh. PLA ₂	↑
(Noponen et al. 1993)	39 / 26	Radiometrisch / Serum	Ca ²⁺ abh. PLA ₂	↑
(Albers et al. 1993)	10 / 10	Radiometrisch / Serum	Ca ²⁺ abh. PLA ₂	n.s.
(Gattaz et al. 1995)	31 / 31	Fluorometrisch / Thrombozyten	Ca ²⁺ abh. PLA ₂	↑
(Katila et al. 1997)	34 / 62	Fluorometrisch / Plasma	Ca ²⁺ abh. PLA ₂	n.s.
(Ross et al. 1997)	24 / 33	Fluorometrisch / Serum	Ca ²⁺ unabh. PLA ₂	↑
		Radiometrisch / Serum	Ca ²⁺ abh. PLA ₂	↓
(Ross et al. 1999)	10 / 12	Fluorometrisch / Hirngewebe (post-mortem)	Ca ²⁺ unabh. PLA ₂	↑
			Ca ²⁺ abh. PLA ₂	↓
(Hudson et al. 1999)	23 / 30	Radiometrisch / Serum	Ca ²⁺ abh. PLA ₂	n.s.
(Lasch et al. 2003)	26 / 26	Fluorometrisch / Serum	Ca ²⁺ unabh. PLA ₂	↑
(Tavares Jr et al. 2003)	38 / 28	Fluorometrisch / Serum	Ca ²⁺ unabh. PLA ₂	↑
(Macdonald et al. 2004)	27 / 27	Elisa / Erythrozyten	cPLA ₂ (PLA ₂ G4A)	↑
(Smesny et al. 2005)	30 (FEP) / 30	Fluorometrisch / Serum	Ca ²⁺ unabh. PLA ₂	↑
	23 (MEP) / 23			n.s.
(Barbosa et al. 2007)	75 / 68	Radiometrisch / Thrombozyten	cPLA ₂	↑
(Smesny et al. 2010)	48 / 22	Fluorometrisch / Serum	inPLA ₂	↑
(Šakić et al. 2016)	65 / 70	ELISA / Serum	iPLA ₂	↑
(Xu et al. 2019)	53 / 19	ELISA / Plasma	iPLA ₂	↑
			cPLA ₂	n.s.

Abkürzungen: Schiz. = Schizophrenie; Kontr. = gesunde Kontrollen; FEP = first episode psychosis; MEP = multiepisode psychosis; Ca²⁺ abh. = kalziumabhängig; Ca²⁺ unabh. = kalziumunabhängig; iPLA₂ = kalziumunabhängige PLA₂; cPLA₂ = zytosolische PLA₂; inPLA₂ = intrazelluläre PLA₂; ↑ = signifikant erhöht; ↓ = signifikant erniedrigt; n.s. = kein signifikanter Unterschied; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay

Methodisch kombinierte Untersuchungen zeigten *Assoziationen der PLA₂-Aktivität mit dem Schweregrad der Symptomatik und dem Einschränkungsgang des Funktionsniveaus* (Ross et al. 1997, Smesny et al. 2011) sowie *zerebralen Strukturabweichungen* (Farooqui et al. 2004, Smesny et al. 2010) bei schizophrenen Psychosen.

Auch in *UHR-Populationen* wurden erhöhte PLA₂-Enzymaktivitäten gezeigt, allerdings gibt es bislang nur einen Vorbefund (siehe Tab. 4). Eine brasilianische Studie aus Sao Paulo City untersuchte die PLA₂-Aktivität in Thrombozyten bei 86 UHR-Patienten und 65 gesunden Kontrollen. Sowohl die cPLA₂- als auch die iPLA₂ -Aktivität war in der UHR-Population signifikant erhöht (Talib et al. 2021).

Tabelle 4: Übersicht über klinische Studie zur PLA₂-Aktivität bei einer UHR-Population.

Studie	Stichprobe (UHR / Kontr.)	Methode	PLA ₂ -Form	PLA ₂ -Aktivität (UHR vs. Kontr.)
(Talib et al. 2021)	85 / 65	Radioenzymatisch / Thrombozyten	cPLA ₂ iPLA ₂ sPLA ₂	↑ ↑ n.s.

Abkürzungen: UHR= *ultra-high risk-Personen*; Kontr. = *gesunde Kontrollen*; Ca²⁺ *abh.* = *kalziumabhängig*; Ca²⁺ *unabh.* = *kalziumunabhängig*; ↑ = *signifikant erhöht*; ↓ = *signifikant erniedrigt*; n.s. = *kein signifikanter Unterschied*; ELISA = *enzyme-linked immunosorbent assay*

Assoziationen zwischen der PLA₂-Aktivität und der strukturellen Organisiertheit weißer Hirnsubstanz bei Adoleszenten deuten außerdem auf eine Beteiligung von PUFA und PLA₂ an myelinbedingten Entwicklungsstörungen hin (McNamara et al. 2017).

2.3.8 PLA₂, oxidativer Stress und Psychosen

Die PLA₂ und ihre Stoffwechselwege tragen einerseits selbst zur Produktion von Radikalen (*reactive oxygen species*, ROS) bei (Chuang et al. 2015), andererseits nimmt das Enzym eine antioxidative Rolle ein, indem es hauptsächlich Phospholipide mit oxidativ geschädigten Lipiden abbaut und somit einen Schutz gegen oxidativen Stress bietet (Murakami et al. 2017). In der Erforschung der Ursachen einer erhöhten PLA₂ bei Psychosen und ihren Risikostadien werden ROS als Ausdruck von Membranschädigung durch Lipidperoxidation gerade im Beginn einer Psychose mehr und mehr als ursächlich angesehen (Farooqui et al. 2004, Law et al. 2006, Ross 2000, Yao et al. 2001).

2.3.9 Supplementation von Omega-3-Fettsäuren bei (schizophrenen) Psychosen

Ausgehend von der Membranphospholipid-Hypothese wurden initial bereits *schizophren Erkrankte* zusätzlich zur antipsychotischen Medikation mit Omega-3-Fettsäuren behandelt. Diese add-on Gabe zeigte „durchaus günstige Effekte“ auf die Symptomatik schizophrener Erkrankter (Gao et al. 2022), wobei die Wirksamkeit je nach Symptomausprägung und Krankheitsphase variiert und daher nicht eindeutig belegt werden konnte (Hsu und Ouyang 2021). Omega-3-FS-Substitution bei schizophrenen Ersterkrankten führte hauptsächlich zu Verbesserungen der Negativsymptomatik, erhöhter antioxidativer Kapazität und verringertem oxidativen Stress (Berger et al. 2007, Pawełczyk et al. 2017, Wood et al. 2010). Ergebnisse einer Omega-3-FS-Substitution bei chronisch Schizophrenen sind sehr inhomogen, wobei nur teilweise eine Verbesserung der allgemeinen Symptomschwere nachzuweisen war (Arvindakshan et al. 2003, Emsley et al. 2002, Jamilian et al. 2014, Peet 2002, Peet et al. 2001, Qiao et al. 2018, Sivrioglu et al. 2007).

Neben diesen Wirkungen von Omega-3-FS bei psychotischen Störungen und den allgemein bekannten gesundheitsfördernden Effekten dieser essentiellen Nährstoffe (insb. auf das kardiovaskuläre Risiko) (Connor 2000, Elagizi et al. 2021), zeigten sich außerdem einige positive Wirkungen von PUFA hinsichtlich anderer psychiatrischer Erkrankungen und gesunder Personen (Agostoni et al. 2017, Araya-Quintanilla et al. 2020, Chang et al. 2018, Martí Del Moral und Fortique 2019, Su et al. 2018). So verbesserte eine Nahrungsergänzung mit DHA (wichtigste Omega-3-FS der grauen Substanz des ZNS) das Gedächtnis sowie kognitive Funktionen bei gesunden älteren Probanden (Dullemeijer et al. 2007, Witte et al. 2014, Yurko-Mauro et al. 2010). Bei einer fMRT-Studie zeigten McNamara et al., dass eine Substitution mit DHA im Vergleich zu Placebo bei gesunden Jungen (im Alter von 8-10 Jahren) mit einer stärkeren Veränderung der funktionellen Aktivität in kortikalen Aufmerksamkeitsnetzwerken verbunden war (McNamara et al. 2010b). Omega-3-FS sind damit positiv an der Regulation kortikaler Stoffwechselfunktionen und der kognitiven Entwicklung beteiligt (McNamara et al. 2010b). Auch Chhetry und Kollegen berichteten über einen Anstieg der PUFA-Werte der weißen Substanz im Gehirn, sowie eine Linderung der Symptomatik bei depressiven Patienten durch eine 6-wöchige Omega-3-FS-Supplementation (Chhetry et al. 2016).

2.4 Indizierte Prävention mit Omega-3-Fettsäuren in UHR-Populationen

Die in dieser Studie durchgeführte indizierte Prävention mit Omega-3-FS bei UHR-Patienten wurde bisher in drei Placebo-kontrollierten Studien untersucht.

Bei einer ersten kontrollierten und verblindeten *Pilotstudie der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie in Wien*, Österreich, untersuchte Prof. G. P. Amminger, ob die zwölfwöchige Supplementation mit Omega-3-FS die Transition in eine akute Psychose bei 81 UHR-Patienten für psychotische Störungen (im Alter von 13-25 Jahren) verhindern könnte. Dabei zeigte sich eine signifikante Reduktion der Transitionsrate in der Omega-3-FS-Gruppe. Zum Studienende nach zwölf Monaten hatten nur 4,9% (2/41) der mit Omega-3-FS Behandelten im Vergleich zu 27,5% (11/40) der mit Placebo Behandelten eine Transition in die akute Psychose entwickelt (Amminger et al. 2010). Die Nahrungsergänzung mit Omega-3-FS verminderte im Vergleich zu Placebo außerdem signifikant die Schwere der Psychopathologie hinsichtlich der Positiv-, Negativ- und Allgemeinsymptome und verbesserte das Funktionsniveau (Amminger et al. 2010). Auch die 7-Jahres-Katamnese bestätigte die Verbesserung der Psychopathologie und die niedrigere Transitionsrate in der Omega-3-FS-Gruppe (Amminger et al. 2015). Weiterhin ging eine Erhöhung des Omega-3/Omega-6-Verhältnisses (relativer Anstieg der Omega-3-FS im Verhältnis zu den Omega-6-FS in der Omega-3-FS-Gruppe) mit einer Verbesserung der globalen Funktionsfähigkeit einher (Amminger et al. 2010).

Im unmittelbaren Vorgriff auf die in dieser Studie durchgeführten Analysen zeigte sich unter Omega-3-FS-Supplementation eine signifikante Reduktion der inPLA₂-Aktivität im Vergleich zu Placebo (Smesny et al. 2014). Außerdem zeigten sich verschiedene Korrelationen zwischen der inPLA₂-Aktivität und den unter Substitution veränderten PUFA-Levels (Smesny et al. 2014).

Die vorliegende Promotionsarbeit ist Teil der sich anschließenden *Replikationsstudie*, welche multizentrisch unter dem Akronym *NEURAPRO* (North America, EUROpe, Australia PROdrome Study) im randomisierten, kontrollierten Design durchgeführt wurde. Im Rahmen dieser Studie wurde eine 6-monatige Omega-3-FS-Supplementation bei 304 UHR-Patienten (im Alter von 13-40 Jahren) mit einer Placebo-Bedingung verglichen (McGorry et al. 2017) (s.a. Methodikteil der vorliegenden Arbeit für detaillierte Informationen S. 37). Die bisher publizierten Ergebnisse, exklusive der in dieser Arbeit erbrachten Ergebnisse zur inPLA₂ und deren Zusammenhängen zu Fettsäurelevels (siehe Ergebnisteil ab S. 48), sollen im Folgenden kurz zusammengefasst werden:

Bezüglich des primären Endpunktes, der Transitionsrate, wurde die Replikation des Wiener Ergebnisses in der NEURAPRO-Studie verfehlt (McGorry et al. 2017). 11,5% der Omega-3-

FS-Gruppe (17/153) und 11,2% der Placebo-Gruppe (15/151) hatten nach zwölf Monaten eine Transition erlebt, wobei sich beide Gruppen nicht signifikant unterschieden (McGorry et al. 2017). Zwischen 12-monatiger und mittelfristiger Nachbeobachtung (ca. 3,4 Jahre) konnte insgesamt ein leichter Anstieg des Transitionsrisikos von insgesamt 11 auf 13% verzeichnet werden (Nelson et al. 2018). Hinsichtlich der sekundären Endpunkte Psychopathologie, Alltagsfunktionsniveau und kognitive Funktionen konnten Verbesserungen in der gesamten Studienpopulation sowohl nach sechs und zwölf Monaten, als auch nach mittelfristiger Nachbeobachtung festgestellt werden, wobei sich Omega-3-FS- und Placebo-Gruppe nicht signifikant unterschieden (Cheng et al. 2022, McGorry et al. 2017, Nelson et al. 2018). Die größte Verbesserung in Symptomschwere und Alltagsfunktionsniveau wurde in der gesamten Studienpopulation bereits zwölf Monate nach Studienbeginn erreicht, wahrscheinlich aufgrund der in beiden Gruppen hochfrequenten psychotherapeutischen Interventionen (*cognitive-behavioural case management*, CBCM) (Nelson et al. 2018). Höhere Ausgangswerte der allgemeinen Psychopathologie waren mit einem ungünstigeren Outcome hinsichtlich Transition, Remissionen und Rückfällen verbunden (Polari et al. 2021).

In *biochemischen Analysen* der NEURAPRO-Studie wurde auf Zusammenhänge zwischen PUFA-Levels und Veränderungen von Psychopathologie und Funktionsniveau unabhängig von der Gruppenzuordnung (Omega-3-FS- vs. Placebo-Gruppe) geprüft. Zu *Studienbeginn* zeigten sich *negative* Korrelationen zwischen dem auch in der vorliegenden Analyse verwendeten Omega-3-FS-Index bzw. dem Omega-3/Omega-6- Verhältnis und der Schwere der allgemeinen Psychopathologie sowie der psychotischen, depressiven und manischen Symptomatik (Berger et al. 2019). Bezüglich der Neurokognition korrelierte die verbale Sprachkompetenz positiv mit der EPA sowie der ALA, unerwarteterweise aber negativ mit der DHA (McLaverty et al. 2021). Außerdem korrelierte das Omega-3/Omega-6-Verhältnis positiv mit dem Arbeitsgedächtnis (McLaverty et al. 2021). *Nach 6 Monaten* war eine Veränderung der Omega-3-FS-Spiegel nicht mit einer Veränderung der kognitiven Funktionen assoziiert (Cheng et al. 2022). *Sowohl nach sechs als auch nach zwölf Monaten* war der Anstieg der Omega-3-FS-Levels aber mit einer Verminderung der Psychopathologie und einer Verbesserung im Alltagsfunktionsniveau assoziiert (Amminger et al. 2020). UHR-Personen mit niedrigeren Omega-3-FS-Ausgangswerten erwiesen sich bei Omega-3-FS-Anstieg als empfänglicher für einen positiven kurz- bis mittelfristigen Nutzen hinsichtlich Psychopathologie und Alltagsfunktionsniveau. Personen mit höheren Ausgangswerten wiesen langfristig bessere Schutzwirkungen auf (Amminger et al. 2020).

Zusammenfassend unterstützen die bisherigen Ergebnisse aus der NEURAPRO-Studie den Vorbefund, dass eine Omega-3-FS-Supplementation (bzw. ein Anstieg der Omega-3-FS-Levels) einen mittel- bis langfristigen Einfluss auf das Outcome hinsichtlich Psychopathologie

und Alltagsfunktionsniveau haben kann, konnten aber den positiven Vorbefund hinsichtlich Transitionsrisiko oder Verbesserung kognitiver Funktionen nicht untermauern (Amminger et al. 2020, Cheng et al. 2022, McGorry et al. 2017). Im Ergebnis einer umfassenden Diskussion wird der Negativbefund bezogen auf das Transitionsrisiko auf die insgesamt zu geringe Anzahl an Transitionen zurückgeführt (Cheng et al. 2022, McGorry et al. 2017, Nelson et al. 2018). Die Studie erweist sich also bezogen auf den ersten Endpunkt als *underpowered*.

Eine *dritte Studie*, die nichtrandomisierte NAPLS (North American Prodrome Longitudinal Study), untersuchte den Einfluss einer 24-wöchigen Omega-3-FS-Supplementation bei 127 UHR-Patienten für psychotische Störungen (Alter von 12-29 Jahren). Die Transitionsraten nach sechs Monaten betrugen 13% in der Omega-3-FS- und 8% in der Placebo-Gruppe, wobei kein signifikanter Gruppenunterschied nachzuweisen war (Cadenhead et al. 2017). Auch in dieser Studienpopulation zeigten sich Verbesserungen der Psychopathologie und des Funktionsniveaus im Verlauf, wobei sich Omega-3-FS- und Placebo-Gruppe auch dahingehend nicht unterschieden (Cadenhead et al. 2017).

In der Zusammenschau aller drei Studien sind die Ergebnisse bezüglich Wirksamkeiten einer Omega-3-FS-Supplementation bei UHR-Populationen inhomogen (Hsu und Ouyang 2021), weshalb diese Promotionsarbeit vor allem bezogen auf biochemische Supplementationseffekte weitere Erkenntnisse liefern soll.

3 Ziele der Arbeit

Ausgehend von den referierten biochemischen Befunden zur Ätiopathogenese psychotischer Störungen sollte in der vorliegenden Arbeit eine Population von UHR-Patienten untersucht werden. Im Rahmen der aktuellen Forschung zur Psychosefrüherkennung und indizierten Prävention rückt die Klärung membranbiochemischer Patho- bzw. etwaiger Wirkmechanismen immer weiter in den Vordergrund. Die Betrachtung der Serum-inPLA₂-Aktivität als möglichen Prädiktor für eine Transition in die akute Psychose sowie der Einfluss einer indizierten Prävention durch Omega-3-FS auf die Enzymaktivität und Membranfettsäureprofile war dabei Hauptgegenstand der vorliegenden Untersuchung. Außerdem sollte der Einfluss der Omega-3-FS-Gabe auf Assoziationen von Enzymaktivität und Membranfettsäureprofilen und deren Zusammenhang mit Psychosymptomatik und Alltagsfunktionsniveau untersucht werden.

Nach aktueller Literaturrecherche ist diese Arbeit die erste größere, multizentrische Studie, welche im kontrollierten, randomisierten Design biochemische Alterationen der inPLA₂ und den Einfluss von Omega-3-FS hierauf in einer UHR-Population untersuchte.

3.1 Hypothesen

Es wurden folgende zu prüfende Arbeitshypothesen formuliert:

Querschnittsuntersuchungen der Baseline – Daten:

1. Ausgehend von der in bisherigen Studien nachgewiesenen erhöhten Enzymaktivität der inPLA₂ bei Patienten mit schizophrenen Psychosen sind auch bei UHR-Patienten bereits im Vorfeld des Übergangs in die manifeste Erkrankung (Transition) erhöhte Werte der inPLA₂-Aktivität zu erwarten. Personen, welche im Follow-up Zeitraum der Studie (12 Monate) eine Transition erleiden, weisen unter den UHR-Patienten vor Interventionsbeginn (Baseline) eine höhere Serum-inPLA₂-Aktivität auf als Non-Transition UHR-Patienten. Eine erhöhte inPLA₂-Aktivität im UHR-Stadium stellt einen möglichen Prädiktor der Transition dar (Hauptfragestellungen).
2. Die inPLA₂-Aktivität sollte (ähnlich den Fettsäureprofilen) auch mit der Schwere der psychischen Symptomatik sowie dem psychosozialen Funktionsniveau vor Interventionsbeginn (Baseline) assoziiert sein.
3. Membranfettsäureprofil und PLA₂-Aktivität sind biochemisch eng assoziiert. Als Vorbedingung der Interventionsuntersuchungen sollte dieser Zusammenhang auch für die untersuchte Population nachweisbar sein.

Verlaufsuntersuchungen:

4. Eine Nahrungsergänzung mittels Omega-3-FS führt zu einer Reduktion der inPLA₂-Aktivität (Hauptfragestellung) und senkt sukzessive das Transitionsrisiko. Als gruppenübergreifendes Compliance-Kriterium der Nahrungsergänzung dient ein Anstieg der Omega-3-FS im Membranfettsäureprofil im prä/post-Interventionsvergleich. Ferner wird ein Einfluss der Omega-3-FS-Substitution auf etwaige Zusammenhänge zwischen Fettsäureprofil und inPLA₂-Aktivität erwartet.
5. Die Veränderung der inPLA₂-Aktivität zwischen Baseline und Follow-up unterscheidet sich zwischen UHR-Patienten mit und ohne Transition. Dabei hat eine Zunahme der inPLA₂-Aktivität trotz Omega-3-FS-Substitution prädiktive Aussagekraft in Bezug auf eine Transition.

4 Methodik

4.1 Studienaufbau

Die vorliegende Arbeit untersuchte bei UHR-Patienten für psychotische Störungen im Rahmen der bereits näher erläuterten NEURAPRO-Studie die Serum-Enzymaktivität der intrazellulären, weitgehend kalziumunabhängigen Phospholipase A₂ (inPLA₂) sowie deren Zusammenwirken mit dem Omega-3- und Omega-6-FS-Profil von Erythrozytenmembranen unter dem Einfluss einer Nahrungsergänzung mit Omega-3-FS. Im ersten Schritt wurde die inPLA₂ im Rahmen einer Querschnittsanalyse vor Interventionsbeginn (Baseline) untersucht. Im zweiten Schritt wurde der Einfluss einer 6-monatigen Nahrungsergänzung mit Omega-3-FS auf die inPLA₂ und das FS-Profil im Rahmen einer Placebo-kontrollierten Verlaufsanalyse untersucht. Fokus dieser Promotionsarbeit ist die biochemische Befundlage und etwaige Wirkmechanismen in Bezug auf Veränderungen der inPLA₂. Insofern wird auch auf die Interaktion zwischen der inPLA₂ und dem FS-Profil eingegangen. Während die inPLA₂-Analysen unter Beteiligung der Autorin durchgeführt wurden, wurden die Fettsäureuntersuchungen durch eine andere Arbeitsgruppe in Melbourne durchgeführt. Die Rohdaten der FS-Analysen wurden für bestimmte Fragestellungen mit herangezogen. Klinische Wirksamkeitsaspekte der Nahrungsergänzung in Bezug auf das Transitionsrisiko, die allgemeine Psychopathologie und das Funktionsniveau sind bereits anderswo publiziert (Amminger et al. 2020, Berger et al. 2020, Cheng et al. 2022, McGorry et al. 2017) und wurden daher zur Einordnung der Ergebnisse dieser Arbeit lediglich in der Einführung (S. 33) mitgeteilt. Die hier vorgestellten Ergebnisse sind bislang unpubliziert.

Im Rahmen von NEURAPRO wurden im Zeitraum vom 01. März 2010 bis 30. September 2014 Daten in zehn ausgewählten Zentren in Australien, Asien und Europa unter der Leitung von Prof. P. McGorry (ORYGEN Youth Health Research Centre in Melbourne, Australien) erhoben. Als langjähriger Kooperationspartner war das Psychose-Früherkennungszentrum der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des UKJ (Prof. S. Smesny) in dieser Studie aktiv. Die Studie wurde in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki (World Medical Association 2013) durchgeführt und von den jeweiligen Ethikkommissionen der teilnehmenden Zentren (Amsterdam, Basel, Hong Kong, Jena, Kopenhagen, Melbourne, Singapur, Sydney, Wien und Zürich) bewilligt. Die schriftliche Einverständniserklärung aller Teilnehmer (bei Patienten unter 18 Jahren die Einverständniserklärung der Eltern oder des Sorgeberechtigten) wurde nach ausführlicher Aufklärung eingeholt (McGorry et al. 2017).

4.1.1 Intervention

Die Studienintervention bestand in der Nahrungsergänzung mit Omega-3-Fettsäuren in der **Omega-3-FS-Gruppe** bzw. eines geschmacksidentischen Placebos in der **Placebo-Gruppe** über 6 Monate nach randomisierter Gruppenzuordnung. Die Interventionsdosis der Omega-3-FS-Gruppe enthielt täglich 1,4g Omega-3-FS (überwiegend Eicosapentaensäure EPA, Docosahexaensäure DHA in Kombination mit Vitamin E) als 3 x 3 oral einzunehmende Gelatinekapseln. Die Placebobedingung enthielt mit Fischöl-Geschmack angereicherte, optisch identische Paraffinöl-Kapseln. Zusätzlich erhielt während dieser Zeit jede Person bis zu 20 supportive kognitive Psychotherapiegespräche (*cognitive-behavioural case management, CBCM*).

Nach dem Interventionsintervall von 6 Monaten folgte eine 6-monatige Katamnese mit monatlichen Befunderhebungen, während der bedarfsadaptiert weitere CBCM-Sitzungen in Anspruch genommen werden konnten. Die gesamte Studiendauer betrug somit 12 Monate. Während dieser Zeit durften die Teilnehmer unter bestimmten Voraussetzungen Antidepressiva und Benzodiazepine erhalten. Die klinische Notwendigkeit von Antipsychotika und Stimmungsstabilisierern führte zum Studienausschluss (McGorry et al. 2017).

4.1.2 Endpunkte und klinische Messinstrumente des NEURAPRO-Projektes

Den **primären Endpunkt** des gesamten NEURAPRO-Projektes bildete die Transitionsrate in eine akute Psychose im Beobachtungszeitraum, definiert auf der Basis von operationalisierten Kriterien. Hierfür kam ein strukturiertes Interview, das Comprehensive Assessment of the At-Risk Mental State (CAARMS) (Yung et al. 2005) zur Anwendung, welches alle Dimensionen der o.g. PACE-Kriterien vollumfänglich erfasste. Unabhängig davon wurden alle klinisch-psychiatrischen Diagnosen anhand des strukturierten klinischen Interviews nach DSM-IV-TR (First et al. 2002) gestellt. Als **sekundäre Endpunkte** wurden etwaige Veränderungen der psychischen Symptomatik und des Alltagsfunktionsniveaus definiert, erfasst zu den Zeitpunkten M_0 und M_6 anhand folgender standardisierter Messinstrumente (McGorry et al. 2017): *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS) (Overall und Gorham 1962), *Scale for the Assessment of Negative Symptoms* (SANS) (Andreasen 1989), *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale* (MADRS) (Montgomery und Asberg 1979), *Young Mania Rating Scale* (YMRS) (Young et al. 1978), *Social and Occupational Functioning Assessment Scale* (SOFAS) (Goldman et al. 1992) und die *Global Functioning: Social and Role scale* (Cornblatt et al. 2007). Die Erhebungsbögen der Psychopathologien sowie des Funktionsniveaus finden sich im Anhang dieser Arbeit.

4.1.3 Studienpopulation

4.1.3.1 Gesamtpopulation des NEURAPRO-Projektes

Es wurden insgesamt 304 Probanden im Alter zwischen 13 und 40 Jahren für die NEURAPRO-Studie rekrutiert, welche alle zum Zeitpunkt des Studienbeginns die UHR-Kriterien für Psychosen (siehe Tab. 2) erfüllten und damit ein erhöhtes Risiko hatten, innerhalb der kommenden 12 Monate eine akute, d.h. voll ausgeprägte, Psychose zu entwickeln. Synonym wird von einem erhöhten Transitionsrisiko gesprochen. Als Einschlusskriterien dienten die von ORYGEN entwickelten PACE-Kriterien (Yung et al. 1998), die bereits im Einführungsteil (siehe Einleitung S. 12) ausführlich erläutert wurden. Die Kriterien einer oder mehrerer der drei folgenden Gruppen mussten zur Teilnahme erfüllt sein: (Gruppe 1) abgeschwächte Positivsymptomatik (s.a. Definition der *attenuated psychotic symptoms*, APS), (Gruppe 2) eine vorübergehende Psychose (s.a. Definition der *brief limited intermittent psychotic symptoms*, BLIPS) oder (Gruppe 3) genetisches Risiko, sowie zusätzlich eine Abnahme im Alltagsfunktionsniveau vorliegen (Yung et al. 2005). Als Ausschlusskriterien der Studie zählten eine psychotische Vorerkrankung von mehr als sieben Tagen Dauer, psychotische Symptome im Rahmen oder infolge einer Intoxikation, einer organischen Hirnerkrankung oder einer schweren Entwicklungsstörung, eine vorangegangene Behandlung mit Antipsychotika (über eine Gesamtdosis von 50 Haloperidol-Äquivalente) oder Stimmungsstabilisierern, ein IQ kleiner 70 sowie suizidales oder sonstig eigen- oder fremdgefährdendes Verhalten. Darüber hinaus galten Störungen der Gerinnung oder der Schilddrüsenfunktion, körperliche Erkrankungen mit ZNS-Beteiligung, Schwangerschaft oder sonstige (eigeninitiative) Nahrungsergänzungen mit Omega-3-FS als Ausschlusskriterien (Markulev et al. 2017).

4.1.3.2 Population der inPLA₂-Studie aus NEURAPRO

Die für diese Arbeit relevante Versuchspopulation mit verfügbaren Informationen über die inPLA₂-Aktivität sowie Membranfettsäureprofile umfasste 265 von 304 an der Studie teilnehmenden Patienten. Studienteilnehmern ohne erfassbare Daten zur inPLA₂-Aktivität wurden in der vorliegenden Untersuchung ausgeschlossen. Die Teilnehmergruppe von 265 UHR-Patienten teilte sich in **138 Patienten der Omega-3-FS-Gruppe** und **126 Patienten der Placebo-Gruppe** auf. Basiswerte (Baseline Monat 0, M₀) der inPLA₂ waren bei 250 Personen vorhanden, Verlaufsinformationen nach Intervention (Follow-up Monat 6, M₆) lagen bei 191 Personen vor. Von einem Studienteilnehmer fehlten die Informationen zu dieser Gruppenzuordnung. Alle epidemiologischen Daten sind in Tab. 5 zusammengefasst sowie ausführlich im Ergebnisteil dieser Arbeit (siehe Ergebnisse, S. 48) in Tab. 6,7 und 12 dargestellt.

Tabelle 5: Übersicht über die epidemiologischen Daten der Versuchspopulation.

	Omega-3-FS-Gruppe	Placebo-Gruppe
Anzahl n	138	126
Geschlecht [männlich / weiblich]	72 / 66	48 / 78
Alter [Jahre], M (\pm SD)	19,5 (\pm 4,9)	18,9 (\pm 4,3)
Body-Mass-Index [kg m ⁻²], M (\pm SD)	24,2 (\pm 5,7)	23,6 (\pm 5,0)
Rauchen [ja / nein / fehlend]	49 / 88 / 1	55 / 69 / 2
Einnahme von Antidepressiva [nein / < 1 Monat / > 1 Monat / fehlend]	49 / 4 / 84 / 1	47 / 10 / 67 / 2
Anzahl der CBCM-Sitzungen , M (\pm SD)	10,7 (\pm 6,2)	10,2 (\pm 5,7)
Transition (Übergang in akute Psychose nach 12 Monaten) [nein / ja]	122 / 16	115 / 11

4.2. Gewinnung und Präanalytik der Proben

Die im Rahmen dieser Arbeit in Jena untersuchten Blutproben zur Bestimmung der inPLA₂-Aktivität sowie die in Melbourne untersuchten Blutproben zur Bestimmung der Membranfettsäureprofile wurden in den jeweiligen Studienzentren zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie (Baseline Monat 0, M₀) und am Ende der 6-monatigen Intervention (Follow-up Monat 6, M₆) abgenommen.

Von allen Studienteilnehmenden wurden aus einer Armvene ca. 20 ml venöses Nüchternblut entnommen. Für die folgenden Schritte wurden Blutserum und Erythrozyten voneinander getrennt, wobei die inPLA₂-Aktivität im Serum bestimmt und das Membranfettsäureprofil in Erythrozyten untersucht wurde. Das Serum der Proben wurde nach abgelaufener Gerinnung durch Zentrifugieren von den korpuskulären Blutbestandteilen separiert und anschließend bei -80°C tiefgefroren. Nach Überführung der Serumproben unter Aufrechterhaltung einer lückenlosen Kühlkette und Temperaturkontrolle in das zertifizierte Labor der Klinik für Hautkrankheiten des Universitätsklinikums Jena wurden dort Untersuchungen der inPLA₂ für alle Proben des NEURAPRO-Projektes durchgeführt. Im Rahmen einer langjährigen Kooperation zwischen der AG Psychiatrische Neurobiochemie (Herr Prof. S. Smesny) und dem Labor der Hautklinik (Laborleiterin Frau PD Dr. C. Hipler) bzw. dem Labor des Instituts für Biochemie der Martin-Luther-Universität Halle (Herr Prof. J. Lasch) war die Bestimmung der inPLA₂-Aktivität bereits optimiert worden (Smesny et al. 2014), sodass auf eine wissenschaftlich etablierte und praxiserprobte Methodik zurückgegriffen werden konnte.

4.3 Analyse der Aktivität der inPLA₂

4.3.1 Prinzip

Die Bestimmung der inPLA₂-Aktivität erfolgte mittels eines Fluoreszenzassays. Dafür wurde das kommerziell erhältliche, fluoreszierende Substrat PED6 verwendet. PED6 ist ein Phospholipidanalogen, die Strukturformel zeigt Abb. 8. Es enthält eine mit dem Farbstoff BODIPY® FL C₅ markierte Acylgruppe an der sn-2-Position und eine Dinitrophenylgruppe, welche die Fluoreszenz unterbindet. Die selektive Abspaltung der mit dem Farbstoff markierten Acylgruppe von der sn-2-Position durch die inPLA₂ führt durch die Beseitigung des unterdrückenden Effekts der Dinitrophenylgruppe zu einem entsprechenden Anstieg der Fluoreszenz (Hendrickson et al. 1999). Somit steht die gemessene Fluoreszenzintensität in direkter Proportionalität zur inPLA₂-Aktivität. Das fluoreszierende Reaktionsprodukt besitzt ein Absorptionsmaximum bei 505 nm und ein Emissionsmaximum bei 515 nm. Die Messung erfolgte mit einem geeigneten Mikroplattenreader (NOVOstar, BMG Labtech), welcher mit einer automatischen Pipettierfunktion ausgestattet ist. Die ermittelte inPLA₂-Aktivität [U/ml] wurde auf den vorher ermittelten Proteingehalt [mg/ml] der jeweiligen Serumprobe normiert. Dadurch wurden Vergleiche zwischen den einzelnen Seren möglich, welche sich in ihrer jeweiligen Gesamteiweißkonzentration unterschieden.

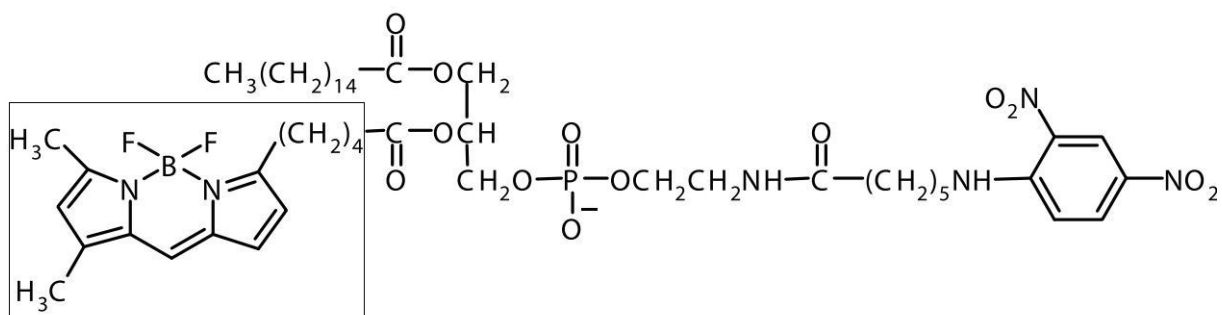


Abbildung 8: Strukturformel des PED6 mit fluorogener Gruppe BODIPY® FL C₅ (umrandeter Bereich).

Quelle: Fluorogenic Phospholipase A Substrates (thermofisher.com).

Ausgehend von den eingangs beschriebenen Vorarbeiten zur PLA₂-Aktivität bei an Schizophrenie erkrankten Patientengruppen (siehe Einleitung, S. 28) bestand das Ziel der Analytik darin, möglichst hochanteilige Aktivitäten intrazellulär wirksamer PLA₂-Isoenzyme zu erfassen. Dabei wurde die Erfahrung genutzt, dass im Zuge der Serumgewinnung in einem Maße Blutzellen zerstört werden, dass die Anreicherung intrazellulär verorteter Enzyme im Serum ausreicht, um auch die Target-PLA₂-Aktivitäten mit zuverlässiger Aussagekraft enzymkinetisch zu erfassen. Um diese weitgehend kalziumunabhängige intrazelluläre PLA₂-Aktivität analytisch möglichst vollständig von der kalziumabhängigen, sekretorischen PLA₂-

Aktivität (sPLA₂) zu trennen, wurden alle Messungen in einer kalziumarmen Umgebung (Methodik, s.u.) durchgeführt. Durch dieses Vorgehen schließt die hier untersuchte inPLA₂-Aktivität die Aktivität folgender PLA₂-Isoformen ein: die der cytosolischen PLA₂ (cPLA₂, benötigt Kalzium im mikromolaren Bereich) und die der kalziumunabhängigen PLA₂ (iPLA₂, komplett kalziumunabhängig), beide werden wie in Vorarbeiten als intrazelluläre PLA₂ (inPLA₂) zusammengefasst (siehe Einleitung, S. 27).

4.3.2 Benötigte Materialien

- Geräte und Hilfsmittel
 - **NOVOstar** – BMG LABTECH GmbH, Ortenberg
 - **Microplate 96-Well** – Greiner Bio-One International GmbH, Kremsmünster, Österreich
 - **Pipetten** – Eppendorf AG, Hamburg
 - **Pipettenspitzen** – BRAND GmbH & Co.KG, Wertheim
 - **Reagiergefäße 1,5ml** – SARSTEDT AG & Co. KG, Nümbrecht
 - **Röhrchen** – Greiner Bio-One International GmbH, Kremsmünster, Österreich
- Reagenzien und Chemikalien
 - **PED6** (N-(((6-(2,4-dinitrophenyl)amino)hexanoyl)-2-(4,4-difluoro-5,7-dimethyl-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene-3-pentanoyl)-1-hexadecanoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine, triethylammonium salt) – Invitrogen, Thermo Fisher Scientific Inc., Waltham, Vereinigte Staaten
 - **Phospholipase A₂ (PLA₂)** aus Honigbienengift – Sigma-Aldrich, St. Louis, Vereinigte Staaten
 - **HEPES-Puffer (N-2-hydroxyethylpiperazin-N-2-ethansulfonsäure; pH 7,4; 0,05M)** – Biochrom AG, Berlin
 - **CaCl₂ 500mM** – Serumwerk Bernburg AG, Bernburg
 - **Lyphocheck® Chemistry (Human) Quality Control Level 2** – Bio-Rad Laboratories Logistik GmbH, Kabelsketal
 - **DMSO (Dimethylsulfoxid)** – Sigma-Aldrich, St. Louis, Vereinigte Staaten
 - **EGTA (Ethylenglycol-bis(aminoethylether)-N,N,N',N'-tetraessigsäure; pH 7; 5mM)** – Carl Roth GmbH & Co.KG, Karlsruhe
 - **BEL ((R)-Bromenol lactone)** – Cayman Chemical Company, Ann Arbor, Vereinigte Staaten

4.3.3 Prozedere

Die folgenden Arbeitsschritte wurden im Labor der Klinik für Hautkrankheiten des Universitätsklinikums Jena durchgeführt. Alle Arbeiten mit Chemikalien und humanem Material erfolgten mit Handschuhen.

Vor Beginn der eigentlichen Messreihe wurde eine Portion jeder Serumprobe aufgetaut und der Proteingehalt [mg EW/ml Serum] mittels Pierce BCA Protein Assay Kit (Thermo Fisher Scientific, Waltham, Vereinigte Staaten) und eines geeigneten Mikropplattenreaders (Fluostar Galaxy, BMG LABTECH, Offenburg) ermittelt.

Zur Bestimmung der inPLA₂-Aktivität wurde eine 96-Well Mikrotiterplatte verwendet, auf welcher jeweils gleichzeitig die Messungen von acht Serumproben in achtfacher Auftragung durchgeführt werden konnten. Dafür wurden in jedes dafür vorgesehene Well (Näpfchen) der Mikrotiterplatte 180 µl HEPES-Puffer, 5 µl der Serumprobe und 5 µl EGTA-Lösung pipettiert. Wie weiter oben erwähnt, wurde EGTA als Chelatbildner für Kalziumionen hinzugefügt, um eine möglichst kalziumarme Umgebung zu schaffen.

Des Weiteren wurden bei jeder Messung zwei PLA₂-Standardkurven zur Kalibrierung mitgeführt, wofür eine Verdünnungsreihe von Bienengift-PLA₂ verwendet wurde. Hierfür wurden die Wells mit 180 µl HEPES-Puffer, 5 µl der jeweiligen PLA₂-Standardlösung (gelöst in Ca²⁺-HEPES-Puffer) und 5 µl Lyphochek® Control Level 2 gefüllt. Zusätzlich wurden jeweils 175 µl HEPES-Puffer, 5 µl Serumprobe, 5 µl EGTA-Lösung und 5 µl BEL in acht Wells der Mikrotiterplatte pipettiert. BEL ((R)-Bromo-enol lactone) ist als spezifischer Inhibitor kalziumunabhängiger PLA₂ bekannt (Ackermann et al. 1995). Es wurde verwendet, um eine Inhibierung der Target-PLA₂ hervorzurufen und damit nachzuweisen, dass es sich bei der im Serum nachgewiesenen PLA₂-Aktivität tatsächlich überwiegend um die der inPLA₂ handelte.

Um die PED6-Reagenzlösung herzustellen, wurde das lyophilisierte PED6-Substrat in DMSO gelöst, um eine 200 mM Stammlösung zu erhalten. Dies geschah zu jeder Zeit unter lichtgeschützten Bedingungen.

Der Mikropplattenreader NOVOstar wurde auf 30 °C vorgeheizt, die Eintauchtiefe der Pipettier-Nadel justiert und die Pumpe mit Ethanol 70% gespült. Die messfertige Mikrotiterplatte sowie die PED6-Reagenzlösung wurden als Nächstes für 15 min. bei 30°C unter abgedunkelten Bedingungen im Fluoreszenzreader vorinkubiert. Die Messung der Fluoreszenzintensität erfolgte mit der Filterkombination Ex 485 nm (Absorption) und Em 520 nm (Emission). Nach Aufnahme der Basislinie wurden über die integrierte Pipettierfunktion in jedes Well 10 µl der PED6-Reagenzlösung zugegeben. Die anschließende Messdauer betrug 70 Sekunden pro Well. Die Berechnung der inPLA₂-Aktivität erfolgte anhand der Fläche unter der Kurve unter Verwendung der Eichkurve. Die Fluoreszenzintensität [RFU, relative fluorescence units] wurde dazu gegen das Zeitintervall [s] nach dem Hinzufügen des PED6 aufgetragen, wodurch sich

mittels linearer Regressionsanalyse der jeweilige Anstieg der Kurve ergab. Somit stand die gemessene Fluoreszenzintensität in direkter Proportionalität zur inPLA₂-Aktivität.

Die Enzymaktivität [U/ml] errechnete sich aus dem Mittelwert der acht gemessenen Werte je Serumprobe und wurde schließlich auf den vorher ermittelten Proteingehalt [mg/ml] normiert. Dies ergab schließlich Messwerte der spezifischen inPLA₂-Aktivität in [U/ml] pro 1 mg/ml Serumprotein. Aufgrund der besseren Vergleichbarkeit der Proben untereinander, beziehen sich die nachfolgenden Ausführungen ausschließlich auf diese spezifische inPLA₂-Aktivität, welche auf den jeweiligen Proteingehalt normiert ist.

4.4 Analyse der Membranfettsäureprofile

Die Fettsäureanalytik wurde nicht im Rahmen dieser Promotionsarbeit und nicht in Jena durchgeführt. Auch sind die entsprechenden Ergebnisse nicht im Fokus dieser Arbeit. Die Befunde zum Membranfettsäureprofil wurden aber zur Compliance-Kontrolle bezogen auf die Nahrungsergänzung und zum membranbiochemischen Verständnis der erhobenen inPLA₂-Befunde hinzugezogen, sodass auch die Bestimmung der Membranfettsäuren kurz erläutert werden soll.

Generell stellt die Fettsäurezusammensetzung von Erythrozytenmembranen einen stabilen Marker der längerfristigen Fettsäureversorgung dar (Brenna et al. 2018), weshalb auch in dieser Studie die vom Serum getrennten Erythrozyten der Analyse der Fettsäureprofile dienten. Unter Verwendung des Verfahrens nach Dodge et al. (Dodge et al. 1967, Phillips und Dodge 1968) wurden während dreimaliger Hämolyse und Zentrifugation sowie nach Entfernung des Überstandes schrittweise die Erythrozytenmembranen isoliert und alle Proben bei -80°C gelagert. Hierauf wurden die Phospholipidfraktionen aus den Erythrozytenmembranen extrahiert. Die Membranpathologie (siehe Einleitung, S. 30), welche in dieser Arbeit untersucht wurde, umfasst die erhöhte oxidative Schädigung von Membranphospholipiden, z.B. durch erhöhten oxidativen Stress, die sukzessive Aktivierung von inPLA₂-Enzymen im Rahmen von Reparaturprozessen und schließlich (insbesondere bei mangelnder Verfügbarkeit) Veränderungen im Fettsäureprofil der Membranbilayer (Kim et al. 2016, Farooqui et al. 2004, Sethom et al. 2010). Diese Pathologie betrifft nach allem Vorwissen (s.o.) hauptsächlich die zytosolische (innere) Seite der (neuronalen) Zellmembranen. Dort bilden die Phosphatidylethanolamine (PE) die Phospholipidfraktion mit der höchsten Konzentration an PUFA (Löffler 2014, Peterson und Cummings 2006) und sind damit einerseits am ehesten sensitiv für oxidative Schädigung, andererseits aber auch potenzieller Angriffsort für neuroprotektive Interventionen, wie die Nahrungsergänzung durch Omega-3-FS. Für die weiteren Fettsäureanalysen wurde daher ausschließlich die PE-Fraktion herangezogen. Hierzu wurden die einzelnen Fettsäuregruppen durch Gaschromatographie voneinander getrennt und

anschließend mittels Massenspektrometrie identifiziert und quantifiziert. Die Anteile der jeweiligen Fettsäuregruppe wurden als Prozentsatz [Mol-%] des Gesamtfettsäuregehalts der PE-Fraktion berechnet (Berger et al. 2019, McLaverty et al. 2021). In die statistischen Analysen dieser Arbeit sind folgende Membranfettsäureparameter eingegangen: der Omega-3-Index (n-3-Index), welcher den Summenwert der Eicosapentaensäure (EPA, 20:5n-3) und Docosahexaensäure (DHA, 22:6n-3), ausgedrückt in Prozent der Gesamtfettsäuren, umfasste, sowie das Omega-3/Omega-6-Verhältnis (n-3/n-6-Verhältnis), welches als Quotient aus der Summe von EPA und DHA und Arachidonsäure (AA, 20:4n-6) berechnet wurde.

4.5 Statistische Auswertung

Alle statistischen Analysen wurden mit dem Statistikprogramm IBM SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) Version 27 durchgeführt. Zu Beginn der statistischen Auswertung wurden die zu verarbeitenden Daten, insbesondere die gemessenen inPLA₂-Aktivitäten, mit dem Kolmogorov-Smirnov- und dem Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung geprüft. Dabei erreichten beide Tests das Signifikanzniveau von $p \leq 0,05$, was gegen eine Normalverteilung der Messwerte sprach. Da parametrische Tests einen ersten Eindruck über mögliche Effekte erbringen können bzw. für bestimmte Fragestellungen (bspw. die einer Variation der Messwerte über die teilnehmenden Zentren) und kein non-parametrischer Test verfügbar ist, wurden zur initialen Exploration angesichts der vergleichsweise großen Gruppengröße auch parametrische Tests (univariate Kovarianzanalysen, ANCOVA) gerechnet. Zur Analyse der Kernfragestellungen der Arbeit wurden aufgrund der höheren Validität ausschließlich non-parametrische Tests eingesetzt. Für alle Analysen wurde das Signifikanzniveau auf $p = 0,05$ und das Trendniveau auf $p = 0,1$ festgelegt.

Zum Vergleich der epidemiologischen Daten beider Untersuchungsgruppen erfolgte eine explorative Datenanalyse mittels deskriptiver Statistik. Omega-3-FS- und Placebo-Gruppe wurden hinsichtlich epidemiologischer Parameter auf Unterschiede geprüft. Für die Variablen Geschlecht, Raucherstatus und Einnahme von Antidepressiva wurde der Chi-Quadrat-Test angewendet. Alter, BMI, Anzahl von CBCM-Sitzungen und Psychopathologie wurden unter Verwendung des Mann-Whitney-U-Testes verglichen.

Der Einfluss epidemiologischer Parameter als mögliche Störgrößen auf die inPLA₂ wurde für Geschlecht und Raucherstatus mittels Mann-Whitney-U-Test und für Alter und BMI mittels einer Spearman-Korrelation untersucht. Bei der Korrelation nach Spearman wird die Stärke des Zusammenhangs mit dem Spearman'schen Rangkorrelationskoeffizienten (r) angegeben, welcher eine Größe von +1 bis -1 annehmen kann, wobei $|r| = 0,1 - 0,3$ eine schwache Korrelation, $|r| = 0,3 - 0,5$ eine moderate Korrelation und $|r| = 0,5 - 1,0$ eine starke Korrelation anzeigen (Zou et al. 2003, Cohen 1988).

4.5.1 Querschnittsanalysen bei M_0 (Baseline)

Um die biologischen Parameter (inPLA₂-Aktivität, Membranfettsäureparameter) zwischen den Behandlungsgruppen bei M_0 (Baseline) zu vergleichen, wurde zum ersten Überblick eine einfaktorielle univariate Kovarianzanalyse (ANCOVA) angewendet. Mit dieser können Effekte zwischen einer abhängigen Variable sowie einem Faktor unter Berücksichtigung einer Kovariate untersucht werden. Dabei wurden die inPLA₂-Aktivität bzw. die Membranfettsäureparameter (n-3-Index, n-3/n-6-Verhältnis) als abhängige Variable festgelegt. Als fester Faktor ging die Behandlungsgruppe und als Kovariate bspw. das Alter in die Analysen ein. Zur Untersuchung der biologischen Parameter auf Unterschiede zwischen Omega-3-FS- und Placebo-Gruppe wurde im Folgenden der Mann-Whitney-U-Test hinzugezogen.

Die beiden oben genannten Tests fanden auch in den nächsten Untersuchungsschritten Anwendung, in welchen geprüft wurde, ob es zum Zeitpunkt M_0 einen Unterschied der inPLA₂-Aktivität sowie der Fettsäureprofile zwischen den nach stattgehabter Transition getrennten Gruppen (Patienten mit und ohne Übergang in eine akute Psychose nach 12 Monaten) gab. Der Faktor Transition ging in die ANCOVA als fester Faktor sowie in den Mann-Whitney-U-Test als Gruppierungsvariable ein.

Um einen möglichen Zusammenhang zwischen den Membranfettsäureparametern sowie der Psychopathologie und der inPLA₂-Aktivität bei M_0 , getrennt für verschiedene Subgruppen zu untersuchen, kam die Spearman-Korrelation (s.o.) zur Anwendung.

4.5.2 Verlaufsanalysen (Follow-up, M_0 vs. M_6)

Für die Auswertung der Interventionseffekte im Verlauf konnte eine Teilpopulation von insgesamt 191 Patienten untersucht werden, da bei diesen Daten der inPLA₂-Aktivität zu zwei Zeitpunkten vorlagen.

Im ersten Schritt wurde die hier untersuchte Patientengruppe erneut auf Gleichheit der biologischen Parameter zwischen beiden Behandlungsgruppen zum Zeitpunkt M_0 mittels univariater ANCOVA sowie Mann-Whitney-U-Test geprüft.

Um die Veränderungen der biologischen Parameter (insbesondere der inPLA₂-Aktivität) im zeitlichen Verlauf für verschiedene Subgruppen zu überprüfen, fand zur ersten Exploration in Ermangelung einer non-parametrischen Alternative eine ANCOVA mit Messwiederholung (Mixed Model ANCOVA) Anwendung. Hierbei wurden der Innersubjektfaktor (Messzeitpunkt) sowie der Zwischensubjektfaktor (Gruppenzugehörigkeit) unter Berücksichtigung der Kovariate Alter definiert. Dabei wurde als Innersubjektfaktor die Messwiederholung der inPLA₂-Aktivität und der Fettsäureprofile bei M_0 und M_6 festgelegt. Als Zwischensubjektfaktor wurde je nach Analyse die Behandlungsgruppe (Omega-3-FS vs.

Placebo), die Gruppe mit unterschiedlicher n-3-Index-Veränderung (Abfall vs. Anstieg) sowie die nach Erleiden einer Transition definierte Gruppe (Non-Transition vs. Transition) eingesetzt. Statistisch wurde auf einen Interaktionseffekt (Messzeitpunkt x Gruppenzugehörigkeit) sowie einfache Haupteffekte des Innersubjektfaktors (Messzeitpunkt) und des Zwischensubjektfaktors (Gruppenzugehörigkeit) abgestellt. Um etwaige Assoziationen genauer zu untersuchen, fanden nachfolgende post-hoc Tests Anwendung: Unterschiede der abhängigen Variable (biologischer Target-Parameter) im zeitlichen Verlauf (M_0 vs. M_6) innerhalb der einzelnen Subgruppen wurden mittels ANCOVA mit Messwiederholung (parametrisch) sowie dem Wilcoxon-Test (non-parametrisch) erfasst. Der Vergleich der biologischen Parameter zwischen den jeweiligen Subgruppen zu einem festen Zeitpunkt (M_0 oder M_6) erfolgte mittels univariater ANCOVA (parametrisch) bzw. Whitney-U-Test (non-parametrisch).

Auf etwaige Zusammenhänge zwischen der inPLA₂-Aktivität und den Membranfettsäureparametern bzw. der Psychopathologie wurde auch in den Verlaufsanalysen analog zu den Querschnittsuntersuchungen bei M_0 mittels Spearman-Korrelation geprüft.

5 Ergebnisse

5.1 Epidemiologische Betrachtung der Stichprobe

Die zu analysierende Versuchspopulation mit Informationen zur inPLA₂-Aktivität umfasste insgesamt 265 Teilnehmende. Diese teilten sich in 138 Patienten der Omega-3-FS-Gruppe und 126 Personen der Placebo-Gruppe auf, zu einer Person fehlte die Gruppenzuordnung. Alle epidemiologischen Daten sind in Tab. 6 zusammengefasst. In dieser Gesamtpopulation wurden die Querschnittsuntersuchungen vor Interventionsbeginn (Baseline, M₀) durchgeführt.

Tabelle 6: Epidemiologische Daten der Behandlungsgruppen in der Gesamtpopulation.

	Omega-3-FS-Gruppe	Placebo-Gruppe
Anzahl n	138	126
Geschlecht		
männlich	72 (52,2%)	48 (38,1%)
weiblich	66 (47,8%)	78 (61,9%)
Alter [Jahre]	min 13 / max 37	min 13/ max 33
M (± SD)	19,5 (± 4,9)	18,9 (± 4,3)
Body-Mass-Index [kg m⁻²]	min 14,7 / max 48,0	min 14,7 / max 43,1
M (± SD)	24,2 (± 5,7)	23,6 (± 5,0)
Rauchen		
ja	49 (35,5%)	55 (43,7%)
nein	88 (63,8%)	69 (54,8%)
fehlend	1 (0,7%)	2 (1,6%)
Einnahme von Antidepressiva		
nein	49 (35,5%)	47 (37,3%)
< 1 Monat	4 (2,9%)	10 (7,9%)
> 1 Monat	84 (60,9%)	67 (53,2%)
fehlend	1 (0,7%)	2 (1,6%)
Anzahl der CBCM-Sitzungen		
M (± SD)	10,7 (± 6,2)	10,2 (± 5,7)
Psychopathologie M₀ (Baseline), M (± SD)		
BPRS total	41,4 (± 10,5)	39,8 (± 8,5)
SANS total	19,2 (± 13,4)	16,9 (± 12,5)
YMRS total	3,2 (± 3,0)	2,9 (± 2,8)
MADRS total	19,4 (± 8,7)	18,6 (± 9,2)
SOFAS	53,4 (± 11,8)	53,7 (± 12,1)
GF – Social	6,5 (± 1,1)	6,5 (± 1,3)
GF – Role	5,9 (± 1,5)	5,9 (± 1,6)
Transition (Übergang in akute Psychose nach 12 Monaten)		
nein	122 (88,4 %)	115 (91,3 %)
ja	16 (11,6 %)	11 (8,7 %)

Longitudinale Daten der inPLA₂-Aktivität mit Informationen zu den Zeitpunkten Baseline (M₀) und Follow-up (M₆) waren lediglich bei 191 Teilnehmenden vorhanden. Dies ist auf verschiedene Gründe zurückzuführen. Ein Teil der Probanden war nicht zu einer zweiten Blutentnahme bereit. Während ein Teil der Proben hinsichtlich des Messzeitpunktes nicht

eindeutig beschriftet war, ließ sich bei anderen die Lückenlosigkeit der Kühlkette beim Antransport nach Jena nicht zweifelsfrei nachweisen. In der resultierenden Teilpopulation wurden entsprechend die Verlaufsuntersuchungen durchgeführt. Die epidemiologischen Parameter sind in Tab. 7 aufgeführt und der Gesamtpopulation gegenübergestellt. Eine Gegenüberstellung der in der Verlaufsuntersuchung verfügbaren Behandlungsgruppen findet sich in Tab. 12 (S. 58).

Tabelle 7: Epidemiologische Daten in der Gesamtpopulation und in der Teilpopulation mit longitudinalen Daten zur inPLA₂-Aktivität.

	Studienpopulation mit Informationen zur inPLA ₂ -Aktivität	Studienpopulation mit longitudinalen Informationen zur inPLA ₂ -Aktivität
Anzahl n	265	191
Behandlung		
Fisch Öl	138 (52,1 %)	99 (51,8 %)
Placebo	126 (47,5 %)	91 (47,6 %)
fehlend	1 (0,4 %)	1 (0,5 %)
Geschlecht		
männlich	120 (45,3 %)	89 (46,6 %)
weiblich	145 (54,7 %)	102 (53,4 %)
Alter [Jahre]	min 13 / max 37	min 13 / max 37
M (± SD)	19,2 (± 4,6)	19,0 (± 4,5)
Body-Mass-Index [kg m⁻²]	min 14,7 / max 48,0	min 14,7 / max 48,0
M (± SD)	23,9 (± 5,4)	24,0 (± 5,7)
Rauchen		
ja	104 (39,2 %)	75 (39,3 %)
nein	157 (59,2 %)	113 (59,2 %)
fehlend	4 (1,5 %)	3 (1,6 %)
Einnahme von Antidepressiva		
nein	96 (36,2 %)	70 (36,6 %)
< 1 Monat	14 (5,3 %)	7 (3,7 %)
> 1 Monat	151 (57,0 %)	111 (58,1 %)
fehlend	4 (1,5 %)	3 (1,6 %)
Anzahl der CBCM-Sitzungen		
M (± SD)	10,5 (± 6,0)	11,3 (± 5,7)
Psychopathologie M₀ (Baseline), M (± SD)		
BPRS total	40,6 (± 9,6)	40,0 (± 8,9)
SANS total	18,1 (± 13,0)	17,32 (± 12,8)
YMRS total	3,0 (± 2,9)	2,8 (± 2,4)
MADRS total	19,0 (± 8,9)	18,9 (± 8,7)
SOFAS	53,5 (± 12,0)	54,2 (± 11,8)
GF – Social	6,5 (± 1,2)	6,5 (± 1,3)
GF - Role	5,9 (± 1,6)	6,0 (± 2,4)
Transition (Übergang in akute Psychose nach 12 Monaten)		
nein	238 (89,8 %)	175 (91,6 %)
ja	27 (10,2 %)	16 (8,4 %)

5.1.1 Gruppenvergleich der Omega-3-FS- und Placebo-Gruppe

Bei der vorliegenden Studie handelte es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie, wobei aufgrund des Zufallsprinzips der Zuordnung von einer Gleichheit der Behandlungsgruppen hinsichtlich epidemiologischer Daten auszugehen war. Um diese Vorbedingung bei Gruppenparallelisierung zu prüfen, erfolgte für den Zeitpunkt M_0 die Untersuchung in der Gesamtpopulation (Tab. 6) auf Gruppenunterschiede bezüglich epidemiologischer Daten zwischen den Behandlungsgruppen. Die Gruppen wurden hinsichtlich des Geschlechts, des Raucherstatus und der Einnahme von Antidepressiva mittels Chi-Quadrat-Test verglichen. Bei Alter, Body-Mass-Index (BMI), Anzahl von CBCM-Sitzungen sowie psychopathologischen Parametern erfolgte die Analyse mittels Mann-Whitney-U-Test.

Geschlecht

Von allen Teilnehmenden waren 120 männlich (45,3%), davon 72 in der Omega-3-FS-Gruppe und 48 in der Placebo-Gruppe. Von den 145 Teilnehmerinnen (54,7%) befanden sich 66 in der Omega-3-FS-Gruppe und 78 in der Placebo-Gruppe. Zu einem Patienten fehlte die Angabe zum Geschlecht. Es gab einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und der Behandlungsgruppe ($\chi^2(1) = 5,265$; $p = 0,022$; $\phi = 0.141$). Dabei befanden sich in der Omega-3-FS-Gruppe mehr männliche Personen und in der Placebo-Gruppe mehr weibliche. Aufgrund des Randomisierungsprocedures kann angenommen werden, dass dieser Zusammenhang auf Zufall beruht. Da sich außerdem kein signifikanter Unterschied der inPLA₂-Aktivität zwischen männlichen und weiblichen Teilnehmenden feststellen ließ (siehe nachfolgende Darstellung), wurde das Geschlecht als Variable in allen nachfolgenden Analysen vernachlässigt.

Alter

Das Durchschnittsalter aller Teilnehmenden lag bei 19,2 Jahren, derer in der Omega-3-FS-Gruppe bei 19,5 Jahren, in der Placebo-Gruppe bei 18,9 Jahren. Es zeigte sich dabei kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied ($U = 8202,000$; $Z = -0,799$; $p = 0,424$).

Body-Mass-Index

Der Durchschnittswert des BMI der Untersuchungspopulation betrug $23,9 \text{ kg m}^{-2}$. Obwohl in der Omega-3-FS-Gruppe der BMI etwas höher lag ($24,2 \text{ kg m}^{-2}$ gegen $23,6 \text{ kg m}^{-2}$ in der Placebo-Gruppe), unterschieden sich die beiden Behandlungsgruppen in diesem Merkmal nicht signifikant ($U = 6295,000$; $Z = -0,582$; $p = 0,561$).

Raucherstatus

Unter den teilnehmenden Personen befanden sich mehr Nichtraucher (59,2%) als Raucher (39,2%), vier Personen machten keine Angabe diesbezüglich. Zwar war der Anteil der Raucher in der Omega-3-FS-Gruppe etwas niedriger (35,5% gegen 43,7% in der Placebo-Gruppe), dieser Unterschied erreichte jedoch kein Signifikanzniveau ($\text{Chi}^2(1) = 2,003$; $p = 0,157$).

Einnahme von Antidepressiva

Von allen Teilnehmenden verneinten 47 Personen (37,3%) die Einnahme von Antidepressiva. Zehn Personen (7,9%) hatten weniger als einmal pro Monat und 67 Personen (53,2%) mehr als einmal pro Monat Antidepressiva eingenommen. Von zwei Patienten fehlte diesbezüglich jegliche Angabe. Die Behandlungsgruppen unterschieden sich im Einnahmeverhalten von Antidepressiva nicht ($\text{Chi}^2(1) = 0,128$; $p = 0,721$).

Anzahl der CBCM-Sitzungen

Hinsichtlich der Anzahl der CBCM-Sitzungen konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Omega-3-FS- und Placebo-Gruppe nachgewiesen werden, sie betrug in der Gesamtpopulation im Durchschnitt 10,5 Sitzungen ($U = 6477,500$; $Z = -0,664$; $p = 0,506$).

Psychopathologische Parameter

Die Schwere der Psychopathologie wurde bei allen Teilnehmenden mittels bestimmter Scores (für Details siehe auch Methodenteil und Anhang dieser Arbeit) ermittelt. Dabei fand sich für keinen der Scores ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Omega-3-FS- und Placebo-Gruppe.

(BPRS total: $U = 7701,000$; $Z = -0,887$; $p = 0,375$; SANS total: $U = 7508,500$; $Z = -1,210$; $p = 0,226$; YMRS total: $U = 7649,500$; $Z = -0,875$; $p = 0,382$; MADRS total: $U = 8135,000$; $Z = -0,590$; $p = 0,555$; SOFAS: $U = 8157,500$; $Z = -0,004$; $p = 0,997$; GF – Social: $U = 8180,500$; $Z = -0,083$; $p = 0,934$; GF – Role: $U = 8083,000$; $Z = -0,249$; $p = 0,803$).

In Zusammenschau aller epidemiologischen Vergleiche fanden sich bis auf einen Unterschied in der Geschlechterverteilung (Omega-3-FS-Gruppe mehr männliche Personen, Placebo-Gruppe mehr weibliche) keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen der Gesamtpopulation.

5.1.2 Einfluss der epidemiologischen Parameter auf die inPLA₂-Aktivität

Im nächsten Untersuchungsschritt wurde die Annahme geprüft, dass zum Zeitpunkt M₀ epidemiologische Parameter Einfluss auf die inPLA₂-Aktivität haben und demzufolge in nachfolgenden Berechnungen zu berücksichtigen waren. Als potentielle Co-Variablen gingen in die Analyse die Merkmale Geschlecht, Alter, Body-Mass-Index und Raucherstatus ein. Für die Subgruppenvergleiche nach Geschlecht und Raucherstatus wurde der Mann-Whitney-U-Test angewendet. Eine mögliche Korrelation zwischen Alter oder BMI und Aktivität der inPLA₂ wurde mittels Spearman-Korrelation untersucht, wobei im Folgenden (r) dem Spearman'schen Rangkorrelationskoeffizienten entspricht.

Geschlecht

Es ergab sich kein signifikanter Unterschied der inPLA₂-Aktivität zwischen männlichen und weiblichen Studienteilnehmern ($U = 7647,500$; $Z = -0,163$; $p = 0,870$).

Alter

Es zeigte sich eine moderate negative Korrelation zwischen Alter und inPLA₂-Aktivität, die inPLA₂ Aktivität nahm also im betrachteten Altersfenster mit zunehmendem Alter tendenziell ab ($r = -0,353$; $p < 0,001$). Aufgrund dieses Zusammenhangs ging das Alter als Co-Variable in die weiteren statistischen Auswertungen mittels ANCOVA mit ein.

Body-Mass-Index

Ein korrelativer Zusammenhang zwischen Body-Mass-Index und inPLA₂-Aktivität konnte nicht statistisch belegt werden ($r = -0,022$; $p = 0,746$).

Raucherstatus

Bezüglich der inPLA₂-Aktivität fand sich kein Unterschied zwischen Rauchern und Nichtrauchern ($U = 6657,000$; $Z = -1,212$; $p = 0,225$).

Zusammenfassend zu diesem Auswertungsabschnitt fand sich nur ein potentieller Einfluss des Alters auf die inPLA₂-Aktivität (negative Korrelation), der in weiteren Analysen berücksichtigt wurde.

5.2 Querschnittsanalysen bei M₀ (Baseline)

Folgende Analysen der membranbiologischen Target-Parameter beziehen sich auf die Gesamtpopulation (n = 265), bzw. auf jeweils kleinere Subpopulationen bei fehlenden Werten (s.u.), zum Zeitpunkt M₀, um vor Interventionsbeginn mögliche Unterschiede der inPLA₂-Aktivität zu detektieren und membranbiochemische Assoziationen zwischen inPLA₂-Aktivität und Membranfettsäureindices vor dem Einfluss der Intervention bei UHR-Patienten zu charakterisieren.

5.2.1 Vergleich der biologischen Parameter zum Zeitpunkt M₀ in der Gesamtpopulation zwischen den Behandlungsgruppen

Die für alle nachfolgenden Analysen relevanten biologischen Parameter waren die inPLA₂-Aktivität und verschiedene, internal etablierte Membranfettsäureparameter. Letztere beinhalteten den Omega-3-Index (Summenwert der Omega-3-FS EPA und DHA, n-3-Index) sowie das Verhältnis von Omega-3- zu Omega-6-FS (Quotient aus dem Summenwert der Omega-3-FS EPA und DHA sowie der Omega-6-FS AA, n-3/n-6-Verhältnis; zu Details in Bezug auf Nomenklatur und einzelnen Fettsäuren siehe Einleitung S. 23 und Methodik S. 45). Alle biologischen Target-Parameter sind für die Gesamtpopulation sowie getrennt nach Behandlungsgruppen vor Interventionsbeginn (M₀) in Tab. 8 gegenübergestellt. Der Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen ist in Abb. 9 grafisch veranschaulicht.

Tabelle 8: Biologische Parameter in der Gesamtpopulation zum Zeitpunkt M₀ (Baseline).

Biologischer Parameter M ₀ (Baseline)	Behandlungsgruppe					
	Alle	n	Omega-3-FS	n	Placebo	n
inPLA₂-Aktivität [U/ml] pro 1 mg/ml Serumprotein M (± SD)	2,480 (± 0,555)	250	2,462 (± 0,549)	128	2,503 (± 0,561)	121
n-3-Index [Mol-%] M (± SD)	3,081 (± 0,988)	261	3,066 (± 0,994)	137	3,098 (± 0,986)	124
n-3/n-6-Verhältnis M (± SD)	0,360 (± 0,141)	261	0,364 (± 0,133)	137	0,356 (± 0,150)	124

Nur bei 250 von 265 Teilnehmenden der Gesamtpopulation waren M₀-Informationen zur inPLA₂-Aktivität vorhanden, da von 15 Personen nur der M₆-Wert vorlag. Bei einer Person fehlte die Gruppenzuordnung zur Omega-3-FS- oder Placebo-Gruppe. Informationen zu den Membranfettsäureparametern zum Zeitpunkt M₀ standen bei 261 Patienten zur Verfügung. Die initiale univariate ANOCVA sowie der Mann-Whitney-U-Test zeigten keine Hinweise auf einen Gruppenunterschied hinsichtlich der inPLA₂-Aktivität im Serum (F(1,246) = 0,054; p = 0,817; $\eta_p^2 = 0,000$ und U = 7267,500; Z = -0,839; p = 0,402). Auch bezüglich des n-3-Index

konnte kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bei M_0 nachgewiesen werden ($F(1,258) = 0,092$; $p = 0,762$; $\eta_p^2 = 0,000$ und $U = 8318,000$; $Z = -0,289$; $p = 0,773$). Ebenso fand sich kein Unterschied hinsichtlich des n-3/n-6-Verhältnisses ($F(1,258) = 0,341$; $p = 0,560$; $\eta_p^2 = 0,001$ und $U = 7500,000$; $Z = -1,632$; $p = 0,103$).

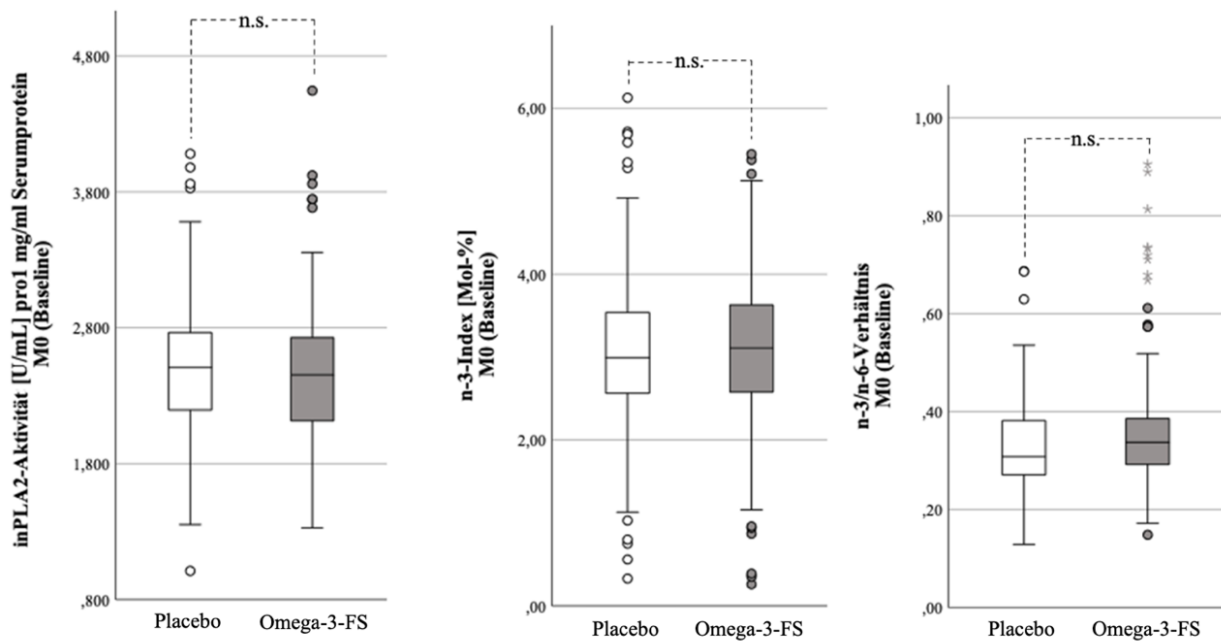


Abbildung 9: Boxplots. Vergleich der biologischen Parameter in der Gesamtpopulation zum Zeitpunkt M_0 zwischen den Behandlungsgruppen (Omega-3-FS vs. Placebo).

5.2.2 Vergleich der inPLA₂-Aktivität zum Zeitpunkt M_0 zwischen Patienten mit und ohne Transition

Den primären Endpunkt der NEURAPRO Studie bildete der Übergang vom UHR-Status in das Vollbild einer akuten psychotischen Erkrankung (Transition) bzw. dessen Beeinflussbarkeit durch die Omega-3-FS-Nahrungsergänzung. Von 250 Teilnehmenden (s.o.), welche für nachfolgende Analysen berücksichtigt wurden, entwickelten 23 UHR-Patienten innerhalb von 12 Monaten eine Transition, während 227 Personen keine Transition erlebten. Um der Frage nachzugehen, ob zum Zeitpunkt M_0 bereits etwaige Unterschiede der inPLA₂-Aktivität zwischen Transition- und Non-Transition-Patienten vorgelegen haben, wurden die Mittelwerte der Enzymaktivität verglichen (Mittelwerte in Tab. 9 aufgetragen). Mittels univariater ANCOVA und Mann-Whitney-U-Test konnte dabei kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden ($F(1,247) = 1,154$; $p = 0,284$; $\eta_p^2 = 0,005$ und $U = 1984,500$; $Z = -1,894$; $p = 0,058$). Tendenziell wiesen Transition-Patienten eine niedrigere inPLA₂-Aktivität auf (siehe Abb. 10).

Tabelle 9: Mittelwerte der inPLA₂-Aktivität zum Zeitpunkt M₀ bei der Gesamtpopulation sowie Transition- und Non-Transition-UHR-Patienten.

inPLA ₂ -Aktivität M ₀ (Baseline)	Transition in akute Psychose		
	Alle (n = 250)	Nein (n = 227)	Ja (n = 23)
inPLA ₂ -Aktivität [U/ml] pro 1 mg/ml Serumprotein, M (± SD)	2,480 (± 0,555)	2,497 (± 0,533)	2,308 (± 0,730)

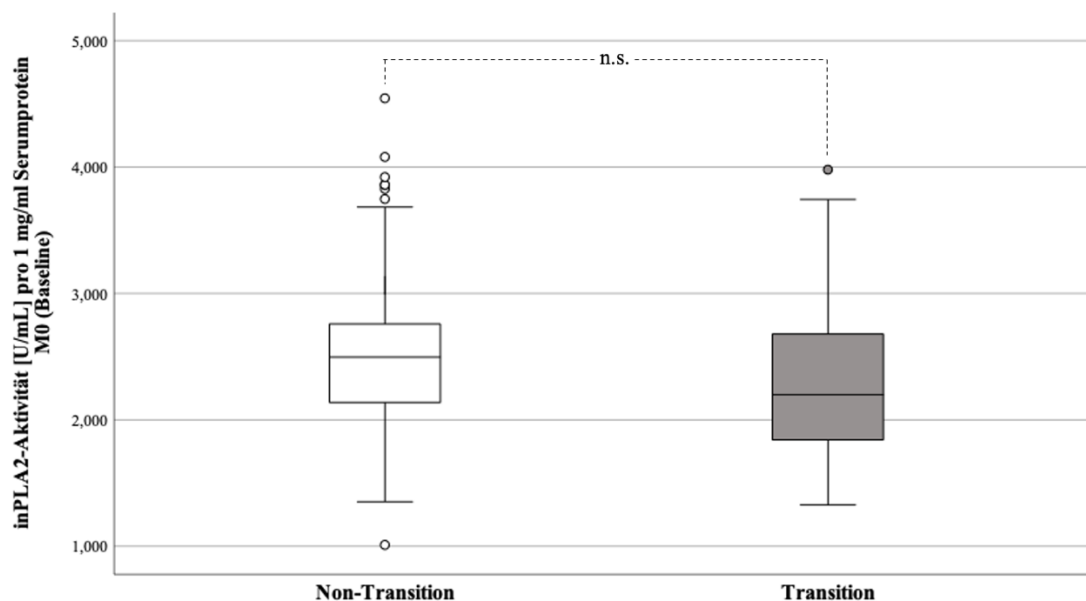


Abbildung 10: Boxplot. Gruppenunterschied der inPLA₂-Aktivität zum Zeitpunkt M₀ bei UHR-Patienten mit und ohne Übergang in das Vollbild eine akute Psychose nach 12 Monaten (Transition vs. Non-Transition).

5.2.3 Zusammenhänge zwischen Membranfettsäureprofilen und inPLA₂-Aktivität zum Zeitpunkt M₀

Um der Frage nachzugehen, inwiefern vor Interventionsbeginn (M₀) Zusammenhänge zwischen den Membranfettsäureprofilen und der inPLA₂-Aktivität bestanden, wurden Korrelationsanalysen nach Spearman angewandt, deren Ergebnisse in Tab. 10 dargestellt sind. Diese Untersuchung erfolgte in der gesamten Studienpopulation sowie jeweils in der Subgruppe der Transition- und Non-Transition-Patienten.

Die gesamte Kohorte zeigte bei M₀ signifikante, schwach negative Korrelationen zwischen dem n-3-Index sowie dem n-3/n-6-Verhältnis und der inPLA₂-Aktivität, je höher also die inPLA₂-Aktivität, desto geringer der Fettsäureanteil an Omega-3-FS und umgekehrt (siehe Tab.10).

Tabelle 10: Spearman-Korrelationen zwischen Membranfettsäureparametern und der inPLA₂-Aktivität zum Zeitpunkt M₀ bei der gesamten Studienpopulation sowie Transition und Non-Transition-UHR-Patienten.

Spearman-Korrelation M ₀ (Baseline)	Transition in akute Psychose		
	Alle (n = 246)	Nein (n = 224)	Ja (n = 22)
n-3-Index_inPLA₂-Aktivität			
Rangkorrelationskoeffizient r	-0,186*	-0,185*	-0,048
Signifikanz p	0,003	0,005	0,832
n-3/n-6-Verhältnis_inPLA₂-Aktivität			
Rangkorrelationskoeffizient r	-0,130*	-0,105	-0,103
Signifikanz p	0,041	0,117	0,647

* signifikantes Ergebnis, $p \leq 0,05$

In der Non-Transition-Subgruppe der Patienten ergab die Analyse eine signifikante, schwach negative Korrelation zwischen dem n-3-Index und der inPLA₂-Aktivität bei M₀ ($r = -0,185$; $p = 0,005$), wobei diese Korrelation bei Patienten mit Transition nicht mehr nachweisbar war ($r = -0,048$; $p = 0,832$). Zur grafischen Veranschaulichung sind die Korrelationen beider Gruppen in Abb. 11 dargestellt. Das n-3/n-6-Verhältnis und die inPLA₂-Aktivität korrelierten zum Zeitpunkt M₀ bei beiden Subgruppen nicht miteinander.

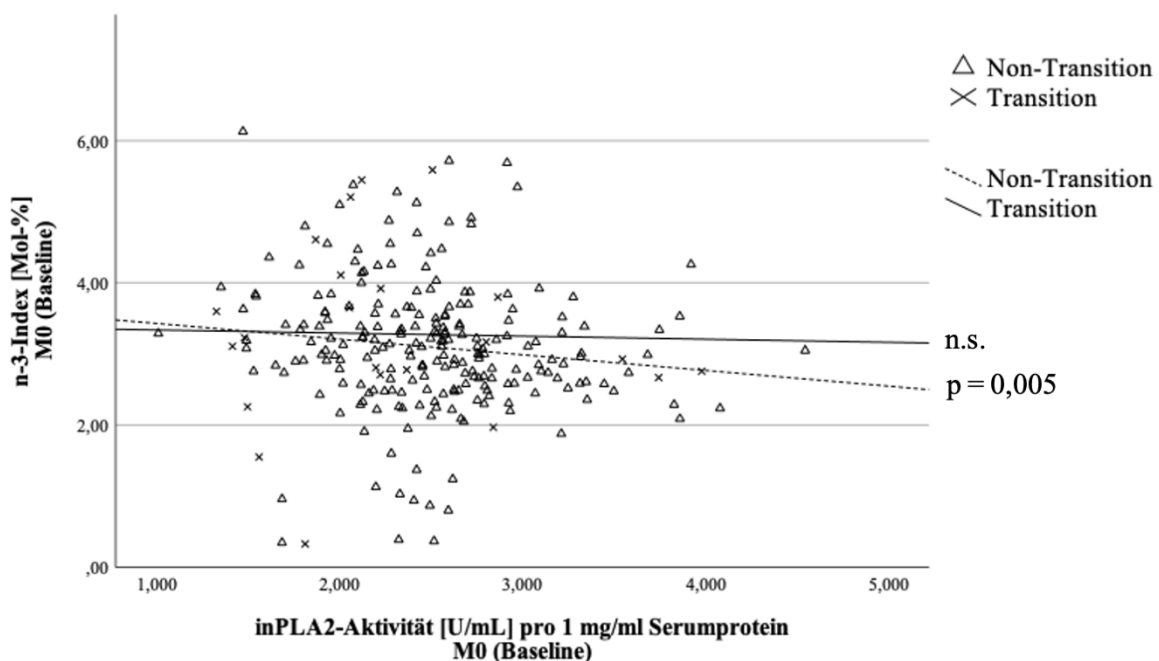


Abbildung 11: Streudiagramm. Korrelationen zwischen dem n-3-Index und der inPLA₂-Aktivität zum Zeitpunkt M₀ bei UHR-Patienten mit und ohne Übergang in eine akute Psychose innerhalb von 12 Monaten (Transition vs. Non-Transition).

5.2.4 Zusammenhänge zwischen Psychopathologie und inPLA₂-Aktivität zum Zeitpunkt M₀

Psychopathologische Symptome wurden anhand der Klassifikationsskalen BPRS, SANS, YMRS und MADRS erfasst, wobei hohe Punktzahlen eine hohe Symptomlast anzeigen. Das Funktionsniveau der Patienten wurde mittels der Ratingskalen SOFAS, GF-Social und GF-Role quantifiziert, wobei hohe Werte für ein gutes Alltagsfunktionsniveau sprechen. Die Erhebungsbögen der Psychopathologie bzw. des Funktionsniveaus sind im Anhang dieser Arbeit zur detaillierten Einsichtnahme hinterlegt. In die statistischen Analysen gingen jeweils die Gesamtscores ein. Mittels Spearman-Korrelation wurde geprüft, ob zum Zeitpunkt M₀ ein Zusammenhang zwischen der inPLA₂-Aktivität und der Schwere der Psychopathologie vorlag. Bezüglich des Gesamtscores der Negativsymptomatik (Gesamtscore der SANS-Ratingskala) fand sich eine statistisch signifikante Korrelation zur inPLA₂-Aktivität, welche sich mit einem Korrelationskoeffizienten von $r = -0,154$ als schwach negativ darstellte (siehe Tab. 12). Zur Absicherung dieses Befundes wurde die Analyse für die Teilnehmer aus den beiden größten Studienzentren (Melbourne und Wien, $n = 140$) noch einmal gesondert wiederholt, wobei hier die Korrelation zwischen SANS-Gesamtscore und inPLA₂-Aktivität bei M₀ nicht mehr nachweisbar war ($r = 0,036$; $p = 0,607$). In der Gesamtpopulation zeigten sich auch für alle anderen Scores der Psychopathologie bzw. des Funktionsniveaus keine statistisch signifikanten Korrelationen zur inPLA₂-Aktivität zum Zeitpunkt M₀. Die Rangkorrelationskoeffizienten mit den jeweiligen p-Werten sind in Tab. 11 zusammengestellt.

Tabelle 11: Spearman-Korrelationen zwischen den Gesamtscores der psychopathologischen Tests bzw. Funktionsbeurteilungen und der inPLA₂-Aktivität zum Zeitpunkt M₀.

Spearman-Korrelation M ₀ (Baseline)	BPRS_inPLA ₂ -Aktivität (n = 242)	SANS_inPLA ₂ -Aktivität (n = 242)	YMRS_inPLA ₂ -Aktivität (n = 241)	MADRS_inPLA ₂ -Aktivität (n = 246)	SOFAS_inPLA ₂ -Aktivität (n = 241)	GF-Social_inPLA ₂ -Aktivität (n = 242)	GF-Role_inPLA ₂ -Aktivität (n = 242)
Rangkorrelationskoeffizient r	-0,094	-0,154*	-0,083	-0,019	0,034	-0,001	0,021
Signifikanz p	0,145	0,017	0,198	0,766	0,595	0,992	0,745

* signifikantes Ergebnis, $p \leq 0,05$

In der Gesamtbetrachtung der Querschnittsanalysen zu den biologischen Parametern vor Interventionsbeginn (M₀) fanden sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Sowohl in der Gesamtpopulation als auch in der Subgruppe der Non-Transition-UHR-Patienten fand sich eine inverse Korrelation zwischen der inPLA₂-Aktivität und der Membranverfügbarkeit an Omega-3-FS, die sich in der (deutlich kleineren) Subgruppe der Transition-UHR-Patienten nicht mehr nachweisen ließ.

5.3 Verlaufsanalysen (Follow-up, M₀ vs. M₆)

In den nachfolgenden Analysen wurden die inPLA₂-Aktivität und Membranfettsäureprofile auf Verlaufseffekte während der Interventionsphase und etwaige Veränderungen ihrer biochemischen Assoziationen hin untersucht. In diesem Auswertungsschritt wurden nur Daten von Personen einbezogen, bei denen sowohl M₀- als auch M₆-Daten der inPLA₂-Aktivität vorhanden waren. Alle hier referierten Ergebnisse beziehen sich dementsprechend nur auf diese Teilpopulation von n = 191. In der nachfolgenden Tab. 12 sind die epidemiologischen Parameter dieser Teilpopulation analog zur Gesamtpopulation auf S. 48 (Tab. 6) zusammengestellt.

Tabelle 12: Epidemiologische Daten der Behandlungsgruppen in der Verlaufspopulation zur inPLA₂-Aktivität.

	Omega-3-FS-Gruppe	Placebo-Gruppe
Anzahl n	99	91
Geschlecht		
männlich	53 (53,5%)	36 (39,6%)
weiblich	46 (46,5%)	55 (60,4%)
Alter [Jahre]	min 13 / max 37	min 13/ max 33
M (± SD)	19,0 (± 4,7)	18,9 (± 4,4)
Body-Mass-Index [kg m⁻²]	min 14,7 / max 48,0	min 14,7 / max 43,2
M (± SD)	24,2 (± 6,2)	23,7 (± 5,1)
Rauchen		
ja	33 (33,3%)	42 (46,2%)
nein	65 (65,7%)	48 (52,7%)
fehlend	1 (1,0%)	1 (1,1%)
Einnahme von Antidepressiva		
nein	37 (37,4%)	33 (36,3%)
< 1 Monat	1 (1,0%)	6 (6,6%)
> 1 Monat	60 (60,6%)	51 (56,0%)
fehlend	1 (1,0%)	1 (1,1%)
Anzahl der CBCM-Sitzungen		
M (± SD)	11,5 (± 5,7)	11,1 (± 5,7)
Psychopathologie M₀ (Baseline), M (± SD)		
BPRS total	40,4 (± 9,6)	39,5 (± 8,0)
SANS total	18,4 (± 13,4)	16,2 (± 12,1)
YMRS total	2,9 (± 2,6)	2,6 (± 2,2)
MADRS total	19,2 (± 8,2)	18,5 (± 9,2)
SOFAS	53,9 (± 11,7)	54,5 (± 12,0)
GF – Social	6,6 (± 1,2)	6,4 (± 1,3)
GF – Role	6,0 (± 1,5)	5,9 (± 1,6)
Transition (Übergang in akute Psychose nach 12 Monaten)		
nein	90 (90,9 %)	84 (92,3 %)
ja	9 (9,1 %)	7 (7,7 %)

5.3.1 Vergleich der biologischen Parameter zum Zeitpunkt M_0 in der Teilpopulation zur Untersuchung der Interventionseffekte

Entsprechend der Querschnittsanalyse aller M_0 -Daten (S. 53) wurden die M_0 -Daten der in die Verlaufsuntersuchung einbezogenen Teilpopulation auch noch einmal verglichen. Wie durch die Gruppen-Parallelisierung beabsichtigt, fanden sich auch in der Teilpopulation der 191 UHR-Patienten bei M_0 keine signifikanten Unterschiede der inPLA₂-Aktivität im Serum ($F(1,187) = 0,006$; $p = 0,940$; $\eta_p^2 = 0,000$ und $U = 4378,000$; $Z = -0,334$; $p = 0,738$). In Bezug auf die Parameter des Membranfettsäureprofils wies der n-3-Index keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bei M_0 auf ($F(1,186) = 0,321$; $p = 0,572$; $\eta_p^2 = 0,002$ und $U = 4329,000$; $Z = -0,217$; $p = 0,828$), ebenso das n-3/n-6-Verhältnis vor Interventionsbeginn ($F(1,185) = 0,000$; $p = 0,988$; $\eta_p^2 = 0,000$ und $U = 4084,000$; $Z = -0,875$; $p = 0,382$). Daher war das Vorliegen gleicher Bedingungen der Behandlungsgruppen bezüglich der biologischen Parameter als Grundlage für Verlaufsanalysen nach gruppenstatistischen Maßgaben gegeben. Ein Überblick über die Mittelwerte der biologischen Zielparame-ter der Omega-3-FS- und Placebo-Gruppe wird in Tab. 13, eine grafische Darstellung des Gruppenvergleichs in Abb.12 gegeben.

Tabelle 13: Biologische Parameter in der Verlaufspopulation zum Zeitpunkt M_0 (Baseline).

Biologischer Parameter M_0 (Baseline)	Behandlungsgruppe					
	Alle	n	Omega-3-FS	n	Placebo	n
inPLA₂-Aktivität [U/ml] pro 1 mg/ml Serumprotein M (\pm SD)	2,482 (\pm 0,513)	191	2,480 (\pm 0,502)	99	2,491 (\pm 0,525)	91
n-3-Index [Mol-%] M (\pm SD)	3,152 (\pm 1,021)	187	3,111 (\pm 1,016)	97	3,196 (\pm 1,031)	90
n-3/n-6-Verhältnis M (\pm SD)	0,370 (\pm 0,152)	187	0,370 (\pm 0,141)	97	0,371 (\pm 0,163)	90

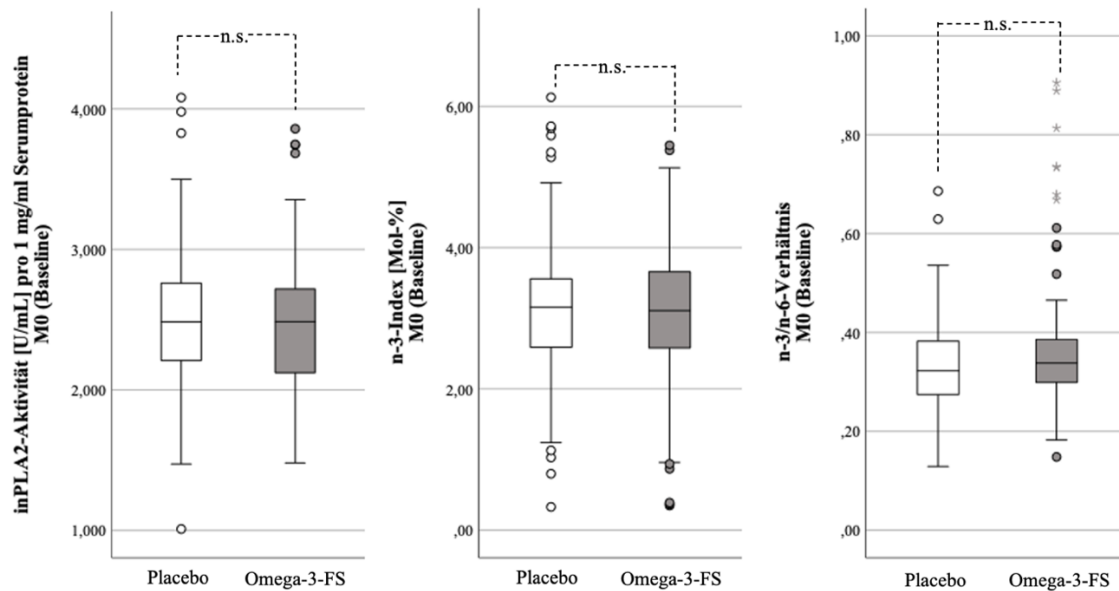


Abbildung 12: Boxplots. Vergleich der biologischen Parameter in der Verlaufspopulation zum Zeitpunkt M_0 zwischen den Behandlungsgruppen (Omega-3-FS vs. Placebo).

5.3.2 Veränderung der Membranfettsäureprofile von Zeitpunkt M_0 zu M_6

Die Veränderung der Fettsäureparameter im Interventionszeitraum ist im Rahmen der Substitutionsstudie mit Omega-3-FS ein wesentliches Qualitäts- und Compliance-Merkmal. Daher wird dieser Auswertungsschritt der Verlaufsuntersuchung der inPLA₂-Aktivität vorangestellt. Hierfür wurde zur ersten explorativen Analyse eine ANCOVA mit Messwiederholung (Mixed Model ANCOVA) angewendet, wobei der Messzeitpunkt (n-3-Index bzw. n-3/n-6-Verhältnis zu M_0 und M_6) als Innersubjektfaktor, die Behandlungsgruppe (Omega-3-FS bzw. Placebo) als Zwischensubjektfaktor und die Variable Alter als Kovariate eingingen. Bezüglich des n-3-Index zeigten sich eine statistisch signifikante Interaktion zwischen Messzeitpunkt und Behandlungsgruppe ($F(1,184) = 19,269$; $p < 0,001$; $\eta_p^2 = 0,095$) sowie ein signifikanter Haupteffekt der Behandlungsgruppe ($F(1,184) = 8,430$; $p = 0,004$; $\eta_p^2 = 0,044$). Ein statistisch signifikanter Effekt des Faktors Messzeitpunkt konnte in Bezug auf den n-3-Index nicht belegt werden ($F(1,184) = 0,234$; $p = 0,623$; partielles $\eta^2 = 0,001$).

Für das n-3/n-6-Verhältnis ergaben sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Interaktionseffekt (Messzeitpunkt x Behandlungsgruppe) ($F(1,184) = 21,182$; $p < 0,001$; $\eta_p^2 = 0,103$) sowie ein signifikanter Effekt des Faktors Behandlungsgruppe ($F(1,184) = 18,108$; $p < 0,001$; $\eta_p^2 = 0,090$), jedoch kein signifikanter Haupteffekt des Messzeitpunktes ($F(1,184) = 0,047$; $p = 0,820$; $\eta_p^2 = 0,000$). Die deskriptive Statistik in Tab. 14 zeigt eine Zusammenfassung der Mittelwerte der Fettsäureparameter im Verlauf.

Tabelle 14: Mittelwerte der Membranfettsäureparameter zu den Zeitpunkten M_0 und M_6 in der Verlaufspopulation, gruppentrennt für beide Behandlungsgruppen (Omega-3-FS und Placebo).

Membranfettsäureparameter	Behandlungsgruppe			
	Omega-3-FS (n = 97)		Placebo (n = 90)	
	M_0 (Baseline)	M_6 (Follow-up)	M_0 (Baseline)	M_6 (Follow-up)
n-3-Index [Mol-%], M (\pm SD)	3,111 (\pm 1,016)	4,070 (\pm 1,387)	3,196 (\pm 1,031)	3,177 (\pm 1,369)
n-3/n-6-Verhältnis M (\pm SD)	0,369 (\pm 0,141)	0,501 (\pm 0,162)	0,371 (\pm 0,163)	0,364 (\pm 0,129)

Die Veränderung der Fettsäureparameter innerhalb der Behandlungsgruppen über die Zeit wurde mittels ANCOVA mit Messwiederholung (unter Berücksichtigung der Variable Alter als Kovariate) bzw. mit dem für diese Stichprobe valideren Wilcoxon-Test untersucht. Unter der Substitutionsbedingung mit Omega-3-FS stiegen sowohl der n-3-Index ($F(1,96) = 35,014$; $p < 0,001$; $\eta_p^2 = 0,267$ und $Z = -5,203$; $p < 0,001$) als auch das n-3/n-6-Verhältnis ($F(1,96) = 35,400$; $p < 0,001$; $\eta_p^2 = 0,269$ und $Z = -5,514$; $p < 0,001$) statistisch signifikant an. In der Placebo-Gruppe konnte weder in Bezug auf den n-3-Index ($F(1,89) = 0,015$; $p = 0,901$; $\eta_p^2 = 0,000$ und $Z = -0,195$; $p = 0,845$) noch in Bezug auf das n-3/n-6-Verhältnis ($F(1,89) = 0,105$; $p = 0,746$; $\eta_p^2 = 0,001$ und $Z = -0,445$; $p = 0,657$) eine statistisch signifikante Veränderung im Verlauf des Interventionsintervalls festgestellt werden. Die Verlaufseffekte auf die Fettsäureparameter sind in Abb. 13 grafisch dargestellt.

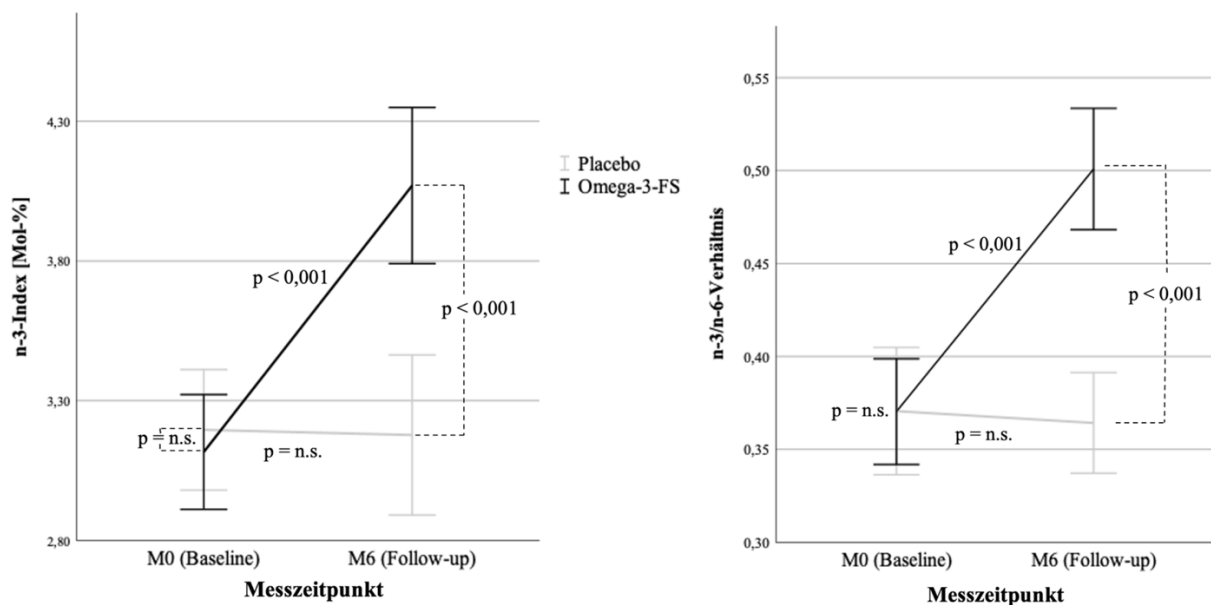


Abbildung 13: Liniendiagramme mit Fehlerbalken (\pm 95% KI). Veränderung der Fettsäureparameter von Zeitpunkt M_0 zu M_6 in der Omega-3-FS- und Placebo-Gruppe.

Ob es Unterschiede der Fettsäureparameter zwischen den zwei Behandlungsgruppen zu den jeweiligen Messzeitpunkten gab, wurde mittels univariater ANCOVA sowie Mann-Whitney-U-Test ermittelt. Wie bereits oben zusammengefasst (siehe S. 59), unterschieden sich Omega-3-FS- und Placebo-Gruppe hinsichtlich der biologischen Parameter zum Zeitpunkt M_0 nicht voneinander, wobei der Unterschied der Fettsäureparameter bei M_6 (nach Intervention) statistische Signifikanz erreichte. Im Vergleich zu Placebo wiesen die UHR-Patienten der Omega-3-FS-Gruppe zu M_6 einen höheren n-3-Index ($F(1,184) = 19,424$; $p < 0,001$; $\eta_p^2 = 0,095$ und $U = 2791,000$; $Z = -4,256$; $p < 0,001$) sowie ein höheres n-3/n-6-Verhältnis ($F(1,184) = 40,049$; $p < 0,001$; $\eta_p^2 = 0,179$ und $U = 2281,000$; $Z = -5,635$; $p < 0,001$) auf. In Abb. 14 sind die Gruppenunterschiede zu M_6 grafisch zusammengefasst.

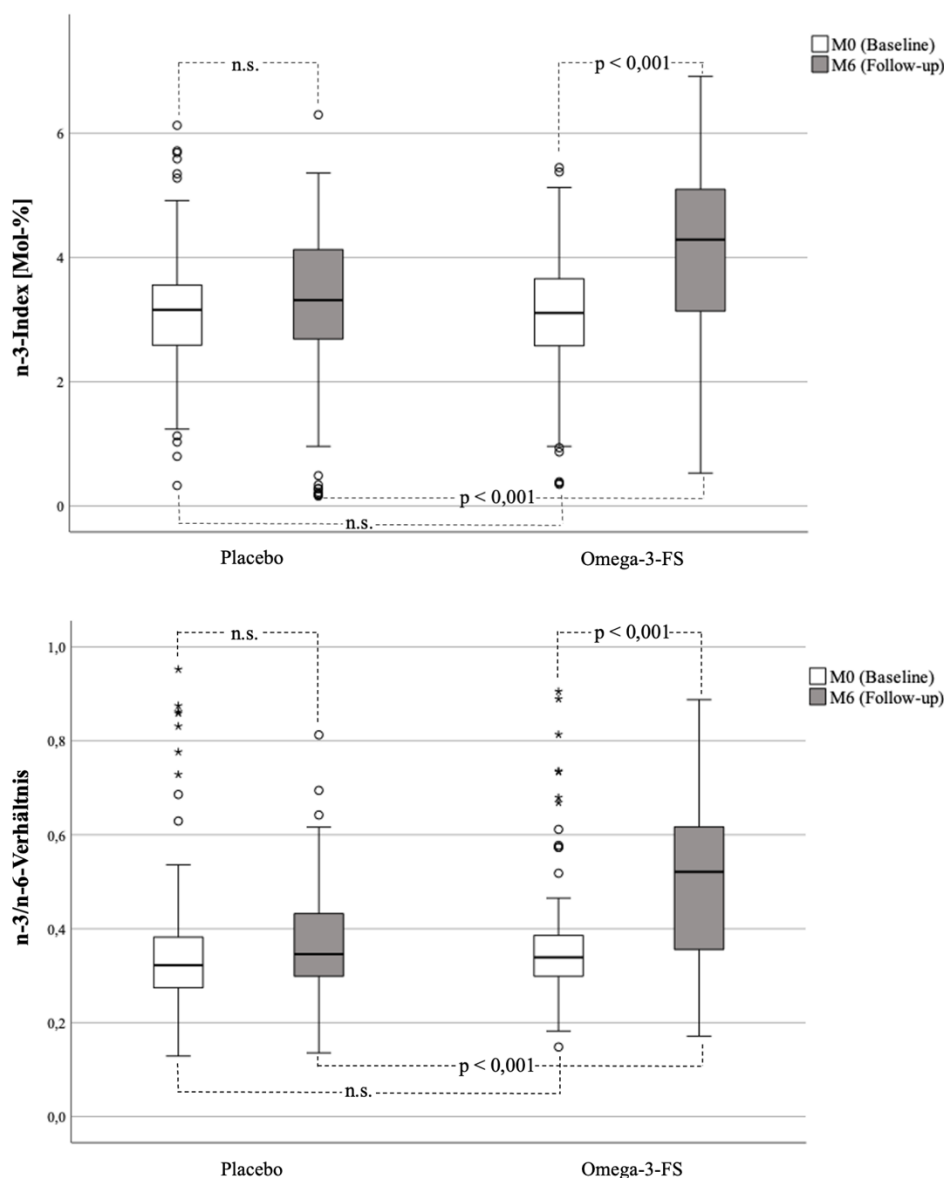


Abbildung 14: Boxplots. Vergleich des n-3-Index (oben) sowie n-3/n-6-Verhältnisses (unten) zu den Zeitpunkten M_0 und M_6 zwischen den Behandlungsgruppen (Omega-3-FS vs. Placebo).

Der n-3-Index und das n-3-/n-6-Verhältnis veränderten sich in der Omega-3-FS- und Placebo-Gruppe signifikant unterschiedlich über die Zeit, wobei beide Parameter nur in der Omega-3-FS-Gruppe signifikant anstiegen und am Ende der Intervention signifikant über denen der Placebo-Gruppe lagen.

5.3.3 Veränderung der inPLA₂-Aktivität von Zeitpunkt M₀ zu M₆

5.3.3.1 Vergleich der inPLA₂-Aktivität zwischen den Behandlungsgruppen

Angesichts der Ergebnisse des vorausgegangenen Auswertungsschrittes zu den Fettsäureparametern wird mit dem hier referierten Auswertungsschritt nun der eigentlichen Kernfrage der Arbeit, den Effekten der Omega-3-FS-Veränderungen auf die inPLA₂-Aktivität, nachgegangen. Statistisch wurde schrittweise und analog zu den Fettsäureparametern vorgegangen. Die Mixed Model ANCOVA ergab weder einen statistisch signifikanten Haupteffekt für den Faktor Behandlungsgruppe (Omega-3-FS und Placebo) ($F(1,187) = 0,145$; $p = 0,703$; $\eta_p^2 = 0,001$) und den Faktor Messzeitpunkt (M₀ und M₆) ($F(1,187) = 2,690$; $p = 0,103$; $\eta_p^2 = 0,014$), noch eine signifikante Interaktion zwischen beiden Faktoren ($F(1,187) = 0,197$; $p = 0,657$; $\eta_p^2 = 0,001$). Die Mittelwerte der inPLA₂-Aktivität beider Behandlungsgruppen zu M₀ und M₆ finden sich in Tab. 15.

Tabelle 15: Mittelwerte der inPLA₂-Aktivität zu den Zeitpunkten M₀ zu M₆ in der Verlaufspopulation, gruppengetreunt für beide Behandlungsgruppen (Omega-3-FS und Placebo).

	Behandlungsgruppe			
	Omega-3-FS (n = 99)		Placebo (n = 91)	
	M ₀ (Baseline)	M ₆ (Follow-up)	M ₀ (Baseline)	M ₆ (Follow-up)
inPLA₂-Aktivität [U/ml] pro 1 mg/ml Serumprotein, M (± SD)	2,480 (± 0,502)	2,446 (± 0,671)	2,491 (± 0,525)	2,500 (± 0,663)

Weder in der ANCOVA mit Messwiederholung noch mittels Wilcoxon-Test ließen sich signifikante Veränderungen der inPLA₂-Aktivität in der Omega-3-FS-Gruppe ($F(1,97) = 2,078$; $p=0,153$; $\eta_p^2 = 0,021$ und $Z = -1,033$; $p = 0,302$) oder in der Placebo-Gruppe ($F(1,89) = 0,780$; $p=0,380$; $\eta_p^2 = 0,009$ und $Z = -0,11$; $p = 0,912$) zwischen den Messzeitpunkten M₀ und M₆ nachweisen. Wie in Abb. 15 und 16 sichtbar, zeigte sich in der Omega-3-FS-Gruppe lediglich eine Tendenz zur Verminderung der inPLA₂-Aktivität unter Omega-3-FS-Substitution. Im Querschnittsvergleich zeigte sich weder zu M₀ (siehe S. 59), noch zu M₆ ($F(1,187) = 0,258$; $p = 0,612$; $\eta_p^2 = 0,001$ und $U = 4152,000$; $Z = -0,931$; $p = 0,352$) ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied der inPLA₂-Aktivität zwischen beiden Behandlungsgruppen. Die in Abb.

15 und 16 angedeutete Tendenz einer niedrigeren inPLA₂-Aktivität in der Omega-3-FS-Gruppe verglichen mit der Placebo-Gruppe zum Zeitpunkt M₆ (nach Intervention) erreichte keine statistische Bedeutsamkeit.

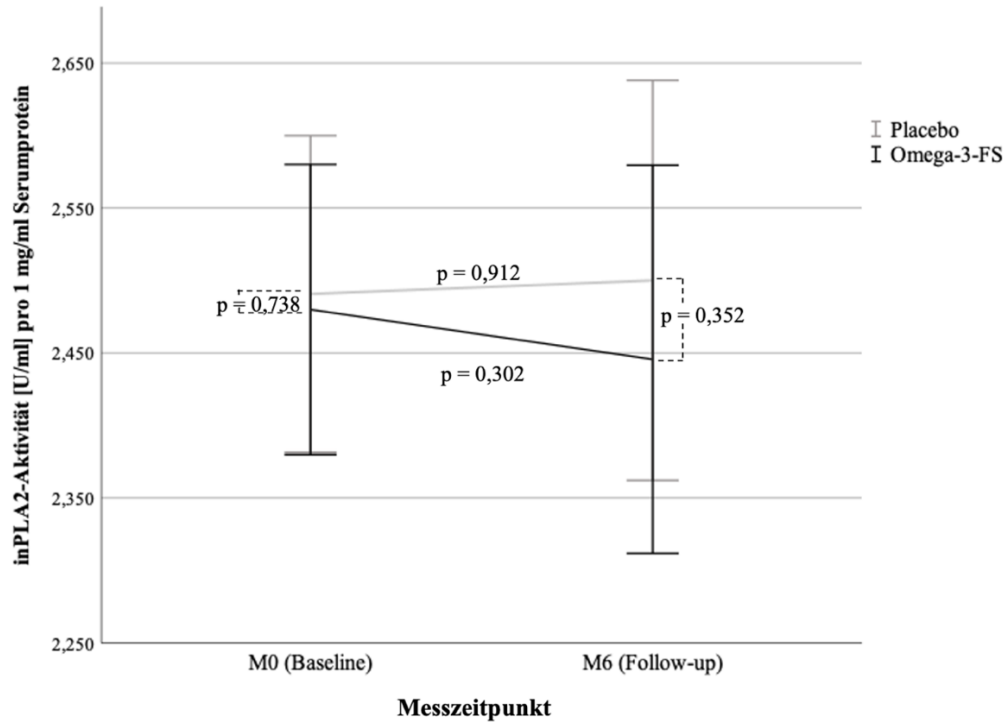


Abbildung 15: Liniendiagramm mit Fehlerbalken (\pm 95% KI). Veränderung der inPLA₂-Aktivität von Zeitpunkt M₀ zu M₆ bei der Omega-3-FS- und Placebo-Gruppe. Es zeichnet sich ein Abfall der inPLA₂-Aktivität in der Omega-3-FS-Gruppe ab.

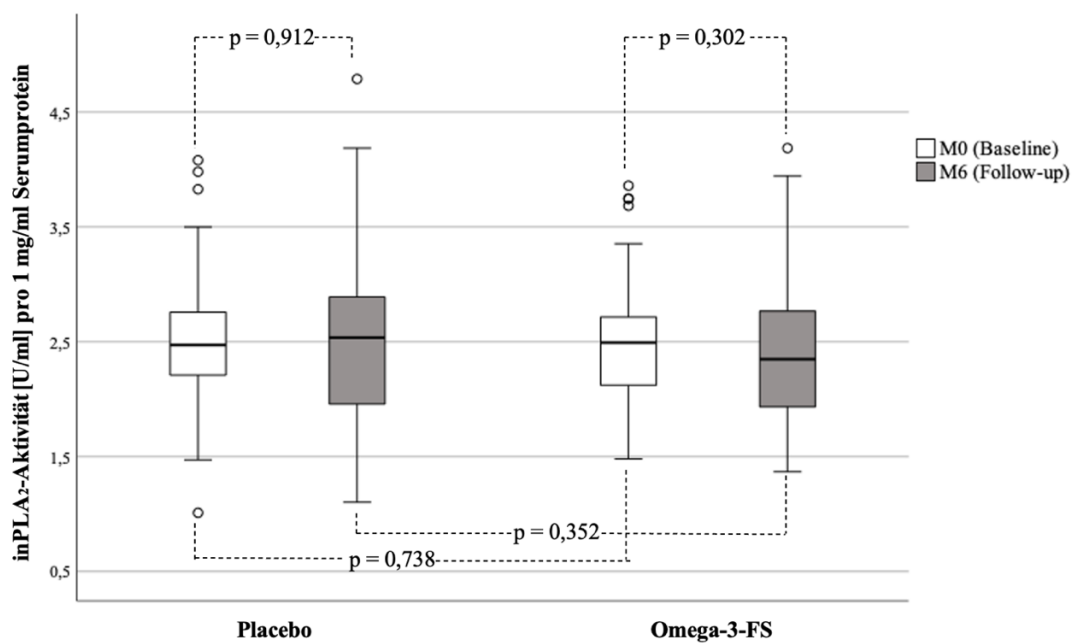


Abbildung 16: Boxplots. Vergleich der inPLA₂-Aktivität zu den Zeitpunkten M₀ und M₆ zwischen den Behandlungsgruppen (Omega-3-FS vs. Placebo).

Um den Einfluss der Variable Zentrum (siehe hierzu auch Ergebnisse, S. 70 und Diskussion, S. 86) bei der Bearbeitung der Kernfrage dieser Arbeit so gering wie möglich zu halten, wurde die vorangegangene Auswertung zur Dynamik der inPLA₂-Aktivität unter der Omega-3-FS- und Placebo-Bedingung für die Subpopulation aus den beiden größten Studienzentren (Melbourne und Wien, n = 115) wiederholt. Hierbei ergab sich keine Befundänderung - es konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied der Veränderungen der inPLA₂-Aktivität über den Interventionszeitraum zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden.

Die inPLA₂-Aktivität veränderte sich zwischen den Behandlungsgruppen nicht unterschiedlich über den Interventionszeitraum. In der Omega-3-FS-Gruppe fand sich im Verlauf eine Tendenz zur Verminderung der inPLA₂-Aktivität unter Substitution. Die inPLA₂-Aktivität war im Gruppenvergleich bei M₆ in der Omega-3-FS-Gruppe entsprechend niedriger, jedoch ohne nachgewiesene statistische Relevanz.

5.3.3.2 Vergleich der inPLA₂-Aktivität in nach Veränderung des n-3-Index-definierten (Compliance-korrigierten) Behandlungsgruppen

Ausgehend vom Negativbefund der NEURAPRO-Studie hinsichtlich des primären Endpunktes einer verminderten Übergangsrate in die akute Psychose unter Omega-3-FS-Substitution (McGorry et al. 2017) wurde die Interaktion zwischen Power der Studie und Compliance der Studienteilnehmenden intensiv diskutiert. Schlögelhofer et al. berichteten, dass die Interventionsvorgaben in der NEURAPRO-Studie von fast 58% der Teilnehmenden nicht eingehalten wurden (Schlögelhofer et al. 2018). Die erhobenen Fettsäureparameter gelten als präzise biologische Marker für den mittelfristigen (Wochen bis Monate) Gehalt der Nahrung an Omega-3-FS und sukzessive den Gehalt der Omega-3-FS in neuronalen Membranen (Harris 2007, Makhoul et al. 2011, Owen et al. 2004). Um den auch für die vorliegende Untersuchung bedeutsamen Aspekt der Compliance zu berücksichtigen, wurden, abweichend zur ursprünglichen Gruppenzuordnung, nun Veränderungen der Omega-3-FS-Spiegel als Maß für eine hinreichende Intervention (Compliance) eingesetzt und entsprechend Omega-3-FS- und Placebo-Gruppe neu definiert. Dazu wurde die Differenz der n-3-Indices zwischen M₀ und M₆ gebildet (n-3-Index M₆ minus n-3-Index M₀) und mittels explorativer Datenanalyse das oberste und unterste Quartil der Veränderungen errechnet. Als neue, maximal compliant, Behandlungsgruppe wurden die UHR-Patienten mit einer Veränderung des n-3-Index oberhalb des 75%-Quartils (>1,550 [Mol-%]) definiert, also einem maximalen Anstieg des n-3-FS-Index. Als neu definierte Placebo-Gruppe dienten alle Patienten mit einer Veränderung des n-3-Index unterhalb des 25%-Quartils (≤ -0,370 [Mol-%]), also Personen, bei denen es zu einem

größtmöglichen Abfall des Gehaltes an Omega-3-FS kam. Eine Reduktion der Stichprobengröße auf $n = 94$ wurde akzeptiert, um die beiden Gruppen bezüglich eines möglichen Interventionseffektes möglichst deutlich voneinander zu trennen. Statistische Analysen fanden wie oben beschrieben Anwendung. Es zeigte sich in der Mixed Model ANCOVA weder ein signifikanter Haupteffekt in Bezug auf den Faktor Gruppe (Abfall und Anstieg des n-3-Index) ($F(1,91) = 1,147$; $p = 0,287$; $\eta_p^2 = 0,012$) noch den Faktor Messzeitpunkt (inPLA₂-Aktivität zu M₀ und M₆) ($F(1,91) = 1,407$; $p = 0,239$; $\eta_p^2 = 0,015$). Auch fand sich zwischen beiden Faktoren keine signifikante Interaktion ($F(1,91) = 1,432$; $p = 0,235$; $\eta_p^2 = 0,015$). Tab. 16 zeigt die sich aus der Neugruppierung ergebenden Mittelwerte der inPLA₂-Aktivität für beide Messzeitpunkte.

Tabelle 16: Mittelwerte der inPLA₂-Aktivität zu den Zeitpunkten M₀ und M₆, bei nach n-3-Index-Veränderung im Verlauf (Anstieg und Abfall) definierten Patientengruppen.

	Veränderung n-3-Index von M ₀ (Baseline) bis M ₆ (Follow-up)			
	Anstieg, > 75%-Quartil (n = 47) (neu definierte Omega-3-FS-Gruppe)		Abfall, < 25%-Quartil (n = 47) (neu definierte Placebo-Gruppe)	
	M ₀ (Baseline)	M ₆ (Follow-up)	M ₀ (Baseline)	M ₆ (Follow-up)
inPLA₂-Aktivität [U/ml] pro 1 mg/ml Serumprotein, M (± SD)	2,599 (± 0,627)	2,577 (± 0,828)	2,460 (± 0,365)	2,617 (± 0,591)

In der neu definierten Omega-3-FS-Gruppe (n-3-Index Anstieg, > 75%-Quartil) zeigte sich in der ANCOVA mit Messwiederholung kein statistisch signifikanter Unterschied der inPLA₂-Aktivität zwischen M₀ und M₆ ($F(1,45) = 0,131$; $p = 0,719$; $\eta_p^2 = 0,003$ und $Z = -1,132$; $p = 0,258$), ebenso in der neu definierten Placebo-Gruppe (n-3-Index Verminderung, < 25%-Quartil) ($F(1,45) = 2,300$; $p = 0,136$; $\eta_p^2 = 0,049$). Tendenziell konnte in der Placebo-Gruppe jedoch ein Anstieg der inPLA₂-Aktivität aufgezeigt werden, wobei die Ergebnisse im Wilcoxon-Test Trendniveau ($p \leq 0,1$) erreichten ($Z = -1,661$; $p = 0,097$) (siehe Abb. 17). Im Querschnittsvergleich der inPLA₂-Aktivität zwischen beiden Gruppen konnte weder zu M₀ ($F(1,91) = 3,557$; $p = 0,063$; $\eta_p^2 = 0,038$ und $U = 928,000$; $Z = -1,335$; $p = 0,182$), noch zu M₆ ($F(1,91) = 0,050$; $p = 0,823$; $\eta_p^2 = 0,001$ und $U = 978,000$; $Z = -0,957$; $p = 0,339$) ein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Abb. 18 fasst diese Ergebnisse grafisch zusammen.

Identisch zum vorherigen Auswertungsabschnitt ergab sich bei Wiederholung der Analysen in der Subpopulation aus den beiden größten Studienzentren (Melbourne und Wien, $n = 68$) keine Befundänderung. Die inPLA₂-Aktivität veränderte sich über den Interventionszeitraum zwischen den nach Compliance kontrollierten Gruppen nicht signifikant unterschiedlich.

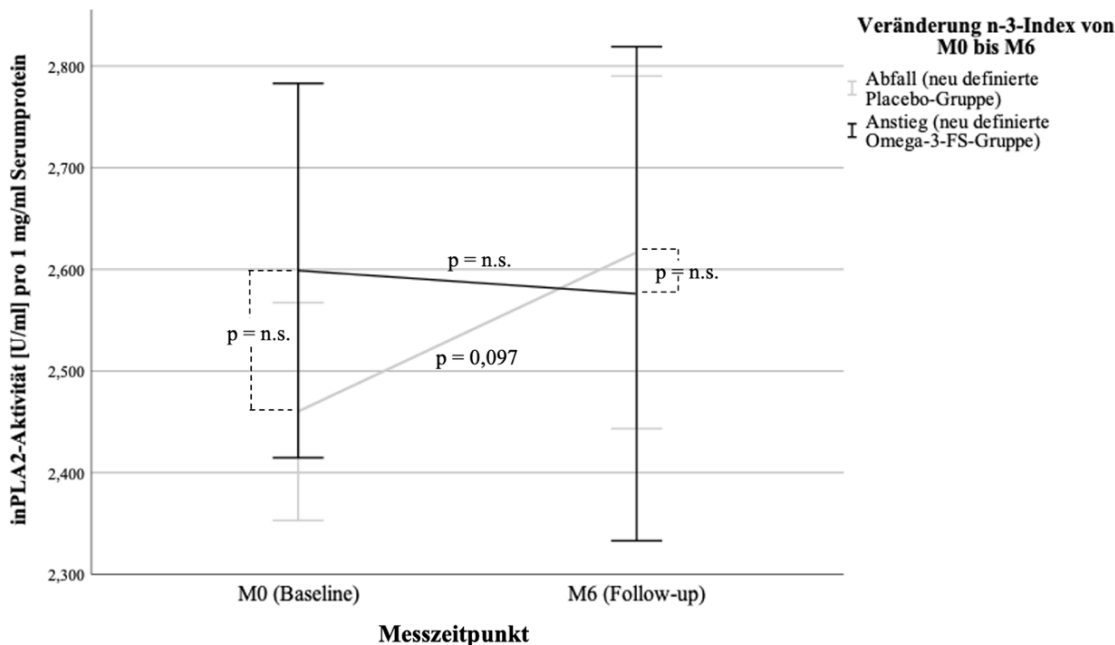


Abbildung 17: Liniendiagramm mit Fehlerbalken (\pm 95% KI). Veränderung der inPLA₂-Aktivität von Zeitpunkt M₀ zu M₆ gruppengetrennt für die nach n-3-Index-Veränderung im Verlauf (Anstieg vs. Abfall) definierten Patientengruppen. Der Anstieg der inPLA₂-Aktivität bei Patienten mit Verminderung des n-3-Index (neu definierte Placebo-Gruppe) erreichte statistisches Trendniveau.

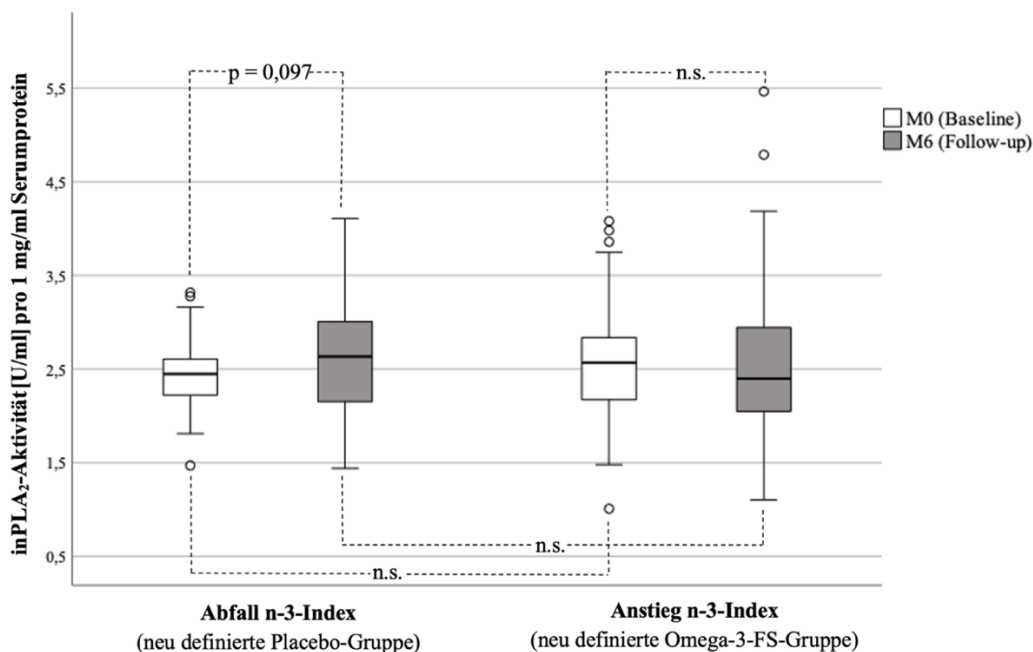


Abbildung 18: Boxplots. Vergleich der inPLA₂-Aktivität zu den Zeitpunkten M₀ und M₆ gruppengetrennt für die nach n-3-Index-Veränderung im Verlauf (Anstieg vs. Abfall) definierten Patientengruppen.

Auch in den nach Compliance kontrollierten Gruppen veränderte sich die inPLA₂-Aktivität im Interventionszeitraum nicht unterschiedlich zwischen den Gruppen. In der neu definierten Omega-3-FS-Gruppe fand sich im Verlauf erneut eine Tendenz zur Verminderung der inPLA₂-Aktivität (s.o.). In der Placebo-Gruppe nahm die inPLA₂-Aktivität über den Interventionszeitraum auf Trendniveau zu.

5.3.3.3 Vergleich der inPLA₂-Aktivität zwischen Transition- und Non-Transition-UHR-Patienten

Wie in der Einleitung (S. 28) dargestellt, wurde die inPLA₂-Aktivität bislang als potentieller Verlaufsparemeter der Transition-Phase, d.h. des Übergangs in die akute Psychose, diskutiert. Entsprechend soll im Folgenden der Frage nachgegangen werden, ob sich die inPLA₂-Aktivität bei Transition- und Non-Transition-UHR-Patienten zwischen M₀ und M₆ unterschiedlich veränderte. Mittels Mixed Model ANCOVA konnten ein statistisch signifikanter Interaktionseffekt zwischen den Faktoren Messzeitpunkt und Transition ($F(1,188) = 4,609$; $p = 0,033$; $\eta_p^2 = 0,024$) sowie ein signifikanter Haupteffekt für den Faktor Messzeitpunkt ($F(1,188) = 5,107$; $p = 0,025$; $\eta_p^2 = 0,026$) festgestellt werden. Für den Faktor Transition wurde hingegen kein signifikanter Effekt aufgedeckt ($F(1,188) = 0,930$; $p = 0,336$; $\eta_p^2 = 0,005$). Tab. 17 gibt einen Überblick über die Mittelwerte der inPLA₂-Aktivität der beiden Gruppen zu den Messezeitpunkten.

Tabelle 17: Mittelwerte der inPLA₂-Aktivität zu den Zeitpunkten M₀ und M₆, gruppengengetrennt für Transition- und Non-Transition-UHR-Patienten nach 12-monatigem Follow-up-Zeitraum.

	Transition in akute Psychose			
	Nein (n = 175)		Ja (n = 16)	
	M ₀ (Baseline)	M ₆ (Follow-up)	M ₀ (Baseline)	M ₆ (Follow-up)
inPLA₂-Aktivität [U/ml] pro 1 mg/ml Serumprotein, M (± SD)	2,490 (± 0,493)	2,447 (± 0,643)	2,435 (± 0,704)	2,745 (± 0,856)

Weder bei Transition-Patienten ($F(1,14) = 2,650$; $p = 0,126$; $\eta_p^2 = 0,159$ und $Z = -1,086$; $p = 0,278$), noch bei Non-Transition Patienten ($F(1,173) = 1,148$; $p = 0,285$; $\eta_p^2 = 0,007$ und $Z = -1,219$; $p = 0,223$) fand sich im Vergleich der inPLA₂-Aktivität zwischen Messzeitpunkt M₀ und M₆ eine statistisch signifikante Veränderung. Die Grafik in Abb.19 illustriert eine Tendenz zum Anstieg der Enzymaktivität bei Transition-Patienten. Während sich zu M₀ die inPLA₂-Aktivität zwischen Transition- und Non-Transition-Patienten nicht unterschied ($F(1,188) = 0,202$; $p = 0,654$; $\eta_p^2 = 0,001$ und $U = 1235,000$; $Z = -0,777$; $p = 0,437$), zeigte der Querschnittsvergleich zu M₆ entsprechend einen Unterschied auf Trendniveau ($F(1,188) = 3,238$; $p = 0,074$; $\eta_p^2 = 0,017$ und $U = 1128,500$, $Z = -1,285$; $p = 0,199$), bei welchem Transition-Patienten tendenziell eine höhere inPLA₂-Aktivität aufwiesen (siehe Abb. 19 und 20).

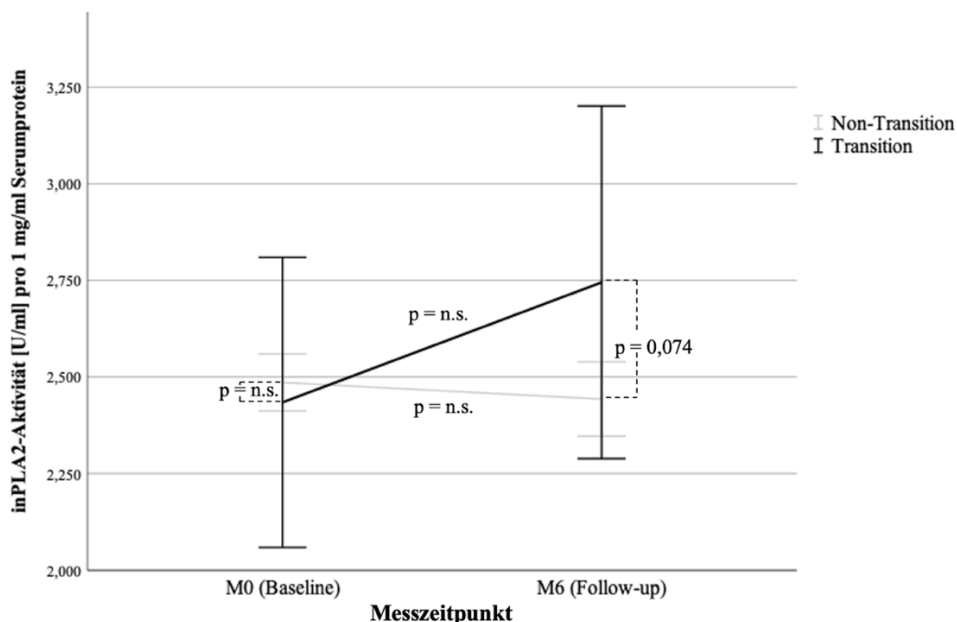


Abbildung 19: Liniendiagramm mit Fehlerbalken (± 95% KI). Veränderung der inPLA₂-Aktivität von Zeitpunkt M₀ zu M₆, gruppentrennt für Transition- und Non-Transition-UHR-Patienten.

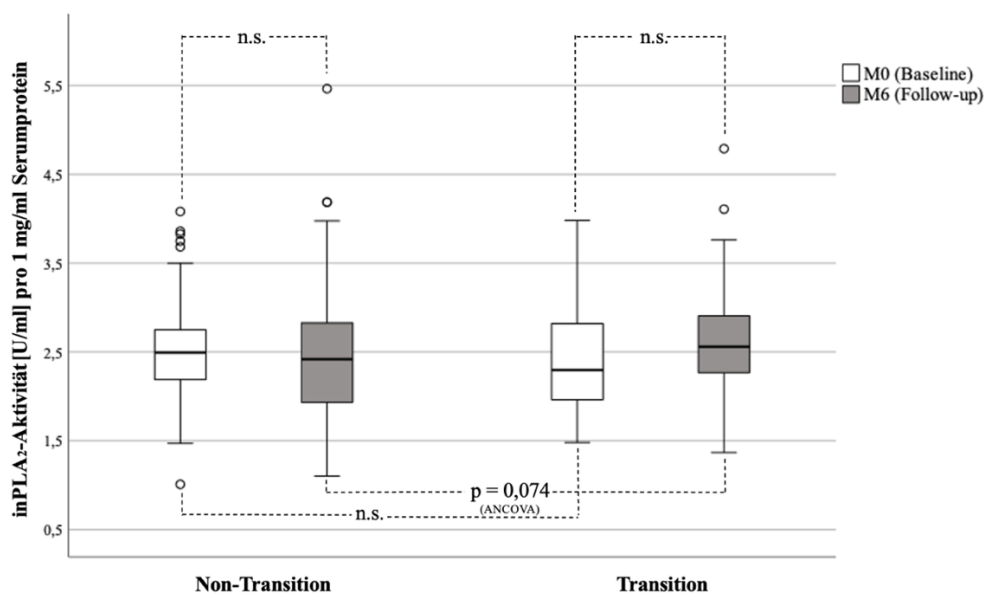


Abbildung 20: Boxplots. Vergleich der inPLA₂-Aktivität zu den Zeitpunkten M₀ und M₆ zwischen Patienten mit und ohne Übergang in eine akute Psychose nach 12 Monaten (Transition vs. Non-Transition).

In Abhängigkeit vom Übergang in die akute Psychose (Transition) innerhalb von 12 Monaten nach Interventionsbeginn unterschied sich die inPLA₂-Aktivität zum Zeitpunkt M₆ voneinander. Transition-Patienten wiesen bei M₆ auf Trendniveau eine höhere inPLA₂-Aktivität auf als Non-Transition-Patienten. Die Veränderung der inPLA₂-Aktivität zwischen M₀ und M₆ blieb in beiden Gruppen ohne statistische Evidenz, im optischen Eindruck nimmt die inPLA₂-Aktivität bei Transition-Patienten jedoch tendenziell zu, während sie bei Non-Transition-Patienten eher abnimmt.

Vergleich der inPLA₂-Aktivität zwischen Transition- und Non-Transition-UHR-Patienten unter Minimierung potentieller Zentrums-Variablen

Multizentrische Untersuchungen weisen den Vorteil großer Fallzahlen, aber den Nachteil der eingeschränkten Kontrolle von methodischen, technischen und Ablauf-bedingten Variablen auf, die mit der Anzahl beteiligter Zentren zunehmen dürfte. Um diese Zentrums-Variable (siehe hierzu auch Diskussion, S. 86) bei der Bearbeitung der Kernhypothese dieser Untersuchung so gering wie möglich zu halten, wurde die vorangegangene Auswertung zur Dynamik der inPLA₂-Aktivität bei Transition- und Non-Transition-Patienten für die Subpopulation aus den beiden größten Studienzentren (Melbourne und Wien, n = 115) wiederholt.

In dieser Subpopulation konnte nun ein hochsignifikanter Interaktionseffekt zwischen Messzeitpunkt und Transition ($F(1,112) = 10,677$; $p = 0,001$; $\eta_p^2 = 0,087$) sowie ein signifikanter Haupteffekt des Faktors Messzeitpunkt ($F(1,112) = 5,358$; $p = 0,022$; $\eta_p^2 = 0,046$) nachgewiesen werden. Für den Faktor Transition fand sich kein signifikanter Haupteffekt ($F(1,112) = 1,535$; $p = 0,218$; $\eta_p^2 = 0,014$). Siehe Tab. 18 für die deskriptive Statistik.

Tabelle 18: Mittelwerte der inPLA₂-Aktivität zu den Zeitpunkten M₀ und M₆, gruppengengetrennt für Transition- und Non-Transition-UHR-Patienten nach 12-monatigem Follow-up-Zeitraum für Teilnehmende der Zentren Melbourne und Wien.

	Transition in akute Psychose			
	Nein (n = 107)		Ja (n = 8)	
	M ₀ (Baseline)	M ₆ (Follow-up)	M ₀ (Baseline)	M ₆ (Follow-up)
inPLA₂-Aktivität [U/ml] pro 1 mg/ml Serumprotein, M (± SD)	2,638 (± 0,460)	2,649 (± 0,653)	2,505 (± 0,874)	3,341 (± 0,893)

Für Transition-Patienten konnte ein statistisch signifikanter Anstieg der inPLA₂-Aktivität mittels non-parametrischen Wilcoxon-Test nachgewiesen werden ($Z = -1,960$; $p = 0,050$). Dagegen fand sich bei Non-Transition-Patienten wie in der Gesamtkohorte kein Unterschied der inPLA₂-Aktivität zwischen beiden Messzeitpunkten ($F(1,05) = 2,337$; $p = 0,129$; $\eta_p^2 = 0,022$ und $Z = -0,124$; $p = 0,901$). Abb. 21 zeigt die zeitliche Veränderung der Enzymaktivität. Während sich im Querschnittsvergleich bei M₀ die inPLA₂-Aktivität zwischen Transition- und Non-Transition-Gruppe nicht unterschied ($F(1,112) = 1,437$; $p = 0,233$; $\eta_p^2 = 0,013$ und $U=1235,000$; $Z = -0,777$; $p = 0,437$), zeigte sich bei M₆ in der univariaten ANCOVA ein hochsignifikanter ($p \leq 0,01$) Unterschied ($F(1,112) = 6,779$; $p = 0,010$; $\eta_p^2 = 0,057$). Im non-parametrischen Mann-Whitney-U-Test zeigte der Querschnittsvergleich bei M₆ nur eine

tendenziell höhere inPLA₂-Aktivität bei Transition-Patienten ($U = 1128,500$; $Z = -1,285$; $p = 0,199$) (siehe Abb. 21 und 22).

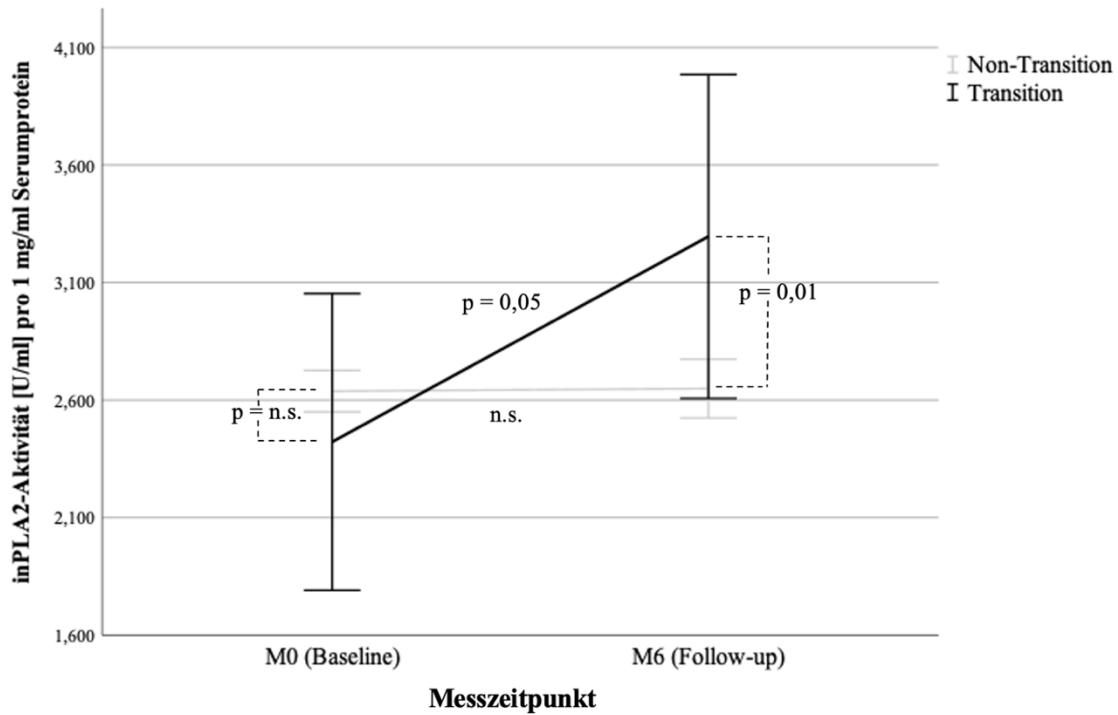


Abbildung 21: Liniendiagramm mit Fehlerbalken (\pm 95% KI). Veränderung der inPLA₂-Aktivität von Zeitpunkt M₀ zu M₆, gruppentrennt für Transition- und Non-Transition-Patienten nach 12-monitgem Follow-up-Zeitraum der Zentren Melbourne und Wien.

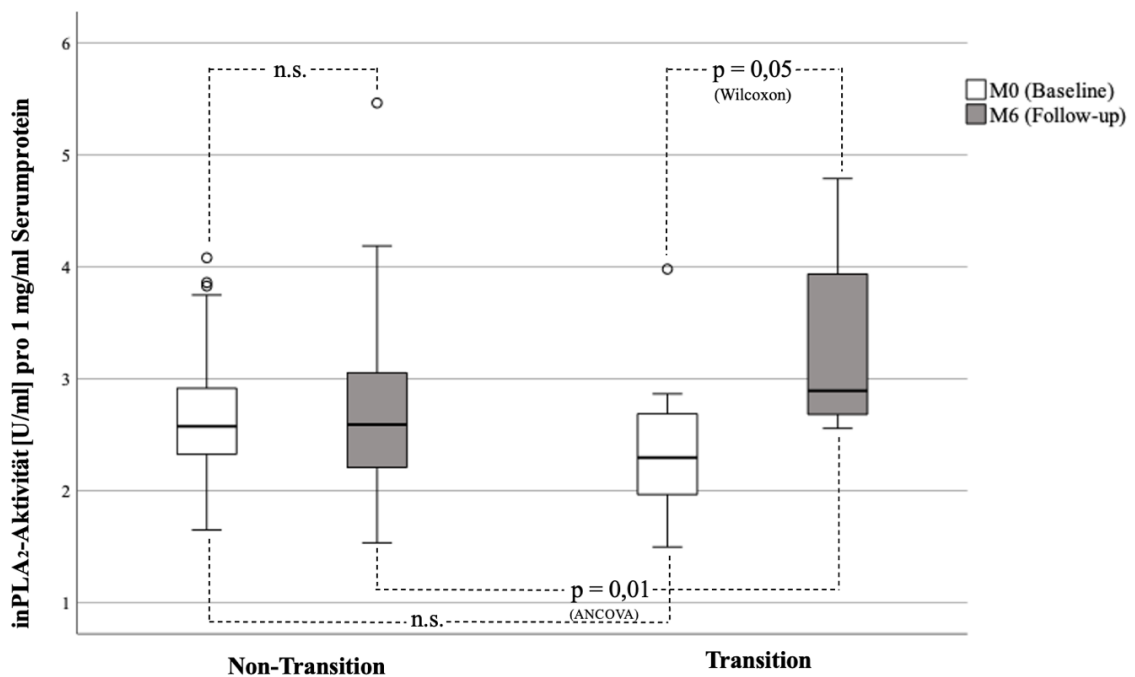


Abbildung 22: Boxplots. Vergleich der inPLA₂-Aktivität zu den Zeitpunkten M₀ und M₆ zwischen Transition- und Non-Transition-Patienten nach 12-monitgem Follow-up-Zeitraum für Teilnehmende der Zentren Melbourne und Wien.

Nach Begrenzung der Datenanalyse auf die beiden größten Studienzentren (Melbourne und Wien) bestätigt sich, nun hochsignifikant, die Abhängigkeit zwischen Transitionsstatus (Transition vs. Non-Transition) im 12-monatigem Follow-up nach Interventionsbeginn und Veränderung der inPLA₂-Aktivität zwischen M₀ und M₆. Während der inPLA₂-Anstieg bei Transition-UHR-Patienten nun signifikant nachweisbar war, zeigte sich bei Non-Transition-UHR-Patienten auch in der Subpopulation keine statistisch evidente Veränderung bzw. optisch eine Tendenz zur inPLA₂-Abnahme.

5.3.4 Zusammenhänge zwischen Membranfettsäureprofil und inPLA₂-Aktivität vor und nach Studienintervention

Die Grundannahme hinter der indizierten Prävention mit Omega-3-FS ist der Eingriff in ein alteriertes membranbiochemisches Gleichgewicht unter neuroprotektiver (d.h. die Membranstruktur stabilisierender) Zielsetzung. Da die inPLA₂ oxidativ geschädigte, und aufgrund ihrer Radikalstruktur potentiell neurotoxische Membranlipide beseitigt (Hausmeisterfunktion der inPLA₂), wird sie als indirekter Marker der Membranpathologie im Rahmen von Psychosen gesehen. Die Zunahme der inPLA₂-Aktivität (wie weiter oben für die Transition-Subgruppe gezeigt) gilt folglich als Biomarker für den Transitionsprozess. Wird das Auf- und Abbaungleichgewicht (auch als gesteigerter struktureller Turnover bezeichnet) bei UHR-Patienten durch eine Omega-3-FS-Supplementation zugunsten der Omega-3-Verfügbarkeit verändert, sollte sich auch die eingangs gezeigte (siehe S. 56) korrelative Assoziation zwischen Membranfettsäureparametern und inPLA₂-Aktivität verändern. Für alle Patienten mit longitudinalen Daten wurden die Korrelationsanalysen daher gruppengetrennt für die Omega-3-FS- und Placebo-Gruppe für die Zeitpunkte M₀ und M₆ wiederholt. Die Ergebnisse sind in Tab. 19 zusammengefasst.

Tabelle 19: Spearman-Korrelationen zwischen Membranfettsäureparametern und der inPLA₂-Aktivität zu den Zeitpunkten M₀ und M₆, gruppengetrennt für Omega-3-FS- und Placebo-Gruppe.

Spearman-Korrelation	Behandlungsgruppe			
	Omega-3-FS (n = 97)		Placebo (n = 90)	
	M ₀ (Baseline)	M ₆ (Follow-up)	M ₀ (Baseline)	M ₆ (Follow-up)
n-3-Index _ inPLA₂-Aktivität				
Rangkorrelationskoeffizient r	-0,180	-0,095	-0,193	0,034
Signifikanz p	0,077	0,354	0,069	0,754
n-3/n-6-Verhältnis _ inPLA₂-Aktivität				
Rangkorrelationskoeffizient r	-0,166	-0,121	-0,074	0,061
Signifikanz p	0,103	0,236	0,490	0,569

Bei der Subpopulation mit longitudinalen Daten zeigten sich analog zur gesamten Studienkohorte (siehe Tab. 10, S. 56) zu M_0 sehr ähnliche Zusammenhänge zwischen dem n-3-Index und der inPLA₂-Aktivität. Für beide Behandlungsgruppen fanden sich schwach negative, statistisch Trendniveau erreichende Korrelationen (Omega-3-FS-Gruppe $r = -0,180$; $p = 0,077$; Placebo-Gruppe $r = -0,193$; $p = 0,069$). Diese inverse Korrelation war nach dem Interventionsintervall (M_6) jeweils nicht mehr nachweisbar. Bei Patienten der Omega-3-FS-Gruppe blieb zwar der inverse Charakter des Zusammenhangs erhalten, verfehlte aber die statistische Nachweisbarkeit ($r = -0,095$; $p = 0,354$). In der Placebo-Gruppe verkehrte sich der inverse Charakter in einen positiven, allerdings ebenfalls ohne statistische Bedeutsamkeit ($r = 0,034$; $p = 0,754$). Abb. 23 illustriert die dargestellten Ergebnisse.

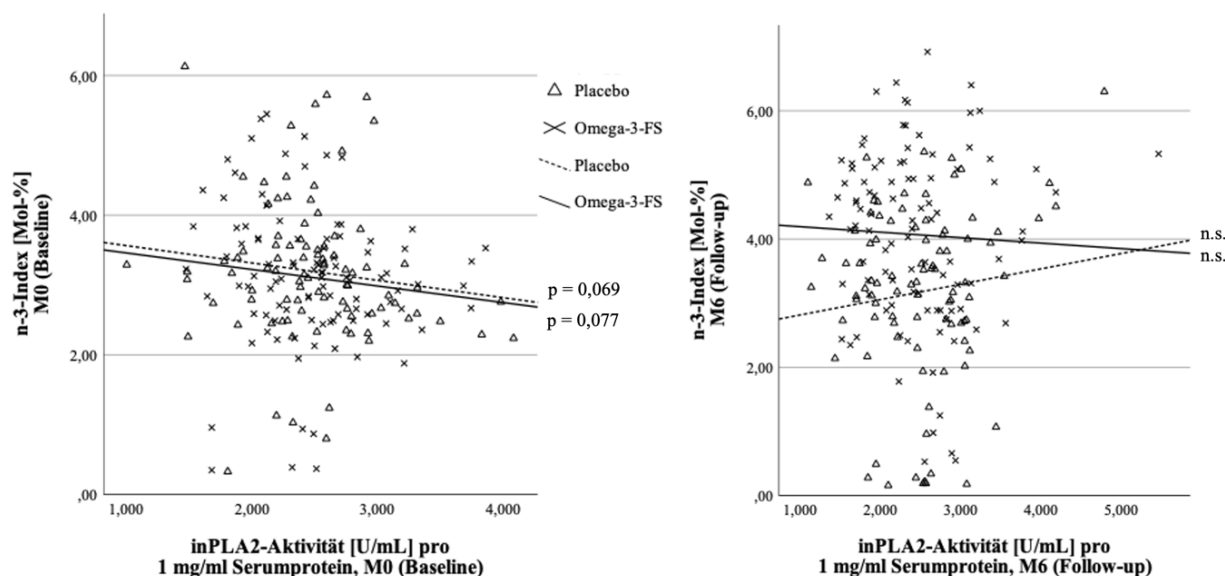


Abbildung 23: Streudiagramme. Ergebnisse der Korrelationsanalysen zwischen n-3-Index und inPLA₂-Aktivität zu M_0 (links) und M_6 (rechts), gruppengetrennt für beide Behandlungsgruppen (Omega-3-FS vs. Placebo).

Die analoge Untersuchung auf Zusammenhänge zwischen dem n-3/n-6-Verhältnis und der inPLA₂-Aktivität ergab in beiden Behandlungsgruppen weder für Zeitpunkt M_0 noch für M_6 statistisch bedeutsame Korrelationen (siehe Tab. 19). Der inverse Charakter der Assoziation blieb in der Omega-3-FS-Gruppe auch zu M_6 erhalten ($r = -0,121$; $p = 0,236$), während sich in der Placebo-Gruppe nach dem Interventionszeitraum (M_6) eine positive Assoziation abzeichnete ($r = 0,061$; $p = 0,569$).

6 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden im Rahmen der Placebo-kontrollierten Studie NEURAPRO der Einfluss einer indizierten Prävention mit Omega-3-FS auf die Serum-inPLA₂-Aktivität und Membranfettsäureprofile einer UHR-Population für psychotische Störungen sowie generelle Alterationen und Zusammenhänge der biochemischen Ziel-Parameter untersucht. Laut aktuellem Wissensstand war dies bisher die größte Studie, welche PLA₂-Aktivitäten in einer UHR-Population analysierte.

Als Hauptbefunde zeigten sich 1. signifikante Zusammenhänge zwischen der inPLA₂-Aktivität und den Membranfettsäureparametern (n-3-Index und n-3/n-6-Verhältnis) zum Zeitpunkt M₀, wobei sich die Assoziationen zwischen den Subgruppen der Transition- und Non-Transition-UHR-Patienten unterschieden; 2. zeigten die Ergebnisse Veränderungen der inPLA₂-Aktivität im Follow-up-Zeitraum von sechs Monaten, wobei es bei Transition-Patienten zu einem signifikanten Anstieg der Enzymaktivität kam. Obwohl es keinen signifikanten Gruppenunterschied der inPLA₂-Veränderungen im Verlauf zwischen Omega-3-FS- und Placebo-Gruppe gab, nahm die inPLA₂-Aktivität in der Omega-3-FS-Gruppe im Verlauf tendenziell ab, potentiell als Auswirkung einer Nahrungsergänzung mit Omega-3-FS im Rahmen der indizierten Prävention.

Im Folgenden sollen die Hauptbefunde und weiteren beschriebenen Ergebnisse vor dem Hintergrund der aktuellen Forschungslage kritisch diskutiert werden.

6.1 Besprechung der Kernbefunde

6.1.1 inPLA₂-Aktivität und Alter

Bei der Überprüfung der Vorannahme eines möglichen Einflusses epidemiologischer Parameter (Alter, BMI, Geschlecht, Rauchen) auf die Serum-inPLA₂-Aktivität zum Zeitpunkt M₀ in der vorliegenden UHR-Population fand sich eine moderate, statistisch signifikante negative Korrelation zwischen Alter und inPLA₂-Aktivität. Dieser Zusammenhang impliziert eine abnehmende Enzymaktivität mit zunehmendem Alter bzw. eine erhöhte inPLA₂-Aktivität mit jüngerem Alter. Aufgrund dieser signifikanten Korrelation ging das Alter als Co-Variable in weitere Analysen ein, um sicherzustellen, dass die Ergebnisse nicht auf bloße Auswirkungen des Alters zurückzuführen waren (dies war nur in den parametrischen ANCOVAs möglich, da in den non-parametrischen Tests keine Co-Variablen berücksichtigt werden können). Entsprechend ist diese Untersuchung der Diskussion vorangestellt, obwohl sie keinen eigentlichen Bestandteil der Kernhypothesen bildete.

Psychotische Störungen gelten mit einem Ersterkrankungsalters von 25 Jahren im Median (Solmi et al. 2022) als Erkrankungen des jungen Alters, wobei das größte Risiko eines

Ausbruchs zwischen 20 und 35 Jahren liegt (Häfner und an der Heiden 1997). Entsprechend sind UHR-Populationen, welche sich in einer noch früheren Krankheitsphase befinden, meist noch jünger. Dies zeigte sich auch in der vorliegenden Studienpopulation mit einem Durchschnittsalter von 19,2 Jahren. Da die Altersspanne der hier untersuchten UHR-Population (13 – 37 Jahre) im Vergleich zu Populationen schizophrener Patienten vergleichsweise klein ist und zwischen den Behandlungsgruppen der Studie (Omega-3-FS v. Placebo) kein Altersunterschied vorliegt, kann die Einflusswahrscheinlichkeit der nachgewiesenen Assoziation zwischen Alter und PLA₂-Aktivität auf die weiteren Ergebnisse als gering angenommen werden kann. Talib et. al untersuchten verschiedene PLA₂-Aktivitäten in einer UHR-Population von 85 Personen mit einem Durchschnittsalter von 24,9 Jahren, wobei kein Zusammenhang zwischen dem Alter und einer der PLA₂-Isoenzyme (iPLA₂, cPLA₂, sPLA₂) nachgewiesen werden konnte (Talib et al. 2021). Auch bei gesunden Jugendlichen (McNamara et al. 2017) und in einigen PLA₂-Studien von Patienten mit schizophrenen Psychosen (siehe Tab. 3, S. 29) zeigte sich kein Einfluss des Alters auf die PLA₂-Aktivität in verschiedenen Geweben (Gattaz et al. 1987, Gattaz et al. 1990, Katila et al. 1997, Noponen et al. 1993, Ross et al. 1999, Šakić et al. 2016, Smesny et al. 2005). Lediglich im Tiermodell zeigten sich mit dieser Arbeit übereinstimmende Zusammenhänge zwischen der PLA₂-Aktivität und dem Alter. So fand man deutlich höhere PLA₂-Aktivitäten bei jungen Mäusen (Williams et al. 1994) und erhöhte cPLA₂-Spiegel im Zerebellum junger Affen im Vergleich zu älteren Tieren (Weerasinghe et al. 2006). Außerdem konnte eine Abnahme der Genexpression der iPLA₂ im Hippocampus bei älteren im Vergleich zu jüngeren Ratten nachgewiesen werden (Aid und Bosetti 2007).

Eine mögliche Erklärung des vorliegenden Zusammenhangs ist die Beeinflussung bzw. Abnahme der PLA₂-Aktivität während des normalen Alterns (Favrelère et al. 2000). Die physiologischen Funktionen der PLA₂, wie etwa die Aufrechterhaltung der Membranfluidität und Stabilisierung der physikochemischen Eigenschaften von Membranen und sukzessive der Neurotransmission (Khan und Ilies 2023, Murakami 2023) wären dann Teil der im Zuge der Adoleszenz und des jungen Erwachsenenalters aktiveren neuronalen und synaptischen Plastizität (Murakami et al. 2017). Tatsächlich ist die Adoleszenz eine Periode mit großen strukturellen Gehirnveränderungen und entsprechend nachgewiesenen Assoziationen zwischen dem Aktivitätsniveau der inPLA₂ und der Mikrostruktur der weißen Hirnsubstanz (McNamara et al. 2017). Das Kindes- und Jugendalter könnte also physiologischerweise höhere PLA₂-Aktivitätsniveaus erfordern (McNamara et al. 2017), was wiederum die in der vorliegenden Analyse gefundene inverse Korrelation begründet.

Eine Abnahme der PLA₂-Aktivität im Rahmen des hier untersuchten Altersfensters bzw. des Erwachsenenalters allgemein kann schließlich zu einem veränderten Fettsäureumsatz und einer

veränderten Homöostase auf Membranniveau führen, was wiederum die Neuroplastizität je nach Lebensabschnitt verändern kann (Favrelère et al. 2000, Murakami et al. 2017). Im jugendlichen und jungen Erwachsenenalter kann eine erhöhte PLA₂-Aktivität und Plastizität auch als Ausdruck einer erhöhten Anfälligkeit für oxidative Schädigung gesehen werden, die je nach Ausmaß und Verfügbarkeit an PUFA zu oxidativem Stress führen kann, wie er im Zusammenhang mit PLA₂-Hyperaktivität bei manifesten psychotischen Störungen beobachtet und diskutiert wurde (Chuang et al. 2015, Farooqui et al. 2004, Ross 2000, Yao et al. 2001). Da bisher in keiner weiteren Studie von psychotisch Erkrankten oder Risikopopulationen Korrelationen zwischen dem Alter und der PLA₂-Aktivität publiziert wurden, ist die in der vorliegenden Arbeit entdeckte inverse Korrelation insgesamt als Erstbefund zu werten, der sich zwar plausibel in membranbiologisches Vorwissen einfügt, aber zunächst für sich alleinsteht. Ein bedeutsamer Einfluss auf die nachfolgend diskutierten Kernbefunde ist aus o.g. Gründen unwahrscheinlich und wurde durch die Berücksichtigung des Alters als Co-Variable in weiteren Analysen weiter minimiert. Für die Klärung des Zusammenhangs zwischen PLA₂-Aktivität und Alter wären weitere Studien an gesunden Personengruppen höheren Alters oder Patientengruppen mit neurodegenerativen Erkrankungen incl. Psychosepatienten im Spätverlauf von Interesse.

6.1.2 Querschnittsanalysen der inPLA₂-Aktivität bei M₀

6.1.2.1 Vergleich der inPLA₂-Aktivität zwischen Transition- und Non-Transition-UHR-Patienten bei M₀

Die vorliegende Arbeit untersuchte die Aktivität der Serum-inPLA₂ als möglichen Prädiktor der Entwicklung einer akuten Psychose bei UHR-Patienten. Der Übergang in eine akute Psychose (Transition) ist wiederum der am stärksten gewichtete Endpunkt der bisherigen Psychosefrüherkennungsforschung. Aufgrund der eingangs (S. 28 der Einleitung) erläuterten Befunde erhöhter PLA₂-Aktivitäten bei UHR-Personen (Talib et al. 2021) und manifest schizophren Erkrankten (Gattaz et al. 1987, Gattaz et al. 1990, Gattaz et al. 1995, Lasch et al. 2003, Ross et al. 1997, Ross et al. 1999, Smesny et al. 2005, Tavares Jr et al. 2003, Xu et al. 2019) wurde die Hypothese untersucht, dass UHR-Patienten, welche im Verlauf tatsächlich eine akute Psychose entwickeln (Transition), bereits im Vorfeld einer indizierten Prävention höhere Serum-inPLA₂-Aktivitäten aufweisen als Non-Transition UHR-Patienten (1. Hypothese).

In der Gesamtpopulation der hier vorliegenden UHR-Population erlitten im Follow-up-Zeitraum von zwölf Monaten 23 Personen eine Transition in die akute Psychose und 227 Personen nicht (Non-Transition). Zum Zeitpunkt M₀ fand sich kein signifikanter Unterschied der Serum-inPLA₂-Aktivität zwischen Transition- und Non-Transition-UHR-Patienten,

weshalb die 1. Hypothese abgelehnt wird. Unerwarteterweise fand sich bei Transition-Patienten zum Zeitraum M_0 sogar eine Tendenz zu niedrigeren inPLA₂-Aktivitäten als bei Non-Transition-Patienten.

Zunächst steht dieser Negativbefund im Einklang mit früheren Befunden der Arbeitsgruppe in anderen UHR-Populationen. Smesny et al. untersuchten im Rahmen der unizentrischen Wiener Pilotstudie ebenfalls Alterationen der inPLA₂-Aktivität und Membranfettsäureparameter in einer UHR-Population sowie die indizierte Prävention mit Omega-3-FS (Amminger et al. 2010). Von 80 UHR-Patienten mit Informationen zur inPLA₂-Aktivität erlebten dabei innerhalb von zwölf Monaten 13 Personen eine Transition, was einer Konversionsrate von ca. 16,25% entspricht (Smesny et al. 2014). Auch in der UHR-Population dieser unizentrischen Studie fand sich zum Zeitpunkt des Studienbeginns kein signifikanter Unterschied der inPLA₂-Aktivität zwischen Transition- und Non-Transition-UHR-Patienten (Smesny et al. 2014), was den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit entspricht. Auch Talib et. al konnten in ihrer Querschnittsstudie keinen signifikanten Unterschied der untersuchten PLA₂-Aktivitäten zwischen Transition- und Non-Transition-Patienten in einer UHR-Population von 85 Probanden feststellen (Talib et al. 2021). In jener UHR-Population entwickelten im Follow-up-Zeitraum von 2,5 Jahren 15 der 85 Personen eine psychotische Störung, was einer Transitionsrate von ca. 17,6% entspricht (Talib et al. 2021). Die Transitionsrate aller Studien mit PLA₂-Fokus liegt unter den Literaturangaben von epidemiologischen UHR-Studien, beispielsweise einer Transitionsrate von 36% innerhalb von drei Jahren (Fusar-Poli et al. 2013b, Schultze-Lutter et al. 2015).

Die 1. Hypothese der vorliegenden Arbeit, dass Transition-UHR-Patienten im Vorfeld einer Psychose höhere inPLA₂-Aktivitäten aufweisen würden als Non-Transition-Patienten, kann im Einklang mit Ergebnissen der eigenen und anderer Arbeitsgruppen (s.o.) nicht bestätigt werden. Dies Transitionsrate der vorliegenden Arbeit liegt mit 9,2% noch unter den Konversionsraten der anderen o.g. UHR-Populationen und begründet damit eine noch geringere Power für die Auffindung der erwarteten PLA₂-Gruppeneffekte (PLA₂ bei späterer Transition erhöht). Außerdem könnte eine zeitliche Dynamik der inPLA₂-Aktivität bei UHR-Patienten ursächlich für die hier vorliegenden Ergebnisse sein. Die Zeit zwischen dem ersten Messzeitpunkt der inPLA₂-Aktivität (Baseline, M_0) und dem Messzeitpunkt des primären Endpunktes „Transition“ (Follow-up, M_{12}) betrug zwölf Monate. Der Vergleich bei M_0 bezieht also eine etwaige Dynamik der inPLA₂-Aktivität danach nicht mit ein (siehe Diskussion der Verlaufsbefunde auf S. 83). Die Annahme einer solchen zeitlichen Dynamik der inPLA₂-Aktivität im unmittelbaren Vorfeld der psychotischen Erstmanifestation wird durch Vorbefunde der eigenen Arbeitsgruppe gestützt, welche eine erhöhte PLA₂-Aktivität

insbesondere in der akuten Anfangsphase bei schizophren Ersterkrankten, nicht aber bei chronischer Schizophrenie zeigten (Smesny et al. 2005, Smesny et al. 2011).

Zusammenfassend fand sich in den Basisdaten vor Interventionsbeginn in der vorliegenden Arbeit keine erhöhte inPLA₂-Aktivität bei Transition- im Vergleich zu Non-Transition-UHR-Patienten, wofür hier eine geringe Power für diesen Untersuchungsteil und eine mögliche zeitliche Dynamik der Enzymaktivität erst unmittelbar vor Erstmanifestation als potentiell begründend angeführt werden.

6.1.2.2 Zusammenhang zwischen inPLA₂-Aktivität und Psychopathologie bei M₀

Ausgehend von der Annahme einer erhöhten inPLA₂-Aktivität bei Transition- im Vergleich zu Non-Transition-UHR-Patienten (s.o.), sowie allgemein erhöhten Enzymaktivitäten bei Schizophrenie-Patienten wurde die Hypothese aufgestellt, dass entsprechend auch korrelative Zusammenhänge zwischen der inPLA₂-Aktivität und der Schwere der Symptomatik (positive Korrelation) bzw. dem psychosozialen Funktionsniveau (negative Korrelation) bei der vorliegenden UHR-Population vor Interventionsbeginn bestehen würden (2. Hypothese). Auch nachgewiesene negative Korrelationen zwischen Omega-3-FS-Parametern und der Schwere der Psychopathologie vor Intervention in der Population der NEURAPRO-Studie (Berger et al. 2019) ließen derartige Zusammenhänge für die inPLA₂-Aktivität vermuten, da das Membranfettsäureprofil und die inPLA₂-Aktivität eng miteinander verbunden sind (s.a. nächster Abschnitt, S. 80).

Die Hypothese, dass eine höhere inPLA₂-Aktivität mit einer schwereren psychiatrischen Symptomatik und einem schlechteren Alltagsfunktionsniveau einhergeht, kann in der hier vorliegenden Auswertung der Baseline-Daten (vor Interventionsbeginn) nicht belegt werden. Die Gesamtscores der allgemeinen Psychopathologie (BPRS), manischen (YMRS) und depressiven Symptomatik (MADRS) sowie Scores der Ratingskalen des Alltagsfunktionsniveaus (SOFAS, GF-Social und GF-Role) hingen jeweils nicht mit der inPLA₂-Aktivität in der vorliegenden Stichprobe zusammen. Es zeigte sich lediglich eine schwach negative Korrelation zwischen der Negativsymptomatik (SANS-Gesamtscore) und der inPLA₂-Aktivität, welche allerdings bei Reduzierung der Stichprobe auf die beiden größten Studienzentren verschwand und deshalb als zu unbedeutsam gewertet werden kann.

Zusammenhänge zwischen PLA₂-Aktivität und der psychischen Symptomschwere sowie dem Funktionsniveau wurden durch die Jenaer Arbeitsgruppe auch in anderen Populationen bereits untersucht, wobei die Befundlage insgesamt inhomogen ist. Smesny et al. berichteten, dass in der von ihnen untersuchten UHR-Population weder der Schweregrad der Psychopathologie (allgemeine, positive und negative Symptomatik), noch die Höhe des Funktionsniveaus signifikant mit der inPLA₂-Aktivität korrelierten (Smesny et al. 2014). Lediglich die Dauer der

abgeschwächten psychotischen Symptome (APS) war negativ mit der inPLA₂-Aktivität assoziiert (Smesny et al. 2014). Auch Talib und Kollegen konnten keine Zusammenhänge zwischen einer der von ihnen untersuchten PLA₂-Aktivitäten (iPLA₂, cPLA₂ und sPLA₂) und klinischen Parametern (negative, positive und allgemeine Symptomatik; Desorientiertheit) nachweisen (Talib et al. 2021). Bezüglich der Arbeiten, welche derartige Zusammenhänge bei Patienten mit schizophrenen Psychosen untersuchten, konnten Ross et al. und Gattaz et al. positive Korrelationen zwischen der PLA₂-Aktivität und Positivsymptomatik aufdecken (Gattaz et al. 1990, Ross et al. 1997). Smesny et al. berichteten, dass in der von ihnen untersuchten Population schizophrener Erkrankter die inPLA₂-Aktivität mit der Schwere der negativen Symptomatik, sowie einer geringeren Funktionsfähigkeit verbunden war (Smesny et al. 2011). Einige weitere Arbeitsgruppen konnten hingegen keine Zusammenhänge zwischen der inPLA₂-Aktivität und der Symptomschwere bei Schizophrenie-Patienten feststellen (Gattaz et al. 1995, Noponen et al. 1993, Smesny et al. 2005, Tavares Jr et al. 2003). Auch Šakić et al. fanden bei Schizophrenie-Patienten zwar Assoziationen zwischen der PLA₂-Aktivität und der Dauer der Symptomatik sowie der Anzahl an Rückfällen, jedoch keine Korrelationen zwischen der PLA₂-Aktivität und Psychopathologie (Šakić et al. 2016).

In der Gesamtschau dieses Auswertungsschwerpunktes zeichnet sich also eine Abhängigkeit des Zusammenhangs zwischen PLA₂-Aktivität und Psychopathologie vom UHR- bzw. schizophrenen Erstmanifestationsstadium ab. Während sich im UHR-Stadium weder in der vorliegenden noch in anderen UHR-Populationen ein bedeutsamer Zusammenhang zwischen inPLA₂-Aktivität und Psychopathologie bzw. Funktionsniveau finden ließ, zeichnet sich ein ebensolcher Zusammenhang im Stadium der schizophrenen Ersterkrankung im Literaturbefund ab. Da Patienten in Risikostadien mehrheitlich (größte Subgruppe ist immer die der „*attenuated psychotic symptoms*“, APS) per definitionem bestimmte Symptomschweregrade nicht überschreiten dürfen (Kriterium der Transition), ist das Spektrum, welches zur Aufdeckung von Zusammenhängen mit PLA₂-Enzymaktivitäten zur Verfügung steht, begrenzt und a priori abgeflacht. Dieser methodische Umstand könnte auch den Negativbefund der vorliegenden Studie mitbegründen. Wenn die Dynamik der PLA₂-Aktivität allerdings erst im unmittelbaren Vorfeld der Transition messbar evident wird (siehe vorausgegangene Diskussion) so würde auch dies einer Detektion von Zusammenhängen mit der Symptomausprägung in Transitionsferneren Stadien entgegenstehen.

6.1.2.3 Zusammenhang zwischen inPLA₂-Aktivität und Membranfettsäureparametern bei M₀

Wie eingangs erläutert, wird der Umsatz der Membranphospholipide und PUFA durch die PLA₂ (inPLA₂) reguliert, welche die Abspaltung meist oxidativ geschädigter, potentiell neurotoxischer PUFA von der sn-2-Position der Phospholipide katalysiert und damit als *Housekeeping*-Enzym im Membranfettsäuremetabolismus fungiert (Akiba und Sato 2004, Khan und Ilić 2023, Murakami et al. 2020). Da sowohl erhöhte PLA₂-Aktivitäten (s.o.), als auch PUFA-Defizite bei UHR- und Schizophrenie-Patienten nachgewiesen (Alqarni et al. 2020, Rice et al. 2015) und als Korrelate eines erhöhten strukturellen Turnovers gewertet wurden (Buretić-Tomljanović et al. 2008, Farooqui et al. 2004, Fenton et al. 2000, Horrobin et al. 1994, McNamara et al. 2007), lag es nun nahe, die Zusammenhänge zwischen inPLA₂ und Membranfettsäureprofilen der vorliegenden UHR-Population direkt zu untersuchen.

Im Einklang mit der **3. Hypothese** dieser Arbeit fand sich bereits in den Baseline-Daten (M₀) ein biochemisch plausibler Zusammenhang zwischen inPLA₂-Aktivität und PUFA-Parametern, womit die Vorbedingung für eine derartige Betrachtung nach Intervention gegeben war. Zum Zeitpunkt M₀ zeigte sich sowohl in der Gesamtpopulation als auch in der Subgruppe der Non-Transition-UHR-Patienten eine signifikante inverse Korrelation zwischen der inPLA₂-Aktivität und der Membranverfügbarkeit an Omega-3-FS (n-3-Index). Dieser Zusammenhang war in der deutlich kleineren Subgruppe der Transition-UHR-Patienten nicht nachweisbar.

Die hier dargestellten Ergebnisse replizieren die Befunde von Smesny und Kollegen, welche in einer anderen, nicht überlappenden UHR-Population ähnliche Zusammenhänge vor Intervention nachwiesen. Sie berichteten ebenfalls über eine inverse Korrelation zwischen der Summe aller gemessenen Omega-3-FS und der inPLA₂-Aktivität in der Non-Transition-Gruppe sowie über eine negative Korrelation zwischen der Omega-3-FS DHA und der inPLA₂-Aktivität in der gesamten Studienpopulation und in der Non-Transition-Gruppe (Smesny et al. 2014). In der Transition-Gruppe zeigten sich statt negativer sogar positive Korrelationen, welche jedoch ohne statistische Relevanz blieben (Smesny et al. 2014).

Da die Isoenzyme der inPLA₂-Aktivität sogenannte „*on demand*“ Enzyme sind, deuten die aufgezeigten Zusammenhänge darauf hin, dass 1. oxidative Schädigungen von PUFA eine stärkere Enzymaktivität erfordern, 2. ein sonstiger, z.B. ernährungsbedingter Mangel an Omega-3-FS vorliegt (Jacka et al. 2011) oder 3. primär eine Fehlregulation der inPLA₂-Isoenzyme vorliegt (Kombinationen aus 1-3 eingeschlossen). Einige Mechanismen, die an der Regulation des Membranfettsäure-Stoffwechsels und der inPLA₂-Aktivität beteiligt sind (s.a. Einleitung, S. 27), liefern hierzu mögliche Erklärungsansätze. Sie sollen im Folgenden erläutert werden und sind in Abb. 24 veranschaulicht.

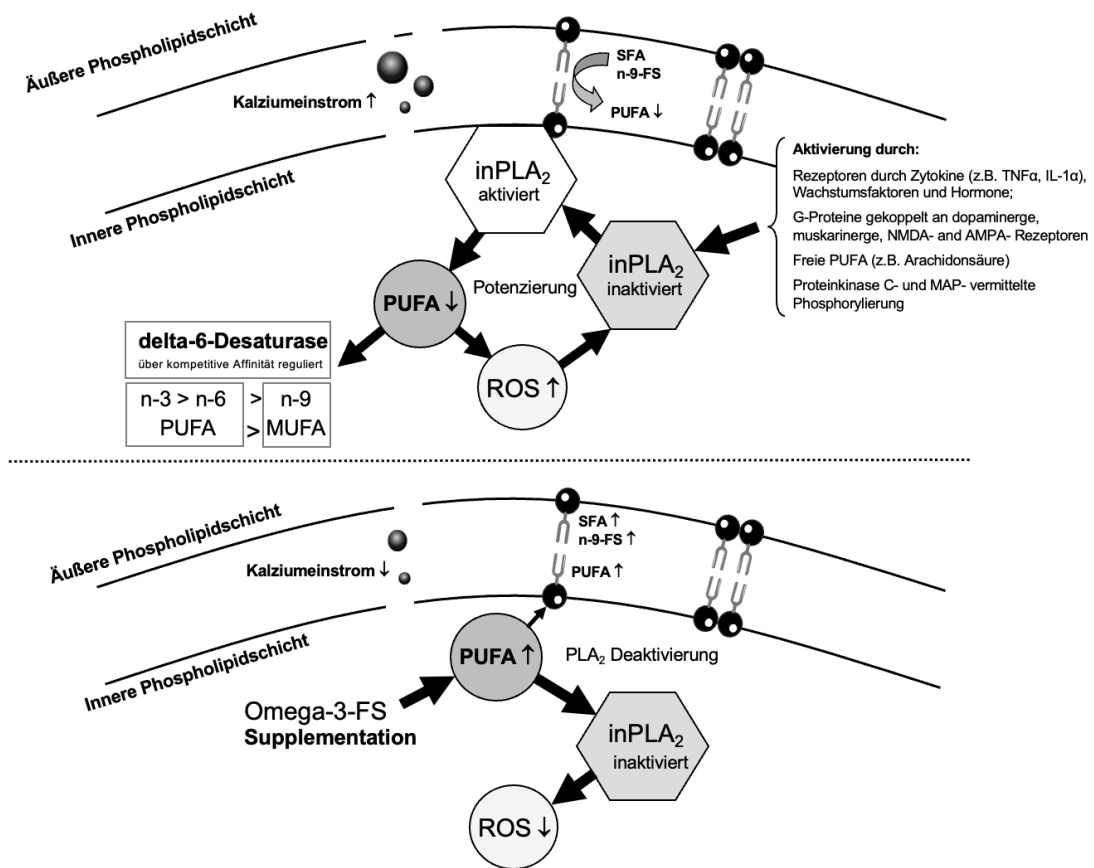


Abbildung 24: Vermutete Zusammenhänge zwischen Veränderungen der Membranfettsäurezusammensetzung und *inPLA₂*-Aktivität bei erhöhter Membranphospholipid-Peroxidation und der mögliche Einfluss einer Substitution mit Omega-3-FS. Mod. nach Smesny et al. 2014.

Abkürzungen: SFA = saturated fatty acids (ungesättigte Fettsäuren), PUFA = polyunsaturated fatty acids (mehrfach ungesättigte Fettsäuren), MUFA = monounsaturated fatty acids (einfach ungesättigte Fettsäuren), ROS = reactive oxygen species (reaktive Sauerstoffspezies).

Zu den pathologischen Mechanismen, welche in der Entstehung von Psychosen diskutiert werden, zählen unter anderem eine verminderte antioxidative Abwehr, eine Dysbalance der dopaminergen und glutamatergen Neurotransmission sowie inflammatorische Aspekte (Carlsson et al. 2004, Feigenson et al. 2014, Lieberman und First 2018, Müller 2018, Yao und van Kammen 2004). All jene Prozesse resultieren über verschiedene Wege, wie z.B. G-Proteingekoppelte Rezeptoren (Burch 1989, Farooqui et al. 1997, Sun et al. 2005) oder Rezeptoraktivierungen durch Zytokine (Bickford et al. 2012, Xu et al. 2003) in der Aktivierung der *inPLA₂* (Murakami et al. 2017, Murakami et al. 2000) (s.a. Einleitung S. 28). Diese Aktivierungswege führen z.B. über Änderungen der Kalziumkonzentration zu einer Aktivierung und Translokation der *inPLA₂* zur Innenseite der *lipid bilayer* der Zellmembran, s.a. hierzu Abb. 24 (Balsinde und Balboa 2005, Burke und Dennis 2009, Khan und Iliés 2023, Law et al. 2006, Leslie 2015, Murakami 2023). Während die innere Phospholipidschicht reich an PUFA ist (Omega-3- und Omega-6-FS), enthält die äußere Phospholipidschicht vor allem gesättigte FS (SFA) (Farooqui et al. 2004). Da die Funktionseigenschaften der Membran vom

Membrangleichgewicht und der Verteilung der Fettsäureklassen abhängt (Farooqui et al. 2000), zielt die inPLA₂-Aktivierung an der Membraninnenseite darauf ab, dieses Gleichgewicht zu stabilisieren bzw. durch erhöhte Aktivität wiederherzustellen. Dies geschieht, indem oxidativ geschädigte PUFA an der sn-2-Position abgespalten werden, wobei Lysophospholipide und ROS entstehen (Akiba und Sato 2004, Khan und Ilies 2023, Murakami et al. 2020). Gerät dieser Regenerationsautomatismus, wie bei Psychosepatienten angenommen, ins Defizit, entsteht zunehmend oxidativer Stress, d.h. Omega-3- und Omega-6-FS werden durch Lipidperoxidation vermehrt geschädigt und Membranphospholipide vermehrt abgebaut – der Turnover erhöht sich (Dyall et al. 2022, Farooqui et al. 2004, Kalish et al. 2012, Nakamura und Nara 2004) – und an der inneren Membranschicht werden kompensatorisch vermehrt SFA, Omega-9-FS und MUFA eingebaut (Smesny et al. 2014). Im Sinne eines sich selbst verstärkenden Kreislaufs erhöht diese Pathologie wiederum die Durchlässigkeit der Membran für Kalzium, da SFA physiologischerweise für ein Abdichten der äußeren Phospholipidschicht sorgen (Farooqui et al. 2004). Schließlich hat dies wiederum eine Zunahme der inPLA₂-Aktivierung zur Folge (Khan und Ilies 2023).

Mithilfe dieses Wissens können die vorliegenden Ergebnisse besser eingeordnet werden. Die inverse Korrelation zwischen der inPLA₂-Aktivität und Membranverfügbarkeit an Omega-3-FS stützt die Annahme einer Aktivitätssteigerung der inPLA₂ bereits bei UHR-Patienten als Regenerationsprozess, Membrandestabilisierungen und -schäden entgegenzuwirken (Smesny et al. 2014). Das Fehlen einer solchen - potentiell noch stärker ausgeprägten - inversen Korrelation zwischen der inPLA₂-Aktivität und dem Omega-3-Index in der Transition-Gruppe könnte auf gestörte oder erschöpfte (dekompensierte) Membranreparatur- und -umbauprozesse in der zeitlichen Nähe zur Transition, also in der Anfangsphase psychotischer Störungen, hindeuten. Tatsächlich sind akute Psychosen nicht nur mit erhöhter inPLA₂-Aktivität (s.o.), sondern nachgewiesenermaßen auch mit oxidativem Stress verbunden (Ermakov et al. 2021, Farooqui et al. 2004, Law et al. 2006, Ross 2000, Upthegrove und Khandaker 2020). Dieser Umstand sowie die soeben erläuterten Korrelationen zwischen den Omega-3-FS und der inPLA₂-Aktivität und die sich gegenseitig verstärkenden Prozesse der inPLA₂-Aktivierung liefern Begründungen für den Versuch einer indizierten Prävention mit Omega-3-FS-Supplementation bei UHR-Patienten - also noch vor der Transition.

In Abgrenzung zu den bisherigen Diskussionspunkten ist methodenkritisch anzumerken, dass der Größenunterschied der untersuchten Subgruppen bei M₀, d.h. die deutlich geringere Zahl an Transition- im Vergleich zu Non-Transition-UHR-Patienten, der Auffindung einer deutlichen inversen Korrelation analog zur Non-Transition-Gruppe in der Transition-Gruppe deutlich entgegengestanden haben dürfte.

6.1.3 Verlaufsanalysen und Interventionseffekte

Im Folgenden sollen die Ergebnisse der Verlaufsanalysen diskutiert werden. Durch die Omega-3-FS-Supplementation sind einige Effekte zu erwarten, welche im unteren Teil der Abb. 24 (s.o.) veranschaulicht sind. Eine erhöhte Verfügbarkeit an Omega-3-FS sollte zu einem Eingriff in das alterierte membranbiochemische Gleichgewicht führen und den Gehalt an Omega-3- und Omega-6-FS in der inneren Phospholipidschicht bzw. an Omega-9- und gesättigten FS in der äußeren Phospholipidschicht normalisieren (Calder 2017, Farooqui et al. 2000). Folglich würden die Membranstruktur stabilisiert und physikochemischen Eigenschaften (incl. Membranpermeabilität und -fluidität) sowie alterierte Rezeptorfunktionen wiederhergestellt werden (Bazinet und Layé 2014, Farooqui et al. 2000, Turk und Chapkin 2013). Die dadurch verminderte Kalziumpermeabilität sollte zu einer abnehmenden inPLA₂-Aktivität führen, wodurch zytotoxische Kaskaden (incl. der Entstehung von ROS) abnehmen und - bezogen auf das ZNS - neuroprotektive Effekte erzielt werden würden (Farooqui et al. 2004, Farooqui et al. 1997, Smesny et al. 2014).

6.1.3.1 Einfluss der Substitution mit Omega-3-Fettsäuren auf die inPLA₂-Aktivität und das Membranfettsäureprofil

Entsprechend der **4. Hypothese** dieser Arbeit sollte eine Nahrungsergänzung mittels Omega-3-FS zu einer Reduktion der inPLA₂-Aktivität führen (Hauptfragestellung) und sukzessive das Transitionsrisiko senken (primärer klinischer Endpunkt, siehe hierzu (McGorry et al. 2017)). Während die inPLA₂- und Fettsäurewerte vor Interventionsbeginn keine Gruppenunterschiede aufwiesen, diente der Anstieg der Omega-3-FS-Parameter im prä-/post-Interventionsvergleich in der Omega-3-FS-Gruppe auch als Compliance-Kriterium (Teilaspekt der 4. Hypothese).

In der **Gesamtpopulation** kann die **Kernhypothese** bezüglich des Interventionseffektes mit Omega-3-FS auf die inPLA₂-Aktivität **nicht bestätigt** werden. Die inPLA₂-Aktivität veränderte sich im Vergleich zwischen der Omega-3-FS- (n = 99) und Placebo-Gruppe (n = 91) im Verlauf von 6 Monaten nicht signifikant unterschiedlich. In der **Omega-3-FS-Gruppe** zeigte sich allerdings eine **Tendenz zur Verminderung der inPLA₂-Aktivität unter Substitution** (siehe Abb. 15, S. 64), was mit der gebotenen Zurückhaltung im Sinne der weiter oben erläuterten Neuroprotektion gewertet werden könnte.

Der Effekt der Interventionsbedingungen auf das Membranfettsäureprofil zeigte sich in einem **signifikanten Anstieg von n-3-Index und n-3/n-6-Verhältnis in der Omega-3-FS-Gruppe**, was den therapeutisch beabsichtigten Effekt auf Membranniveau (s.a. Modell in Abb. 24, S. 81) in der Gesamtbetrachtung bestätigt. Die Veränderungen der Membranfettsäureparameter, dargestellt in Abb. 13 und 14 (S. 61-62), signalisierten jedoch eine unerwartet große Variabilität. Teilweise fand sich bei Probanden in der Omega-3-FS-Gruppe ein Abfall oder in

der Placebo-Gruppe ein Anstieg der Omega-3-FS-Parameter. Dies warf die Frage der Compliance hinsichtlich der Interventionen auf. Aus *pill-count* Untersuchungen der Gesamtpopulation ging eine Compliance von 51,3% in der Omega-3-FS-Gruppe vs. 52,7% in der Placebo-Gruppe hervor, ohne signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen (Cheng et al. 2022). Da die *over-the-counter* Selbstmedikation mit Omega-3-FS gerade in Australien nicht nur möglich, sondern im Vergleich zu Deutschland auch sehr verbreitet ist, wurden die Analysen in einer auf Compliance korrigierten UHR-Population wiederholt. Auch zwischen den nach n-3-Index-Veränderung neu definierten Behandlungsgruppen (jeweils $n = 47$) zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der inPLA₂-Veränderung über 6 Monate. Die Tendenz zur Verminderung der inPLA₂-Aktivität in der Omega-3-FS-Gruppe (s.o.) fand sich jedoch erneut.

In der hier untersuchten, auf Compliance kontrollierten Gesamtpopulation konnte der Vorbefund einer PLA₂-Verminderung unter Omega-3-FS-Supplementation nicht repliziert werden. In der Wiener UHR-Population (Amminger et al. 2010) hatte die Arbeitsgruppe einen signifikanten Rückgang der inPLA₂-Aktivität in der Omega-3-FS-Gruppe ($n = 36$) bei fehlender Veränderung in der Placebo-Gruppe ($n = 29$) nach 12 Wochen nachweisen können (Smesny et al. 2014).

Nachdem der erwartete Interventionseffekt auf die inPLA₂-Aktivität faktisch nicht gezeigt, der Effekt auf das Membran-PUFA-Profil aber deutlich nachgewiesen werden konnte, bleibt noch die Frage zu diskutieren, ob und wie sich die Assoziation zwischen beiden Biomarkern unter den Interventionsbedingungen veränderte (Teilaspekt der 4. Hypothese).

Vor Intervention (M_0) waren in der Gesamtpopulation Omega-3-FS-Verfügbarkeit und inPLA₂-Aktivität in beiden Behandlungsgruppen (auf Trendniveau) negativ miteinander assoziiert. Bei M_6 fand sich in der Omega-3-FS-Gruppe keine signifikante Korrelation mehr, der negative Charakter des Zusammenhangs blieb jedoch vorhanden. In der Placebo-Gruppe hob sich die negative Korrelation zwischen Omega-3-FS und inPLA₂-Aktivität nach Intervention komplett auf und wurde tendenziell sogar positiv, allerdings ohne statistische Relevanz. Die Annahme eines Omega-3-Substitutionseffektes auf die Interaktion zwischen inPLA₂ und Membran kann in der vorliegenden Studie damit teilweise bestätigt werden. So ist es biologisch plausibel, dass die initial negative Korrelation nach inPLA₂-Verminderung (nur Tendenz) und Konsolidierung der Membran-PUFA-Speicher (signifikant) verloren ging. Da sich die inPLA₂-Aktivität aber auch in der Placebo-Gruppe verändern könnte, beispielsweise als Zunahme im Vorfeld einer Transition, war eine Veränderung der hier untersuchten Korrelationen auch in der Placebo-Gruppe möglich. Neben der Nahrungsergänzung im Rahmen der Studienintervention sind auch andere Einflussvariablen, wie etwa der Raucherstatus, auf die untersuchten Zusammenhänge

denkbar. Da der Nikotinkonsum zwischen den Behandlungsgruppen aber ausbalanciert war, soll an dieser Stelle nicht weiter darauf eingegangen werden.

Das Ergebnis dieses Auswertungsschrittes stimmt größtenteils mit den Ergebnissen aus der Wiener UHR-Population überein. Dort verschwand in der Omega-3-FS-Gruppe ebenfalls die vor Intervention nachgewiesene inverse Korrelation zwischen der Omega-3-FS DHA und der inPLA₂-Aktivität. In der Placebo-Gruppe ließen sich zu beiden Messzeitpunkten keine Korrelationen darstellen (Smesny et al. 2014).

Zusammenfassend deuten die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit durchaus auf einen Einfluss der Omega-3-FS-Supplementation auf die inPLA₂-Aktivität und die mit ihr einhergehende Membranstoffwechselaktivität hin. Die primäre Hypothese dieser Studie, dass eine Substitution mit Omega-3-FS in der genannten Dosis und Einnahmedauer die inPLA₂-Aktivität senkt, kann allerdings statistisch nicht bestätigt werden.

Da sich der Effekt auf die inPLA₂-Aktivität mit dieser Studie nicht konkret belegen lässt, sollen nachfolgend andere Wirkmechanismen der Omega-3-FS-Substitution benannt und kurz referiert werden. Hierbei wird weiter davon ausgegangen, dass der potentiell positive Effekt einer Substitution mit Omega-3-FS bei UHR-Patienten und psychotisch Erkrankten darauf beruht, dass die verschiedenen biochemischen und strukturellen Alterationen gebessert werden, welche sich im Rahmen der Erkrankungen finden (Hsu et al. 2020). Tatsächlich **minderten** Omega-3-FS-Supplementation bei Patienten mit psychotischer Erstmanifestation **den Verlust der grauen Substanz** im linken parietookzipitalen Kortex im Vergleich zu Placebo (Pawelczyk et al. 2018). Die Substitution von Omega-3-FS greift dabei in ein potentiell durch das Erkrankungsgeschehen verändertes Membran-PUFA-Gleichgewicht ein und füllt die Membranspeicher an Omega-3-FS nachweislich wieder auf (Bradbury 2011, Calder 2012, Koga et al. 2016). Aufgrund der Abhängigkeit der Quartärstruktur von Rezeptorproteinen von der umgebenden Membrantextur hat die Normalisierung des PUFA-Profiles **Sekundäreffekte auf die dopaminerge, glutamaterge und serotonerge Neurotransmission** (Hadders-Algra 2008, Kim et al. 2008, Stillwell et al. 2005, Turk und Chapkin 2013).

Neben dem hier thematisierten Wirkmechanismus der Omega-3-FS auf die inPLA₂-Aktivität (Smesny et al. 2014) wurden auch Effekte auf die Aktivität der **Lipoprotein-assoziierten PLA₂** bei Patienten mit stabiler Angina pectoris beschrieben (Gajos et al. 2014). Hinzu kommen Veränderungen der **Expressionsniveaus von Genen der PLA₂** nach einer 6-wöchigen Omega-3-FS-Substitution bei gesunden Erwachsenen (Rudkowska et al. 2013).

PUFA-Substitutionen **stärken die antioxidative Kapazität** (Berger et al. 2008) und **vermindern oxidativen Stress** bei psychotisch Erkrankten (Pawelczyk et al. 2017, Qiao et al.

2018, Sivrioglu et al. 2007). Außerdem weisen Omega-3-FS **antiinflammatorische Effekte** auf (Bannenberg 2009, Calder 2017, Farooqui et al. 2007), was die erhöhten Zytokin-Werte bei Psychosen reduzieren und die **Neuroinflammation vermindern** kann (Feigenson et al. 2014, Müller 2018, Yao und van Kammen 2004). Auch in der in dieser Arbeit untersuchten NEURAPRO-Population wurden entzündungshemmende Wirkungen der Omega-3-FS-Gabe anhand von Immunmarkern festgestellt (Susai et al. 2022).

6.1.3.2 Veränderung der inPLA₂-Aktivität je nach Transition-Status

Aus prospektiver Perspektive (s.a. Diskussion in Abschnitt 6.1.2.1, S. 76) unterschied sich die inPLA₂-Aktivität bei M₀ (vor Intervention) nicht zwischen UHR-Patienten mit und ohne Transition innerhalb des 12-monatigen Betrachtungszeitraums. Zur Bearbeitung der **5. Hypothese** wurde die inPLA₂-Aktivität im Verlauf erneut untersucht. Hierbei wurde postuliert, dass sich die inPLA₂-Aktivität während des Interventionszeitraumes zwischen UHR-Patienten mit und ohne Transition unterschiedlich verändert - unabhängig davon, ob eine Substitution mit Omega-3-FS oder Placebo erfolgte.

Tatsächlich wiesen Transition-UHR-Patienten (n = 16) nach dem Interventionszeitraum (M₆) eine signifikant höhere inPLA₂-Aktivität auf als Non-Transition-UHR-Patienten (n = 175), die Hypothese ist also anzunehmen. Minimiert man die Multizentrums-Variable (z.B. durch Probetransporte verursacht) und wiederholte die Analyse in den beiden größten Studienzentren (Melbourne und Sydney), so nahm die inPLA₂-Aktivität bei Transition-UHR-Patienten im Verlauf zwischen M₀ und M₆ hochsignifikant zu, während die Enzymaktivität bei Non-Transition-UHR-Patienten tendenziell (ohne statistische Evidenz) abnahm. Diese Ergebnisse replizieren die Befunde von Smesny et al. aus der Wiener UHR-Population. Die inPLA₂-Aktivität nahm bei Transition-Patienten (n = 3) im Interventionszeitraum von zwölf Wochen ebenfalls zu, wohingegen sie bei Non-Transition-Patienten (n = 26) tendenziell abnahm (Smesny et al. 2014). Um für diese Betrachtung etwaige Interventionseffekte zu umgehen, wurden in der Wiener Population nur Individuen der Kontrollgruppe hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen inPLA₂-Veränderung und Transition untersucht, was die geringe Fallzahl erklärt und die Vorergebnisse schwächt (Smesny et al. 2014). In der vorliegenden Promotionsarbeit wurden daher beide Behandlungsgruppen in die Analyse eingeschlossen, was zwar zu einer größeren Gruppenstärke führte, einen möglichen Störeinfluss der Omega-3-Intervention aber in Kauf nahm.

Die vorliegenden Ergebnisse stützen einmal mehr die Vermutung einer **zeitlichen Dynamik der inPLA₂-Aktivität im psychosenahen Verlaufsabschnitt des Risikostadiums von Psychosen**. Während sich im psychosefernen Verlauf (Zeitpunkt M₀) kein Unterschied zwischen Transition- und Non-Transition-UHR-Patienten nachweisen ließ (siehe S. 76), bildete sich die Zunahme der inPLA₂-Aktivität bei Transition-Patienten nach sechs Monaten deutlich ab und unterschied sich von Non-Transition-Patienten. Dies kennzeichnet die inPLA₂-Aktivität als **immediate Marker im Transitionsprozess**. Die **Zunahme der inPLA₂-Aktivität trotz Omega-3-FS-Substituion** (welche PLA₂-hemmend wirkt) bestärkt diese Interpretation. Da sowohl die Omega-3-FS- als auch die Placebo-Gruppe in die Analysen einbezogen wurden, könnte die Zunahme der inPLA₂-Aktivität bei den Transition-Patienten **trotz Intervention** auch als Nichtansprechen der Transition-Personen auf die Intervention gewertet werden. Folgerichtig wurde durch Untersuchungen der eigenen Arbeitsgruppe bei Patienten mit stattgehabter psychotischer Erstmanifestation mehrfach eine erhöhte inPLA₂-Aktivität gezeigt (Smesny et al. 2005, Smesny et al. 2011).

Folgt man der hier favorisierten Sicht auf die inPLA₂-Aktivität als *immediate* Marker, so stellt sich zwangsläufig die Frage, welche Pathologie durch den Enzymanstieg in der unmittelbar präpsychotischen Phase angezeigt werden könnte. Die hierzu greifbaren Aspekte sollen nachfolgend dargestellt werden:

Die inPLA₂ entfernt oxidativ geschädigte, potentiell neurotoxische Membranlipide aus den Phospholipidmembranen im ZNS (s. a. Einleitung, S. 26). Dementsprechend zeigt eine erhöhte Enzymaktivität eine erhöhte Membranstoffwechselaktivität an (erhöhter Membran-Turnover). Es geht also in der psychosenahen Phase um eine gesteigerte Membranpathologie.

Als potentiell ursächlich für die erhöhten Enzymaktivitäten werden unter anderem **molekulargenetische Ansätze** diskutiert, welche eine primäre Dysfunktion der PLA₂-Aktivität suggerieren. Das genetisch alterierte Regenerationspotential des Membranmetabolismus würde hiernach im unmittelbaren Vorfeld der Psychose an Grenzen kommen, die Membranpathologie sich also durchsetzen. Obwohl einige Anomalien und Polymorphismen an Genorten, welche die PLA₂ exprimieren, bei schizophren Erkrankten nachgewiesen wurden (Hudson et al. 2021, Murakami et al. 2020, Nadalin und Buretić-Tomljanović 2018, Nadalin et al. 2019, Yang et al. 2021), ist die Befundlage diesbezüglich noch wenig belastbar und uneinheitlich. Eine andere Sichtweise favorisiert die Idee, dass erhöhte PLA₂-Aktivitäten vor und bei Psychosen sekundär reaktiv einzuordnen sind, z.B. im Kontext von **Neuroinflammation**. Tatsächlich wurden bei manifest an Schizophrenie Erkrankten erhöhte Werte an Zytokinen nachgewiesen, welche die

inPLA₂-Aktivität und den Membranumsatz steigern können (Feigenson et al. 2014, Lieberman und First 2018, Müller 2018, Potvin et al. 2008, Yao und van Kammen 2004). Hinzukommend spielen **oxidativer Stress** und eine **alterierte antioxidative Abwehr** eine Rolle für die Erhöhung der inPLA₂-Aktivität bei Psychosen (Bitanhirwe und Woo 2011, Flatow et al. 2013, Mahadik et al. 2001, Raffa et al. 2012, Zhang et al. 2012). Die in neuronalen Membranen zum Großteil vorkommenden PUFA sind besonders anfällig für oxidativen Stress (Farooqui et al. 2004, Reddy und Yao 1996, Sun et al. 2005). Da ROS-vermittelte Lipidperoxidation neuronale Membranen schädigt (Farooqui et al. 2004), könnte eine gesteigerte inPLA₂-Aktivität ein Marker für eine gesteigerte Lipidperoxidation im unmittelbaren Vorfeld und in der Akutphase von Psychosen sein. Diese Sichtweise wird in der Literatur vielfach geteilt (Beckman et al. 1987, Chuang et al. 2015, Farooqui et al. 2004, Ross 2000, Yao et al. 2001). Inwiefern und auf welche Weise dabei ein Mangel an PUFA eine Rolle spielt, ist bislang nicht geklärt. Tatsächlich wurden jedoch **Zusammenhänge zwischen inPLA₂-Aktivität und zerebralen Strukturabweichungen** bei manifest schizophren Erkrankten nachgewiesen (Farooqui et al. 2004, Smesny et al. 2010), was den Zusammenhang zwischen Lipidperoxidation, inPLA₂-Aktivität und fokalen Strukturveränderungen unterlegt. Nach heutigem Wissen entwickeln sich Letztere schrittweise bereits lange vor der Erstmanifestation der Psychose während der späten Adoleszenz bzw. im frühen Erwachsenenalter und setzen sich über die Lebensspanne der Patienten fort (Hsu et al. 2020). Wie wir aus der Arbeit von McNamara und Kollegen wissen, sind inPLA₂ (im hiesigen Labor gemessen), Omega-3-FS-Verfügbarkeit (hier DHA) und Mikrostruktur der weißen Hirnsubstanz in der Hirnentwicklung Adoleszenter eng assoziiert (McNamara et al. 2017). In der eigenen Arbeitsgruppe wurden bei UHR-Patienten Abweichungen der grauen Substanz nachgewiesen (Nenadic et al. 2015). Strukturelle Gehirnveränderungen wurden insbesondere bei UHR-Patienten beschrieben, welche ein schlechtes funktionelles Outcome aufwiesen (de Wit et al. 2016) oder eine Transition in eine akute Psychose erlebten (Pantelis et al. 2003, Wood et al. 2008). Nach Erstmanifestation stellen hirnstrukturelle Veränderungen (Abnahme des Gehirnvolumens, Erweiterungen der Ventrikel) die am meisten replizierten biologischen Befunde der Psychoseforschung dar (DeLisi 2008, Gutman et al. 2022, Lim et al. 1995, Shenton et al. 2001, Steen et al. 2006, van Erp et al. 2016, Vita et al. 2006, Wright et al. 2000, Zipursky et al. 2004, Zipursky et al. 1998).

In der Zusammenschau bleibt Unsicherheit darüber, wie sich gesteigerte inPLA₂-Aktivität und Membranpathologie in das Gesamtgeschehen der Psychoseentwicklung einordnen. Aus dem vorliegenden Wissen und den umfangreichen Arbeiten der eigenen Arbeitsgruppe im Vorfeld dieser Studie ist zu schlusszufolgern, dass Hirnentwicklungsstörungen (*neurodevelopmental model*), inflammatorische und neurodegenerative Prozesse (Farooqui et al. 2004, Murakami et al. 2017) im psychosenahen Risikostadium (bzw. im unmittelbaren Vorfeld der Transition) zu einem membranmetabolischen Ungleichgewicht führen, welches über gesteigerte inPLA₂-Aktivität der Erfassung und über Omega-3-FS Substitution der Intervention zugänglich wird. Auch wenn in der vorliegenden UHR-Population der Einfluss einer Omega-3-FS-Supplementation auf die Membranpathologie nicht überzeugend gezeigt werden konnte, sprechen die referierten klinischen Befunde für eine Aufrechterhaltung und weitere Untersuchung dieser schonenden Frühinterventionsform, dies auch, da weder das Risikostadium für Psychosen noch die etwaige Wirkung der indizierten Prävention mit Omega-3-FS störungsspezifisch sein dürfte (Reimers und Ljung 2019). Da Veränderungen im Phospholipidstoffwechsel auch bei anderen Erkrankungen mit Hirnentwicklungsaspekten beschrieben wurden (z.B. Autismus, ADHS, Legasthenie, schwere Depression, bipolare Störung), eröffnet sich ein breites Spektrum möglicher Frühinterventionsoptionen, deren Untersuchung im Gange ist (Antalis et al. 2006, Assies et al. 2010, McNamara et al. 2010a). Bezogen auf UHR-Populationen für Psychosen zeichnet sich in der neueren Forschung ab, dass neben der Transitionsrate in die Psychose von ca. 15-30% auch ein deutlich erhöhtes Übergangsrisiko in andere psychische Störungen besteht (u.a. Angst-, Persönlichkeits- und affektive Störungen) (Lin et al. 2015, Simon et al. 2013), sodass sich auch hieraus neue Indikationen zur indizieren Frühintervention mit Omega-3-FS ergeben, deren Evidenzbasierung noch aussteht.

6.2 Methodenkritik

Im Folgenden soll auf die Limitationen der vorliegenden Studie eingegangen werden.

Gruppengrößen und statistische Power

In dieser Arbeit wurden insgesamt 265 UHR-Patienten des multizentrischen, internationalen NEURAPRO-Projektes untersucht. Obwohl dies einer vergleichsweise starken Stichprobengröße entspricht, sind einige stichprobenbedingte Limitationen zu diskutieren. Für Subgruppenanalysen wurde die Studienpopulation weiter aufgeteilt, wodurch sich zum Teil sehr geringe Subgruppengrößen ergaben. Die niedrige Transitionsrate von ca. 9% in der vorliegenden Population bedingte beispielsweise Gruppengrößen von nur 23 und 16 Probanden in der Transition-Gruppe der Querschnitts- und Verlaufsanalysen im Vergleich zu 227 und 175 in der Non-Transition-Gruppe. Außerdem fehlte bei insgesamt 15 Teilnehmenden der Verlaufswert der inPLA₂-Aktivität bei M₆, was eine weitere Reduktion und Veränderung der Stichprobe nach sich zog. Wie in allen vorausgegangenen Untersuchungen bei UHR-Populationen, war auch diese UHR-Stichprobe für die Untersuchung wichtiger Teilhypothesen *underpowered*.

Multizentrums-Aspekte

Der Fakt der Teilnahme von zehn verschiedenen, internationalen Zentren erhöhte deutlich die Heterogenität der Daten. Dies könnte unter anderem ursächlich dafür sein, dass es sich hinsichtlich des Target-Parameters der inPLA₂-Aktivität um einen nicht normalverteilten Datensatz handelt. Aufgrund dieses Umstandes war die Auswahl zugelassener statistischer Analysen eingeschränkt und es wurden vorwiegend non-parametrische Tests angewandt. Die Heterogenität der untersuchten Parameter zwischen den verschiedenen Zentren kann auf verschiedene Ursachen zurückgeführt werden. Mit 85 Probanden des größten und nur sechs Probanden des kleinsten Zentrums schwankte die Teilnehmerzahl und die Routine des durchführenden Zentrums stark, was bereits Inhomogenitäten begründen könnte. Außerdem fanden sich erhebliche Unterschiede in den jeweiligen Transportwegen der Serumproben. Die Kontrolle der Temperatur von -80°C unterlag zwar während des gesamten Transports und der Lagerung strengen Kontrollen, so dass Störeinflüsse so weit wie möglich minimiert werden sollten. Mit letzter Sicherheit lassen sich aber Unterschiede in der Gewinnung und Handhabung der Proben je Zentrum und damit Fehlerquellen mit Einfluss auf die inPLA₂-Aktivität nicht ausschließen. Die Proben aller Zentren wurden im Jahr 2013 gemessen, bis auf die Proben des Universitätsklinikums Jena, welche aus organisatorischen Gründen erst im Jahr 2020 laborchemisch untersucht werden konnten. Aufgrund des großen Altersunterschiedes der Proben zum Messzeitpunkt und der a priori als gering anzunehmenden Varianz der inPLA₂-

Aktivität war die Aufklärungswahrscheinlichkeit durch die hier untersuchten Targetprozesse geringer und die Störanfälligkeit für falsch positive oder negative Ergebnisse größer.

Neben Blutentnahme-bedingten und logistischen Fehlerquellen der multizentrischen Studie könnten außerdem unterschiedliche Ernährungsgewohnheiten in den jeweiligen Ländern zu Unterschieden der inPLA₂-Aktivität und Membranfettsäureparameter beigetragen haben. Um den Störeinfluss der Variable „Zentrum“ zu minimieren, wurden einige Analysen nach Reduktion auf die beiden größten Studienzentren wiederholt und statistisch relevante Ergebnisse berichtet. Dies führte wiederum zu einer deutlichen Abnahme der Stichprobengröße, weshalb die Interpretation dieser Ergebnisse mit Zurückhaltung erfolgte.

Compliance bezogen auf die Intervention

Die Studienintervention in der NEURAPRO-Studie wurde von fast 58% der Teilnehmenden nicht eingehalten (Schlögelhofer et al. 2018). Die Verwendung zusätzlicher, nicht verordneter Omega-3-FS-Ergänzungen kann nicht ausgeschlossen werden bzw. ist eher wahrscheinlich. Ein durch die Studienteilnahme erhöhtes Bewusstsein für die potentiellen gesundheitlichen Vorteilen der Omega-3-Gruppe könnte die Einnahme außerhalb der vorgesehen Intervention begünstigt haben, sowohl in der Omega-3-FS- als auch in der Placebogruppe (McGorry et al. 2017). Die Compliance-adaptierten Analysen in dieser Studie sollten zu einer Minimierung dieses möglichen Störfaktors geführt haben, brachten aber auch eine Reduktion der Gruppengrößen mit sich.

Spezifität des UHR-Stadiums für Psychosen

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit liefern Hinweise auf die molekularen Mechanismen im Zusammenhang mit einer Transition und der Omega-3-FS-Wirkung im UHR-Status für Psychosen. Die Vulnerabilität einer allmählich fortschreitenden Membranstoffwechsel-pathologie ist aber nicht auf Psychosen begrenzt, sondern allgemein ein biochemischer Aspekt gestörter Hirnentwicklung (Horrobin 1998), was die Betrachtung anderer Hirnentwicklungs-erkrankungen (s.o.) konkret miteinbezieht. Da die Transitionsrate in der vorliegenden Population nur bei 9% lag, bleibt der größte Teil der Population diagnostisch unaufgeklärt. Je nach Anreicherungsgrad der Gesamtpopulation mit Risikostadien anderer psychischer Erkrankungen könnten sich auch die Ergebnisse dieser Studie potentiell verändern. Diese Variable entzieht sich allerdings aktuell der Charakterisierung, weil der Autorin keine Katamnesedaten vorlagen.

Definition des Normalitätsbegriffs bezogen auf die inPLA₂-Aktivität

Das Fehlen gesunder Kontrollpersonen als Vergleich zur vorliegenden UHR-Population ist als weitere Limitation zu erwähnen, da sich aus diesem Grund für die Targetvariable kein „gesundes Intervall“ bestimmen und zugrunde legen ließ. Die gemessenen inPLA₂-Aktivitäten sowie Membranfettsäureprofile konnten aus diesem Grund zwar zueinander in Beziehung gesetzt und im Verlauf beschrieben, aber nicht in ihrer Ausprägung selbst eingeordnet und bewertet werden.

Methodik der Bestimmung und Aussagekraft des Zielparameters inPLA₂-Aktivität

Die Bestimmung der intrazellulären, vorwiegend kalziumunabhängigen inPLA₂-Aktivität in der vorliegenden Promotionsarbeit erfolgte mittels eines fluorometrischen Assays. Im Blutserum findet sich naturgemäß ein Gemisch verschiedener PLA₂-Subgruppen, wobei fluorometrische und radiometrische Assays verschiedene Enzyme messen. Je nach Studie und Messmethode können demnach abweichende Ergebnisse vorliegen.

Die Vergleichbarkeit der Ergebnisse von PLA₂-Aktivitäten verschiedener Untersuchungsmaterialien (Thrombozyten, Erythrozyten, post mortem Hirngewebe, EDTA-/Heparin-Plasma, Serum) sowie die Beurteilung der Aussagekraft für ZNS-Prozesse scheint aufgrund der Kompartimentierung ebenfalls schwierig. In methodischen Untersuchungen der eigenen Arbeitsgruppe konnten durch die Verwendung von Antikörpern identische Isoenzymaktivitäten der PLA₂ im Blutserum und Liquor festgestellt werden (Lasch et al. 2003). Es sollte demnach in der hier gemessenen inPLA₂-Aktivität Isoenzyme geben, die sowohl im Blutserum als auch im Liquor wirken. Das ZNS ist von der Blut-Liquor- und der Liquor-Hirn-Schranke begrenzt. Wenn die im Blutserum gemessene inPLA₂-Aktivität in gewissem Maße die inPLA₂-Aktivität im ZNS widerspiegelt, sollte diese entweder durch kleine Enzymproteine entstehen, die die Blut-Hirn-Schranke passieren können (dies ist jedoch unwahrscheinlich, da die kleineren PLA₂-Enzyme kalziumabhängig sind), oder durch größere Enzymproteine (wie die iPLA₂ und cPLA₂, gemeinsam als inPLA₂ bezeichnet), welche sowohl im Blut als auch ZNS gebildet werden. Es wird von Letzterem ausgegangen. Da diese inPLA₂-Isoenzyme ubiquitär erzeugt werden und nach Aktivierung sowohl im Blut als auch im Liquor nachweisbar sind, kann die in der vorliegenden Arbeit gemessene inPLA₂-Aktivität für ZNS-Prozesse als aussagekräftig betrachtet werden.

Um den Anteil der Target-PLA₂ möglichst zu erhöhen, sind bestimmte Messvoraussetzungen notwendig. Trotz aller Vorarbeiten sind die Substrate (hier verwendet: PED6) nicht spezifisch für einzelne Subenzyme. In den vorliegenden Untersuchungen wurde durch das Hinzufügen von EGTA eine kalziumarme Umgebung erzeugt. Es kann dabei nicht ausgeschlossen werden, dass auch extrazelluläre kalziumunabhängige Isoenzyme miterfasst wurden. Durch die Lyse

und Zerstörung von Blutzellen während der Zentrifugation werden cPLA₂- oder iPLA₂-Isoenzyme, die an der inneren Schicht der Membran aktiv sind, in das Serum freigesetzt, wo ihre Aktivität durch fluorometrische Assays wie das hier eingesetzte gemessen werden kann. Bei der in der vorliegenden Arbeit gemessenen inPLA₂-Aktivität handelt es sich demzufolge mehrheitlich, potentiell aber nicht ausschließlich um intrazelluläre, vorwiegend kalziumunabhängige Isoenzyme.

Bezüglich der durchgeführten Arbeitsschritte im zertifizierten Labor der Klinik für Hautkrankheiten des Universitätsklinikums Jena sind trotz größter Sorgfalt Fehlerquellen möglich. Dabei stehen vor allem Pipettierfehler im Vordergrund. Außerdem spielte das Alter der Reagenzien und besonders des Substrats PED6 und dessen sachgerechte Lagerung unter lichtgeschützten Bedingungen eine bedeutende Rolle. Des Weiteren können bei der Geräte- und Programmeinstellung sowie Temperaturkontrolle des Fluoreszenzreaders Fehler unterlaufen sein. Weiterhin werden die gemessenen inPLA₂-Aktivitäten vom jeweiligen Proteingehalt der Proben maßgeblich beeinflusst. Um die letztgenannte Fehlerquelle möglichst gering zu halten, wurden vorrangig die auf den Serumeiweißgehalt normalisierten Werte der inPLA₂-Aktivität zur statistischen Analyse verwendet.

7 Schlussfolgerungen und Ausblick

Die vorliegende Arbeit untersuchte biochemische Alterationen der Serum-inPLA₂-Aktivität sowie der Membranfettsäureprofile bei UHR-Patienten für psychotische Störungen und den Einfluss einer indizierten Prävention mit Omega-3-FS im kontrollierten, multizentrischen Design. In Erweiterung der Ergebnisse zur klinischen Wirksamkeit sollten die Wirkmechanismen der Intervention sowie Funktion und Aussagekraft der genannten Membranstoffwechselmarker untersucht werden.

Die Resultate dieser Arbeit bestätigen die bisherige Annahme eines gesteigerten Membranphospholipidstoffwechsels im psychosenahen Risikostadium für psychotische Störungen. So zeigte sich eine Zunahme der inPLA₂-Aktivität innerhalb des Interventionszeitraumes von sechs Monaten bei UHR-Patienten, welche nach zwölf Monaten eine Transition in eine akute Psychose erlebten (unabhängig von der Intervention mit Omega-3-FS oder Placebo). Diese zeitliche Dynamik der inPLA₂-Aktivität im Vorfeld der Transition sowie die nachweisbare Zunahme bei Transition-Patienten sprechen für eine Zunahme des Membranlipid-Turnovers bzw. einen gesteigerten Abbau der Membranphospholipide im ZNS. Die inPLA₂-Aktivität kann damit als *immediate* Biomarker für ein alteriertes membranbiochemisches Gleichgewicht mit prädiktiver Aussagekraft für den Erstmanifestationszeitpunkt gewertet werden. Nachgewiesene inverse Korrelationen zwischen der inPLA₂-Aktivität und Membranverfügbarkeit an Omega-3-FS in der Gesamtpopulation dieser Studie zeugen ebenfalls von einem erhöhten strukturellen Turnover bei UHR-Patienten und begründen einmal mehr die Substitution mit Omega-3-Fettsäuren. Der unmittelbare Effekt dieser Substitution auf den Verlaufsmarker inPLA₂ konnte in dieser Studie nicht gezeigt werden, wofür die für diese Fragestellung zu geringe Power und die unvermeidbare Zentrumsvariable in der Gewinnung und Handhabung der Proben Gründe bieten könnten.

Seit Beginn der Studie ist die Transitions- und Frühinterventionsforschung deutlich vorangekommen, indem der UHR- und Transitionsbegriff auf andere psychische Störungen erweitert wurde und andere psychische Störungen mit Hirnentwicklungs- oder neuroinflammatorischen Aspekten einbezogen wurden. Der Ansatz einer Nahrungsergänzung mit Omega-3-FS gewinnt damit über das Forschungsgebiet der Psychosen hinaus an Bedeutung, damit aber auch der Aufschluss über zugrunde liegende Wirkmechanismen. Daher behalten die Aufklärung des Zustandekommens der Membranpathologie an sich und deren Einordnung in die Ätiopathogenese der jeweiligen Störungsbilder unvermindert Dringlichkeit. Unter Würdigung der Begrenztheit laborchemischer Herangehensweisen wären methodisch kombinierte Untersuchungsansätze mit Einbeziehung hirnmolekularer Verfahren (z.B. MR-Spektroskopie) zu bevorzugen. Wie bereits geschehen, könnten auf der Grundlage dieses

Wissens dann gezielt kombinierte Interventionsstrategien (Omega-3-FS + Vitamin E/C, Omega-3-FS + anti-inflammatorisch wirksame Substanzen etc.) störungsspezifisch und mit bewusstem zeitlichem Fokus präventiv eingesetzt werden.

8 Literatur- und Quellenverzeichnis

- Ackermann EJ, Conde-Frieboes K, Dennis EA. 1995. Inhibition of macrophage Ca(2+)-independent phospholipase A2 by bromoenol lactone and trifluoromethyl ketones. *J Biol Chem*, 270 (1):445-450.
- Adell A. 2020. Brain NMDA Receptors in Schizophrenia and Depression. *Biomolecules*, 10 (6).
- Agostoni C, Nobile M, Ciappolino V, Delvecchio G, Tesei A, Turolo S, Crippa A, Mazzocchi A, Altamura CA, Brambilla P. 2017. The role of omega-3 fatty acids in developmental psychopathology: a systematic review on early psychosis, autism, and ADHD. *International journal of molecular sciences*, 18 (12):2608.
- Aïd S, Bosetti F. 2007. Gene expression of cyclooxygenase-1 and Ca(2+)-independent phospholipase A(2) is altered in rat hippocampus during normal aging. *Brain Res Bull*, 73 (1-3):108-113.
- Akiba S, Sato T. 2004. Cellular function of calcium-independent phospholipase A2. *Biol Pharm Bull*, 27 (8):1174-1178.
- Albers M, Meurer H, Märki F, Klotz J. 1993. Phospholipase A2 activity in serum of neuroleptic-naïve psychiatric inpatients. *Pharmacopsychiatry*, 26 (3):94-98.
- Alqarni A, Mitchell TW, McGorry PD, Nelson B, Markulev C, Yuen HP, Schäfer MR, Berger M, Mossaheb N, Schlögelhofer M, Smesny S, Hickie IB, Berger GE, Chen EYH, de Haan L, Nieman DH, Nordentoft M, Riecher-Rössler A, Verma S, Thompson A, Yung AR, Amminger GP, Meyer BJ. 2020. Comparison of erythrocyte omega-3 index, fatty acids and molecular phospholipid species in people at ultra-high risk of developing psychosis and healthy people. *Schizophrenia Research*, 226:44-51.
- Amminger GP, Schäfer MR, Schlögelhofer M, Klier CM, McGorry PD. 2015. Longer-term outcome in the prevention of psychotic disorders by the Vienna omega-3 study. *Nat Commun*, 6:7934.
- Amminger GP, Schäfer MR, Papageorgiou K, Klier CM, Cotton SM, Harrigan SM, Mackinnon A, McGorry PD, Berger GE. 2010. Long-chain omega-3 fatty acids for indicated prevention of psychotic disorders: a randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*, 67 (2):146-154.
- Amminger GP, Nelson B, Markulev C, Yuen HP, Schäfer MR, Berger M, Mossaheb N, Schlögelhofer M, Smesny S, Hickie IB, Berger GE, Chen EYH, de Haan L, Nieman DH, Nordentoft M, Riecher-Rössler A, Verma S, Thompson A, Yung AR, McGorry PD. 2020. The NEURAPRO Biomarker Analysis: Long-Chain Omega-3 Fatty Acids Improve 6-Month and 12-Month Outcomes in Youths at Ultra-High Risk for Psychosis. *Biol Psychiatry*, 87 (3):243-252.
- Andreasen NC. 1989. The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS): Conceptual and Theoretical Foundations. *British Journal of Psychiatry*, 155 (S7):49-52.
- Andreou C, Bailey B, Borgwardt S. 2019. Psychotische Störungen: Früherkennung und -intervention. *Swiss Med Forum*, 19 (0708):117-123.
- Antalis CJ, Stevens LJ, Campbell M, Pazdro R, Ericson K, Burgess JR. 2006. Omega-3 fatty acid status in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 75 (4):299-308.
- Araya-Quintanilla F, Gutiérrez-Espinoza H, Sánchez-Montoya U, Muñoz-Yañez MJ, Baeza-Vergara A, Petersen-Yanjarí M, Fernández-Lecaros L. 2020. Effectiveness of omega-3 fatty acid supplementation in patients with Alzheimer disease: A systematic review and meta-analysis. *Neurologia (Engl Ed)*, 35 (2):105-114.
- Arciniegas DB. 2015. Psychosis. *Continuum (Minneapolis, Minn)*, 21 (3 Behavioral Neurology and Neuropsychiatry):715-736.
- Armando M, Hutsebaut J, Debbané M. 2019. A Mentalization-Informed Staging Approach to Clinical High Risk for Psychosis. *Front Psychiatry*, 10:385.

- Arvindakshan M, Sitasawad S, Debsikdar V, Ghate M, Evans D, Horrobin DF, Bennett C, Ranjekar PK, Mahadik SP. 2003. Essential polyunsaturated fatty acid and lipid peroxide levels in never-medicated and medicated schizophrenia patients. *Biol Psychiatry*, 53 (1):56-64.
- Assies J, Pouwer F, Lok A, Mocking RJT, Bockting CLH, Visser I, Abeling NGGM, Duran M, Schene AH. 2010. Plasma and Erythrocyte Fatty Acid Patterns in Patients with Recurrent Depression: A Matched Case-Control Study. *PLOS ONE*, 5 (5):e10635.
- Balsinde J, Balboa MA. 2005. Cellular regulation and proposed biological functions of group VIA calcium-independent phospholipase A2 in activated cells. *Cellular Signalling*, 17 (9):1052-1062.
- Balsinde J, Balboa MA, Dennis EA. 1998. Functional coupling between secretory phospholipase A2 and cyclooxygenase-2 and its regulation by cytosolic group IV phospholipase A2. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 95 (14):7951-7956.
- Balsinde J, Balboa MA, Insel PA, Dennis EA. 1999. Regulation and inhibition of phospholipase A2. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 39:175-189.
- Bannenberg GL. 2009. Resolvins: Current understanding and future potential in the control of inflammation. *Curr Opin Drug Discov Devel*, 12 (5):644-658.
- Barba-Bon A, Nilam M, Hennig A. 2020. Supramolecular Chemistry in the Biomembrane. *Chembiochem*, 21 (7):886-910.
- Barbosa NR, Junqueira RM, Vallada HP, Gattaz WF. 2007. Association between BanI genotype and increased phospholipase A2 activity in schizophrenia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 257 (6):340-343.
- Bazan NG. 2005. Lipid signaling in neural plasticity, brain repair, and neuroprotection. *Mol Neurobiol*, 32 (1):89-103.
- Bazan NG, Packard MG, Teather L, Allan G. 1997. Bioactive lipids in excitatory neurotransmission and neuronal plasticity. *Neurochem Int*, 30 (2):225-231.
- Bazinet RP, Layé S. 2014. Polyunsaturated fatty acids and their metabolites in brain function and disease. *Nat Rev Neurosci*, 15 (12):771-785.
- Beckman JK, Borowitz SM, Burr IM. 1987. The role of phospholipase A activity in rat liver microsomal lipid peroxidation. *J Biol Chem*, 262 (4):1479-1484.
- Berger GE, Wood SJ, Pantelis C, Velakoulis D, Wellard RM, McGorry PD. 2002. Implications of lipid biology for the pathogenesis of schizophrenia. *Aust N Z J Psychiatry*, 36 (3):355-366.
- Berger GE, Proffitt TM, McConchie M, Yuen H, Wood SJ, Amminger GP, Brewer W, McGorry PD. 2007. Ethyl-eicosapentaenoic acid in first-episode psychosis: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*, 68 (12):1867-1875.
- Berger GE, Wood SJ, Wellard RM, Proffitt TM, McConchie M, Amminger GP, Jackson GD, Velakoulis D, Pantelis C, McGorry PD. 2008. Ethyl-eicosapentaenoic acid in first-episode psychosis. A 1H-MRS study. *Neuropsychopharmacology*, 33 (10):2467-2473.
- Berger M, Nelson B, Markulev C, Yuen HP, Schäfer MR, Mossaheb N, Schlögelhofer M, Smesny S, Hickie IB, Berger GE, Chen EYH, de Haan L, Nieman DH, Nordentoft M, Riecher-Rössler A, Verma S, Mitchell TW, Meyer BJ, Thompson A, Yung AR, McGorry PD, Amminger GP. 2019. Relationship Between Polyunsaturated Fatty Acids and Psychopathology in the NEURAPRO Clinical Trial. *Front Psychiatry*, 10:393.
- Berger M, Nelson B, Markulev C, Yuen HP, Schäfer MR, Mossaheb N, Schlögelhofer M, Smesny S, Hickie IB, Berger GE, Chen EYH, de Haan L, Nieman DH, Nordentoft M, Riecher-Rössler A, Verma S, Mitchell TW, Meyer BJ, Thompson A, Yung AR, McGorry PD, Amminger GP. 2020. Corrigendum: Relationship Between Polyunsaturated Fatty Acids and Psychopathology in the NEURAPRO Clinical Trial. *Front Psychiatry*, 11:514.
- Bickford JS, Newsom KJ, Herlihy JD, Mueller C, Keeler B, Qiu X, Walters JN, Su N, Walleet SM, Flotte TR, Nick HS. 2012. Induction of group IVC phospholipase A2 in allergic

- asthma: transcriptional regulation by TNF α in bronchoepithelial cells. *Biochem J*, 442 (1):127-137.
- Bitanhirwe BK, Woo TU. 2011. Oxidative stress in schizophrenia: an integrated approach. *Neurosci Biobehav Rev*, 35 (3):878-893.
- Boos HB, Aleman A, Cahn W, Hulshoff Pol H, Kahn RS. 2007. Brain volumes in relatives of patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*, 64 (3):297-304.
- Bradbury J. 2011. Docosahexaenoic acid (DHA): an ancient nutrient for the modern human brain. *Nutrients*, 3 (5):529-554.
- Brenna JT, Plourde M, Stark KD, Jones PJ, Lin YH. 2018. Best practices for the design, laboratory analysis, and reporting of trials involving fatty acids. *Am J Clin Nutr*, 108 (2):211-227.
- Burch RM. 1989. G protein regulation of phospholipase A2. *Mol Neurobiol*, 3 (3):155-171.
- Buretić-Tomljanović A, Giacometti J, Nadalin S, Rubesa G, Vulin M, Tomljanović D. 2008. Phospholipid membrane abnormalities and reduced niacin skin flush response in schizophrenia. *Psychiatr Danub*, 20 (3):372-383.
- Burke JE, Dennis EA. 2009. Phospholipase A2 structure/function, mechanism, and signaling. *J Lipid Res*, 50 Suppl (Suppl):S237-242.
- Cadenhead K, Addington J, Cannon T, Cornblatt B, Matheron D, McGlashan T, Perkins D, Seidman LJ, Tsuang M, Walker E, Woods S. 2017. 23. Omega-3 Fatty Acid Versus Placebo in a Clinical High-Risk Sample From the North American Prodrome Longitudinal Studies (NAPLS) Consortium. *Schizophrenia Bulletin*, 43 (suppl_1):S16-S16.
- Calder PC. 2012. Mechanisms of action of (n-3) fatty acids. *J Nutr*, 142 (3):592s-599s.
- Calder PC. 2015. Functional Roles of Fatty Acids and Their Effects on Human Health. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 39 (1 Suppl):18s-32s.
- Calder PC. 2017. Omega-3 fatty acids and inflammatory processes: from molecules to man. *Biochem Soc Trans*, 45 (5):1105-1115.
- Campbell GS. 1997. Growth-hormone signal transduction. *J Pediatr*, 131 (1 Pt 2):S42-44.
- Carlsson LM, Carlsson A, Nilsson M. 2004. Schizophrenia: From Dopamine to Glutamate and Back. *Current Medicinal Chemistry*, 11 (3):267-277.
- Carlsson M, Carlsson A. 1990. Schizophrenia: a subcortical neurotransmitter imbalance syndrome? *Schizophr Bull*, 16 (3):425-432.
- Chang JP, Su KP, Mondelli V, Pariante CM. 2018. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Youths with Attention Deficit Hyperactivity Disorder: a Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials and Biological Studies. *Neuropsychopharmacology*, 43 (3):534-545.
- Cheng N, McLaverty A, Nelson B, Markulev C, Schäfer MR, Berger M, Mossaheb N, Schlögelhofer M, Smesny S, Hickie IB, Berger GE, Chen EYH, de Haan L, Nieman DH, Nordentoft M, Riecher-Rössler A, Verma S, Street R, Thompson A, Yuen HP, Hester R, Yung AR, McGorry PD, Allott K, Amminger GP. 2022. Effects of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation on cognitive functioning in youth at ultra-high risk for psychosis: secondary analysis of the NEURAPRO randomised controlled trial. *BJPsych Open*, 8 (5):e165.
- Chhetry BT, Hezghia A, Miller JM, Lee S, Rubin-Falcone H, Cooper TB, Oquendo MA, Mann JJ, Sublette ME. 2016. Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation and white matter changes in major depression. *Journal of Psychiatric Research*, 75:65-74.
- Chuang DY, Simonyi A, Kotzbauer PT, Gu Z, Sun GY. 2015. Cytosolic phospholipase A2 plays a crucial role in ROS/NO signaling during microglial activation through the lipoxygenase pathway. *J Neuroinflammation*, 12:199.
- Cohen J. 1988. Set Correlation and Contingency Tables. *Applied Psychological Measurement*, 12 (4):425-434.
- Connor WE. 2000. Importance of n-3 fatty acids in health and disease. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 71 (1):171S-175S.

- Cornblatt BA, Auther AM, Niendam T, Smith CW, Zinberg J, Bearden CE, Cannon TD. 2007. Preliminary findings for two new measures of social and role functioning in the prodromal phase of schizophrenia. *Schizophr Bull*, 33 (3):688-702.
- Creese I, Burt DR, Snyder SH. 1996. Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of antischizophrenic drugs. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 8 (2):223-226.
- Cumming P, Abi-Dargham A, Gründer G. 2021. Molecular imaging of schizophrenia: Neurochemical findings in a heterogeneous and evolving disorder. *Behav Brain Res*, 398:113004.
- Dalmau J, Graus F. 2018. Antibody-Mediated Encephalitis. *N Engl J Med*, 378 (9):840-851.
- de Wit S, Wierenga LM, Oranje B, Ziermans TB, Schothorst PF, van Engeland H, Kahn RS, Durston S. 2016. Brain development in adolescents at ultra-high risk for psychosis: Longitudinal changes related to resilience. *Neuroimage Clin*, 12:542-549.
- DeLisi LE. 2008. The concept of progressive brain change in schizophrenia: implications for understanding schizophrenia. *Schizophr Bull*, 34 (2):312-321.
- Dennis EA. 1994. Diversity of group types, regulation, and function of phospholipase A2. *J Biol Chem*, 269 (18):13057-13060.
- Dodge JT, Cohen G, Kayden HJ, Phillips GB. 1967. Peroxidative hemolysis of red blood cells from patients with abetalipoproteinemia (acanthocytosis). *J Clin Invest*, 46 (3):357-368.
- Douglas KS, Guy LS, Hart SD. 2009. Psychosis as a risk factor for violence to others: a meta-analysis. *Psychol Bull*, 135 (5):679-706.
- Dullemeijer C, Durga J, Brouwer IA, van de Rest O, Kok FJ, Brummer RJ, van Boxtel MP, Verhoef P. 2007. n 3 fatty acid proportions in plasma and cognitive performance in older adults. *Am J Clin Nutr*, 86 (5):1479-1485.
- Dyall SC, Balas L, Bazan NG, Brenna JT, Chiang N, da Costa Souza F, Dalli J, Durand T, Galano JM, Lein PJ, Serhan CN, Taha AY. 2022. Polyunsaturated fatty acids and fatty acid-derived lipid mediators: Recent advances in the understanding of their biosynthesis, structures, and functions. *Prog Lipid Res*, 86:101165.
- Elagizi A, Lavie CJ, O'Keefe E, Marshall K, O'Keefe JH, Milani RV. 2021. An Update on Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Cardiovascular Health. *Nutrients*, 13 (1).
- Emsley R. 2009. Early response to treatment predicts remission and recovery at 3 years in people with schizophrenia. *Evid Based Ment Health*, 12 (2):43.
- Emsley R, Myburgh C, Oosthuizen P, van Rensburg SJ. 2002. Randomized, placebo-controlled study of ethyl-eicosapentaenoic acid as supplemental treatment in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 159 (9):1596-1598.
- Ermakov EA, Dmitrieva EM, Parshukova DA, Kazantseva DV, Vasilieva AR, Smirnova LP. 2021. Oxidative Stress-Related Mechanisms in Schizophrenia Pathogenesis and New Treatment Perspectives. *Oxid Med Cell Longev*, 2021:8881770.
- Exton JH. 1994. Phosphatidylcholine breakdown and signal transduction. *Biochim Biophys Acta*, 1212 (1):26-42.
- Farooqui AA, Yang HC, Horrocks L. 1997. Involvement of phospholipase A2 in neurodegeneration. *Neurochem Int*, 30 (6):517-522.
- Farooqui AA, Horrocks LA, Farooqui T. 2000. Glycerophospholipids in brain: their metabolism, incorporation into membranes, functions, and involvement in neurological disorders. *Chem Phys Lipids*, 106 (1):1-29.
- Farooqui AA, Ong WY, Horrocks LA. 2004. Biochemical aspects of neurodegeneration in human brain: involvement of neural membrane phospholipids and phospholipases A2. *Neurochem Res*, 29 (11):1961-1977.
- Farooqui AA, Horrocks LA, Farooqui T. 2007. Modulation of inflammation in brain: a matter of fat. *J Neurochem*, 101 (3):577-599.
- Faust TW, Chang EH, Kowal C, Berlin R, Gazaryan IG, Bertini E, Zhang J, Sanchez-Guerrero J, Fragoso-Loyo HE, Volpe BT, Diamond B, Huerta PT. 2010. Neurotoxic lupus

- autoantibodies alter brain function through two distinct mechanisms. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 107 (43):18569-18574.
- Favrelère S, Stadelmann-Ingrand S, Huguet F, De Javel D, Piriou A, Tallineau C, Durand G. 2000. Age-related changes in ethanolamine glycerophospholipid fatty acid levels in rat frontal cortex and hippocampus. *Neurobiol Aging*, 21 (5):653-660.
- Feigenson KA, Kusnecov AW, Silverstein SM. 2014. Inflammation and the two-hit hypothesis of schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev*, 38:72-93.
- Fenton WS, Hibbeln J, Knable M. 2000. Essential fatty acids, lipid membrane abnormalities, and the diagnosis and treatment of schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 47 (1):8-21.
- First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JB. 2002. Structured clinical interview for DSM-IV-TR axis I disorders, research version, patient edition. SCID-I/P New York, NY, USA:.
- Flatow J, Buckley P, Miller BJ. 2013. Meta-analysis of oxidative stress in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 74 (6):400-409.
- Fleischhacker WW, Hinterhuber H. 2013. *Lehrbuch Psychiatrie*. Springer-Verlag.
- Folsom DP, Hawthorne W, Lindamer L, Gilmer T, Bailey A, Golshan S, Garcia P, Unützer J, Hough R, Jeste DV. 2005. Prevalence and risk factors for homelessness and utilization of mental health services among 10,340 patients with serious mental illness in a large public mental health system. *Am J Psychiatry*, 162 (2):370-376.
- Friston KJ. 1999. Schizophrenia and the disconnection hypothesis. *Acta Psychiatr Scand Suppl*, 395:68-79.
- Fusar-Poli P, Schultze-Lutter F. 2016. Predicting the onset of psychosis in patients at clinical high risk: practical guide to probabilistic prognostic reasoning. *Evid Based Ment Health*, 19 (1):10-15.
- Fusar-Poli P, McGorry PD, Kane JM. 2017. Improving outcomes of first-episode psychosis: an overview. *World Psychiatry*, 16 (3):251-265.
- Fusar-Poli P, Byrne M, Badger S, Valmaggia LR, McGuire PK. 2013a. Outreach and support in south London (OASIS), 2001-2011: ten years of early diagnosis and treatment for young individuals at high clinical risk for psychosis. *Eur Psychiatry*, 28 (5):315-326.
- Fusar-Poli P, Cappucciati M, Rutigliano G, Lee TY, Beverly Q, Bonoldi I, Lelli J, Kaar SJ, Gago E, Rocchetti M, Patel R, Bhavsar V, Tognin S, Badger S, Calem M, Lim K, Kwon JS, Perez J, McGuire P. 2016a. Towards a Standard Psychometric Diagnostic Interview for Subjects at Ultra High Risk of Psychosis: CAARMS versus SIPS. *Psychiatry J*, 2016:7146341.
- Fusar-Poli P, Borgwardt S, Bechdolf A, Addington J, Riecher-Rössler A, Schultze-Lutter F, Keshavan M, Wood S, Ruhrmann S, Seidman LJ, Valmaggia L, Cannon T, Velthorst E, De Haan L, Cornblatt B, Bonoldi I, Birchwood M, McGlashan T, Carpenter W, McGorry P, Klosterkötter J, McGuire P, Yung A. 2013b. The psychosis high-risk state: a comprehensive state-of-the-art review. *JAMA Psychiatry*, 70 (1):107-120.
- Fusar-Poli P, Cappucciati M, Borgwardt S, Woods SW, Addington J, Nelson B, Nieman DH, Stahl DR, Rutigliano G, Riecher-Rössler A, Simon AE, Mizuno M, Lee TY, Kwon JS, Lam MM, Perez J, Keri S, Amminger P, Metzler S, Kawohl W, Rössler W, Lee J, Labad J, Ziermans T, An SK, Liu CC, Woodberry KA, Braham A, Corcoran C, McGorry P, Yung AR, McGuire PK. 2016b. Heterogeneity of Psychosis Risk Within Individuals at Clinical High Risk: A Meta-analytical Stratification. *JAMA Psychiatry*, 73 (2):113-120.
- Gaebel W, Hasan A, Falkai P. 2019. *S3-Leitlinie Schizophrenie*. Springer-Verlag.
- Gajos G, Zalewski J, Mostowik M, Konduracka E, Nessler J, Undas A. 2014. Polyunsaturated omega-3 fatty acids reduce lipoprotein-associated phospholipase A(2) in patients with stable angina. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 24 (4):434-439.
- Gao X, Su X, Han X, Wen H, Cheng C, Zhang S, Li W, Cai J, Zheng L, Ma J, Liao M, Ni W, Liu T, Liu D, Ma W, Han S, Zhu S, Ye Y, Zeng FF. 2022. Unsaturated Fatty Acids in Mental Disorders: An Umbrella Review of Meta-Analyses. *Adv Nutr*, 13 (6):2217-2236.

- Gattaz W, De Vry J, Häfner H. 1992. Östradiol hemmt Dopamin-vermittelte Verhaltensweisen bei Ratten-ein Tiermodell zur Untersuchung der geschlechtsspezifischen Unterschiede bei der Schizophrenie. *Fortschritte der Neurologie· Psychiatrie*, 60 (01):8-16.
- Gattaz WF, Nevalainen TJ, Kinnunen PK. 1990. [Possible involvement of phospholipase A2 in the pathogenesis of schizophrenia]. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 58 (4):148-153.
- Gattaz WF, Schmitt A, Maras A. 1995. Increased platelet phospholipase A2 activity in schizophrenia. *Schizophr Res*, 16 (1):1-6.
- Gattaz WF, Köllisch M, Thuren T, Virtanen JA, Kinnunen PK. 1987. Increased plasma phospholipase-A2 activity in schizophrenic patients: reduction after neuroleptic therapy. *Biol Psychiatry*, 22 (4):421-426.
- Goldman HH, Skodol AE, Lave TR. 1992. Revising axis V for DSM-IV: a review of measures of social functioning. *Am J Psychiatry*, 149 (9):1148-1156.
- González-Maeso J, Weisstaub NV, Zhou M, Chan P, Ivic L, Ang R, Lira A, Bradley-Moore M, Ge Y, Zhou Q, Sealton SC, Gingrich JA. 2007. Hallucinogens recruit specific cortical 5-HT(2A) receptor-mediated signaling pathways to affect behavior. *Neuron*, 53 (3):439-452.
- Gorter E, Grendel F. 1925. ON BIMOLECULAR LAYERS OF LIPOIDS ON THE CHROMOCYTES OF THE BLOOD. *J Exp Med*, 41 (4):439-443.
- Gutman BA, van Erp TGM, Alpert K, Ching CRK, Isaev D, Ragothaman A, Jahanshad N, Saremi A, Zavaliangos-Petropulu A, Glahn DC, Shen L, Cong S, Alnaes D, Andreassen OA, Doan NT, Westlye LT, Kochunov P, Satterthwaite TD, Wolf DH, Huang AJ, Kessler C, Weideman A, Nguyen D, Mueller BA, Faziola L, Potkin SG, Preda A, Mathalon DH, Bustillo J, Calhoun V, Ford JM, Walton E, Ehrlich S, Ducci G, Banaj N, Piras F, Piras F, Spalletta G, Canales-Rodríguez EJ, Fuentes-Claramonte P, Pomarol-Clotet E, Radua J, Salvador R, Sarró S, Dickie EW, Voineskos A, Tordesillas-Gutiérrez D, Crespo-Facorro B, Setién-Suero E, van Son JM, Borgwardt S, Schönborn-Harrisberger F, Morris D, Donohoe G, Holleran L, Cannon D, McDonald C, Corvin A, Gill M, Filho GB, Rosa PGP, Serpa MH, Zanetti MV, Lebedeva I, Kaleda V, Tomyshev A, Crow T, James A, Cervenka S, Sellgren CM, Fatouros-Bergman H, Agartz I, Howells F, Stein DJ, Temmingh H, Uhlmann A, de Zubicaray GI, McMahon KL, Wright M, Cobia D, Csernansky JG, Thompson PM, Turner JA, Wang L. 2022. A meta-analysis of deep brain structural shape and asymmetry abnormalities in 2,833 individuals with schizophrenia compared with 3,929 healthy volunteers via the ENIGMA Consortium. *Hum Brain Mapp*, 43 (1):352-372.
- Hadders-Algra M. 2008. Prenatal long-chain polyunsaturated fatty acid status: the importance of a balanced intake of docosahexaenoic acid and arachidonic acid. *J Perinat Med*, 36 (2):101-109.
- Häfner H, an der Heiden W. 1997. Epidemiology of schizophrenia. *Can J Psychiatry*, 42 (2):139-151.
- Häfner H, Maurer K, An der Heiden W. 2013. [Schizophrenia - a disorder in its own right?: results from 25 years of the ABC study]. *Nervenarzt*, 84 (9):1093-1094, 1096-1103.
- Häfner H, an der Heiden W, Behrens S, Gattaz WF, Hambrecht M, Löffler W, Maurer K, Munk-Jørgensen P, Nowotny B, Riecher-Rössler A, Stein A. 1998. Causes and consequences of the gender difference in age at onset of schizophrenia. *Schizophr Bull*, 24 (1):99-113.
- Hall J, Trent S, Thomas KL, O'Donovan MC, Owen MJ. 2015. Genetic risk for schizophrenia: convergence on synaptic pathways involved in plasticity. *Biol Psychiatry*, 77 (1):52-58.
- Hansen HG, Speyer H, Starzer M, Albert N, Hjorthøj C, Eplov LF, Nordentoft M. 2023. Clinical Recovery Among Individuals With a First-Episode Schizophrenia an Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Schizophr Bull*, 49 (2):297-308.
- Hasan A, Malchow B, Falkai P, Schmitt A. 2014. [The glutamate hypothesis of schizophrenia]. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 82 (8):447-456.
- Haszto CS, Stanley JA, Iyengar S, Prasad KM. 2020. Regionally Distinct Alterations in Membrane Phospholipid Metabolism in Schizophrenia: A Meta-analysis of Phosphorus

- Magnetic Resonance Spectroscopy Studies. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*, 5 (3):264-280.
- Hegelstad WT, Larsen TK, Auestad B, Evensen J, Haahr U, Joa I, Johannesen JO, Langeveld J, Melle I, Opjordsmoen S, Rossberg JI, Rund BR, Simonsen E, Sundet K, Vaglum P, Friis S, McGlashan T. 2012. Long-term follow-up of the TIPS early detection in psychosis study: effects on 10-year outcome. *Am J Psychiatry*, 169 (4):374-380.
- Heilbronner U, Samara M, Leucht S, Falkai P, Schulze TG. 2016. The Longitudinal Course of Schizophrenia Across the Lifespan: Clinical, Cognitive, and Neurobiological Aspects. *Harv Rev Psychiatry*, 24 (2):118-128.
- Hendrickson HS, Hendrickson EK, Johnson ID, Farber SA. 1999. Intramolecularly quenched BODIPY-labeled phospholipid analogs in phospholipase A(2) and platelet-activating factor acetylhydrolase assays and in vivo fluorescence imaging. *Anal Biochem*, 276 (1):27-35.
- Hoen WP, Lijmer JG, Duran M, Wanders RJ, van Beveren NJ, de Haan L. 2013. Red blood cell polyunsaturated fatty acids measured in red blood cells and schizophrenia: a meta-analysis. *Psychiatry Res*, 207 (1-2):1-12.
- Horrobin DF. 1998. The membrane phospholipid hypothesis as a biochemical basis for the neurodevelopmental concept of schizophrenia. *Schizophr Res*, 30 (3):193-208.
- Horrobin DF, Glen AI, Vaddadi K. 1994. The membrane hypothesis of schizophrenia. *Schizophr Res*, 13 (3):195-207.
- Horrobin DF, Manku MS, Hillman H, Iain A, Glen M. 1991. Fatty acid levels in the brains of schizophrenics and normal controls. *Biol Psychiatry*, 30 (8):795-805.
- Hsu MC, Ouyang WC. 2021. A Systematic Review of Effectiveness of Omega-3 Fatty Acid Supplementation on Symptoms, Social Functions, and Neurobiological Variables in Schizophrenia. *Biol Res Nurs*, 23 (4):723-737.
- Hsu MC, Huang YS, Ouyang WC. 2020. Beneficial effects of omega-3 fatty acid supplementation in schizophrenia: possible mechanisms. *Lipids Health Dis*, 19 (1):159.
- Hudson C, Gotowiec A, Seeman M, Warsh J, Ross BM. 1999. Clinical subtyping reveals significant differences in calcium-dependent phospholipase A2 activity in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 46 (3):401-405.
- Hudson CJ, Zhu JXG, Durocher AM. 2021. Re-analysis of genetic polymorphism data supports a relationship between schizophrenia and microsatellite variability in PLA2G4A. *Psychiatr Genet*, 31 (3):102-105.
- Innes JK, Calder PC. 2018. Omega-6 fatty acids and inflammation. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 132:41-48.
- Innis SM. 1993. Essential fatty acid requirements in human nutrition. *Can J Physiol Pharmacol*, 71 (9):699-706.
- Jacka FN, Kremer PJ, Berk M, de Silva-Sanigorski AM, Moodie M, Leslie ER, Pasco JA, Swinburn BA. 2011. A Prospective Study of Diet Quality and Mental Health in Adolescents. *PLOS ONE*, 6 (9):e24805.
- Jacobi F, Wittchen HU, Holting C, Höfler M, Pfister H, Müller N, Lieb R. 2004. Prevalence, co-morbidity and correlates of mental disorders in the general population: results from the German Health Interview and Examination Survey (GHS). *Psychol Med*, 34 (4):597-611.
- Jacobi F, Höfler M, Strehle J, Mack S, Gerschler A, Scholl L, Busch MA, Maske U, Hapke U, Gaebel W. 2014. Psychische störungen in der allgemeinbevölkerung. *Nervenarzt*, 85 (1):77-87.
- Jamilian H, Solhi H, Jamilian M. 2014. Randomized, placebo-controlled clinical trial of omega-3 as supplemental treatment in schizophrenia. *Glob J Health Sci*, 6 (7 Spec No):103-108.
- Javitt DC, Zukin SR. 1991. Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 148 (10):1301-1308.

- Kahn RS, Sommer IE, Murray RM, Meyer-Lindenberg A, Weinberger DR, Cannon TD, O'Donovan M, Correll CU, Kane JM, van Os J, Insel TR. 2015. Schizophrenia. *Nat Rev Dis Primers*, 1:15067.
- Kalish BT, Fallon EM, Puder M. 2012. A tutorial on fatty acid biology. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 36 (4):380-388.
- Katila H, Appelberg B, Rimón R. 1997. No differences in phospholipase-A2 activity between acute psychiatric patients and controls. *Schizophr Res*, 26 (2-3):103-105.
- Kegeles LS, Abi-Dargham A, Frankle WG, Gil R, Cooper TB, Slifstein M, Hwang DR, Huang Y, Haber SN, Laruelle M. 2010. Increased synaptic dopamine function in associative regions of the striatum in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 67 (3):231-239.
- Keshavan MS, Stanley JA, Pettegrew JW. 2000. Magnetic resonance spectroscopy in schizophrenia: methodological issues and findings--part II. *Biol Psychiatry*, 48 (5):369-380.
- Keshavan MS, Stanley JA, Montrose DM, Minshew NJ, Pettegrew JW. 2003. Prefrontal membrane phospholipid metabolism of child and adolescent offspring at risk for schizophrenia or schizoaffective disorder: an in vivo 31P MRS study. *Mol Psychiatry*, 8 (3):316-323, 251.
- Khan SA, Iliés MA. 2023. The Phospholipase A2 Superfamily: Structure, Isozymes, Catalysis, Physiologic and Pathologic Roles. *Int J Mol Sci*, 24 (2).
- Khandaker GM, Cousins L, Deakin J, Lennox BR, Yolken R, Jones PB. 2015. Inflammation and immunity in schizophrenia: implications for pathophysiology and treatment. *Lancet Psychiatry*, 2 (3):258-270.
- Kim JS, Kornhuber HH, Schmid-Burgk W, Holzmüller B. 1980. Low cerebrospinal fluid glutamate in schizophrenic patients and a new hypothesis on schizophrenia. *Neurosci Lett*, 20 (3):379-382.
- Kim S-W, Jhon M, Kim J-M, Smesny S, Rice S, Berk M, Klier CM, McGorry PD, Schäfer MR, Amminger GP. 2016. Relationship between Erythrocyte Fatty Acid Composition and Psychopathology in the Vienna Omega-3 Study. *PLOS ONE*, 11 (3):e0151417.
- Kim W, Fan YY, Barhoumi R, Smith R, McMurray DN, Chapkin RS. 2008. n-3 polyunsaturated fatty acids suppress the localization and activation of signaling proteins at the immunological synapse in murine CD4⁺ T cells by affecting lipid raft formation. *J Immunol*, 181 (9):6236-6243.
- Klemm S, Rzanny R, Riehemann S, Volz HP, Schmidt B, Gerhard UJ, Filz C, Schönberg A, Mentzel HJ, Kaiser WA, Blanz B. 2001. Cerebral phosphate metabolism in first-degree relatives of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 158 (6):958-960.
- Klosterkötter J. 2014. [Prediction of psychoses]. *Nervenarzt*, 85 (10):1238-1248.
- Klosterkötter J, Schultze-Lutter F, Bechdolf A, Ruhrmann S. 2011. Prediction and prevention of schizophrenia: what has been achieved and where to go next? *World Psychiatry*, 10 (3):165-174.
- Koga M, Serritella AV, Sawa A, Sedlak TW. 2016. Implications for reactive oxygen species in schizophrenia pathogenesis. *Schizophr Res*, 176 (1):52-71.
- Kraepelin E. 1919. *Dementia praecox and paraphrenia*. Livingstone.
- Kruse AO, Bustillo JR. 2022. Glutamatergic dysfunction in Schizophrenia. *Transl Psychiatry*, 12 (1):500.
- Kurrasch-Orbaugh DM, Parrish JC, Watts VJ, Nichols DE. 2003. A complex signaling cascade links the serotonin2A receptor to phospholipase A2 activation: the involvement of MAP kinases. *J Neurochem*, 86 (4):980-991.
- Kuwata H, Yamamoto S, Miyazaki Y, Shimbara S, Nakatani Y, Suzuki H, Ueda N, Yamamoto S, Murakami M, Kudo I. 2000. Studies on a mechanism by which cytosolic phospholipase A2 regulates the expression and function of type IIA secretory phospholipase A2. *J Immunol*, 165 (7):4024-4031.

- Lahti AC, Weiler MA, Tamara Michaelidis BA, Parwani A, Tamminga CA. 2001. Effects of ketamine in normal and schizophrenic volunteers. *Neuropsychopharmacology*, 25 (4):455-467.
- Lambert M, Conus P, Lubman DI, Wade D, Yuen H, Moritz S, Naber D, McGorry PD, Schimmelmann BG. 2005. The impact of substance use disorders on clinical outcome in 643 patients with first-episode psychosis. *Acta Psychiatr Scand*, 112 (2):141-148.
- Lappin JM, Morgan K, Morgan C, Hutchison G, Chitnis X, Suckling J, Fearon P, McGuire PK, Jones PB, Leff J, Murray RM, Dazzan P. 2006. Gray matter abnormalities associated with duration of untreated psychosis. *Schizophr Res*, 83 (2-3):145-153.
- Larson MK, Walker EF, Compton MT. 2010. Early signs, diagnosis and therapeutics of the prodromal phase of schizophrenia and related psychotic disorders. *Expert Rev Neurother*, 10 (8):1347-1359.
- Lasch J, Willhardt I, Kinder D, Sauer H, Smesny S. 2003. Fluorometric assays of phospholipase A2 activity with three different substrates in biological samples of patients with schizophrenia. *Clin Chem Lab Med*, 41 (7):908-914.
- Law MH, Cotton RG, Berger GE. 2006. The role of phospholipases A2 in schizophrenia. *Mol Psychiatry*, 11 (6):547-556.
- Leslie CC. 2015. Cytosolic phospholipase A2: physiological function and role in disease. *J Lipid Res*, 56 (8):1386-1402.
- Lieberman J, Corcoran C. 2007. *The impossible dream: can psychiatry prevent psychosis?* Wiley Online Library.
- Lieberman JA, First MB. 2018. Psychotic Disorders. *N Engl J Med*, 379 (3):270-280.
- Lieberman JA, Kane JM, Alvir J. 1987. Provocative tests with psychostimulant drugs in schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)*, 91 (4):415-433.
- Lieberman JA, Malaspina D, Jarskog LF. 2006. Preventing clinical deterioration in the course of schizophrenia: the potential for neuroprotection. *CNS Spectr*, 11 (4):suppl 1-13; quiz suppl 14-15.
- Lieberman JA, Dixon LB, Goldman HH. 2013. Early detection and intervention in schizophrenia: a new therapeutic model. *Jama*, 310 (7):689-690.
- Lieberman JA, Perkins D, Belger A, Chakos M, Jarskog F, Boteva K, Gilmore J. 2001. The early stages of schizophrenia: speculations on pathogenesis, pathophysiology, and therapeutic approaches. *Biol Psychiatry*, 50 (11):884-897.
- Lim KO, Tew W, Kushner M, Chow K, Matsumoto B, DeLisi LE. 1995. Cortical gray matter volume deficit is present in first episode schizophrenics. *Schizophrenia Research*, 1 (15):90.
- Lin A, Wood SJ, Nelson B, Beavan A, McGorry P, Yung AR. 2015. Outcomes of nontransitioned cases in a sample at ultra-high risk for psychosis. *Am J Psychiatry*, 172 (3):249-258.
- Lin LL, Wartmann M, Lin AY, Knopf JL, Seth A, Davis RJ. 1993. cPLA2 is phosphorylated and activated by MAP kinase. *Cell*, 72 (2):269-278.
- Lodge DJ, Grace AA. 2011. Hippocampal dysregulation of dopamine system function and the pathophysiology of schizophrenia. *Trends Pharmacol Sci*, 32 (9):507-513.
- Löffler G. 2014. *Biochemie und Pathobiochemie*. 9., vollst. überarb. Aufl. Aufl. Berlin u.a.: Springer.
- Macdonald DJ, Boyle RM, Glen AC, Ross BM, Glen AI, Ward PE, McKinney SB, Peterkin MA. 2004. The investigation of cytosolic phospholipase A2 using ELISA. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 70 (4):377-381.
- Mahadik SP, Evans D, Lal H. 2001. Oxidative stress and role of antioxidant and omega-3 essential fatty acid supplementation in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 25 (3):463-493.
- Markulev C, McGorry PD, Nelson B, Yuen HP, Schaefer M, Yung AR, Thompson A, Berger G, Mossaheb N, Schlögelhofer M, Smesny S, de Haan L, Riecher-Rössler A, Nordentoft M, Chen EYH, Verma S, Hickie I, Amminger GP. 2017. NEURAPRO-E study

- protocol: a multicentre randomized controlled trial of omega-3 fatty acids and cognitive-behavioural case management for patients at ultra high risk of schizophrenia and other psychotic disorders. *Early Intervention in Psychiatry*, 11 (5):418-428.
- Marshall M, Lewis S, Lockwood A, Drake R, Jones P, Croudace T. 2005. Association between duration of untreated psychosis and outcome in cohorts of first-episode patients: a systematic review. *Arch Gen Psychiatry*, 62 (9):975-983.
- Martí Del Moral A, Fortique F. 2019. Omega-3 fatty acids and cognitive decline: a systematic review. *Nutr Hosp*, 36 (4):939-949.
- Mathews CK. 2000. *Biochemistry*. (No Title).
- McGlashan TH, Zipursky RB, Perkins D, Addington J, Miller T, Woods SW, Hawkins KA, Hoffman RE, Preda A, Epstein I, Addington D, Lindborg S, Trzaskoma Q, Tohen M, Breier A. 2006. Randomized, double-blind trial of olanzapine versus placebo in patients prodromally symptomatic for psychosis. *Am J Psychiatry*, 163 (5):790-799.
- McGorry PD, Yung A, Phillips L. 2001. Ethics and early intervention in psychosis: keeping up the pace and staying in step. *Schizophr Res*, 51 (1):17-29.
- McGorry PD, Hickie IB, Yung AR, Pantelis C, Jackson HJ. 2006. Clinical staging of psychiatric disorders: a heuristic framework for choosing earlier, safer and more effective interventions. *Aust N Z J Psychiatry*, 40 (8):616-622.
- McGorry PD, Mei C, Hartmann J, Yung AR, Nelson B. 2021. Intervention strategies for ultra-high risk for psychosis: Progress in delaying the onset and reducing the impact of first-episode psychosis. *Schizophrenia Research*, 228:344-356.
- McGorry PD, Yung AR, Phillips LJ, Yuen HP, Francey S, Cosgrave EM, Germano D, Bravin J, McDonald T, Blair A, Adlard S, Jackson H. 2002. Randomized controlled trial of interventions designed to reduce the risk of progression to first-episode psychosis in a clinical sample with subthreshold symptoms. *Arch Gen Psychiatry*, 59 (10):921-928.
- McGorry PD, Nelson B, Markulev C, Yuen HP, Schäfer MR, Mossaheb N, Schlögelhofer M, Smesny S, Hickie IB, Berger GE, Chen EYH, de Haan L, Nieman DH, Nordentoft M, Riecher-Rössler A, Verma S, Thompson A, Yung AR, Amminger GP. 2017. Effect of ω -3 Polyunsaturated Fatty Acids in Young People at Ultrahigh Risk for Psychotic Disorders: The NEURAPRO Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*, 74 (1):19-27.
- McLaverty A, Allott KA, Berger M, Hester R, McGorry PD, Nelson B, Markulev C, Yuen HP, Schäfer MR, Mossaheb N, Schlögelhofer M, Smesny S, Hickie IB, Berger GE, Chen EYH, de Haan L, Nieman DH, Nordentoft M, Riecher-Rössler A, Verma S, Thompson A, Yung AR, Amminger GP. 2021. Omega-3 fatty acids and neurocognitive ability in young people at ultra-high risk for psychosis. *Early Interv Psychiatry*, 15 (4):874-881.
- McNamara RK, Jandacek R, Rider T, Tso P, Dwivedi Y, Pandey GN. 2010a. Selective deficits in erythrocyte docosahexaenoic acid composition in adult patients with bipolar disorder and major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*, 126 (1):303-311.
- McNamara RK, Jandacek R, Rider T, Tso P, Hahn CG, Richtand NM, Stanford KE. 2007. Abnormalities in the fatty acid composition of the postmortem orbitofrontal cortex of schizophrenic patients: gender differences and partial normalization with antipsychotic medications. *Schizophr Res*, 91 (1-3):37-50.
- McNamara RK, Able J, Jandacek R, Rider T, Tso P, Eliassen JC, Alfieri D, Weber W, Jarvis K, DelBello MP, Strakowski SM, Adler CM. 2010b. Docosahexaenoic acid supplementation increases prefrontal cortex activation during sustained attention in healthy boys: a placebo-controlled, dose-ranging, functional magnetic resonance imaging study. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 91 (4):1060-1067.
- McNamara RK, Szeszko PR, Smesny S, Ikuta T, DeRosse P, Vaz FM, Milleit B, Hipler U-C, Wiegand C, Hesse J, Amminger GP, Malhotra AK, Peters BD. 2017. Polyunsaturated fatty acid biostatus, phospholipase A2 activity and brain white matter microstructure across adolescence. *Neuroscience*, 343:423-433.

- Mei C, van der Gaag M, Nelson B, Smit F, Yuen HP, Berger M, Krcmar M, French P, Amminger GP, Bechdolf A, Cuijpers P, Yung AR, McGorry PD. 2021. Preventive interventions for individuals at ultra high risk for psychosis: An updated and extended meta-analysis. *Clinical Psychology Review*, 86:102005.
- Miller TJ, McGlashan TH, Rosen JL, Somjee L, Markovich PJ, Stein K, Woods SW. 2002. Prospective diagnosis of the initial prodrome for schizophrenia based on the Structured Interview for Prodromal Syndromes: preliminary evidence of interrater reliability and predictive validity. *Am J Psychiatry*, 159 (5):863-865.
- Moghaddam B, Javitt D. 2012. From revolution to evolution: the glutamate hypothesis of schizophrenia and its implication for treatment. *Neuropsychopharmacology*, 37 (1):4-15.
- Möller HJ, Laux G, Kapfhammer HP. 2017. *Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie: Band 1: Allgemeine Psychiatrie 1, Band 2: Allgemeine Psychiatrie 2, Band 3: Spezielle Psychiatrie 1, Band 4: Spezielle Psychiatrie 2*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin, Heidelberg.
- Montgomery SA, Asberg M. 1979. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry*, 134:382-389.
- Morrison AP, French P, Walford L, Lewis SW, Kilcommons A, Green J, Parker S, Bentall RP. 2004. Cognitive therapy for the prevention of psychosis in people at ultra-high risk: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry*, 185:291-297.
- Müller N. 2018. Inflammation in Schizophrenia: Pathogenetic Aspects and Therapeutic Considerations. *Schizophr Bull*, 44 (5):973-982.
- Munro JC, Russell AJ, Murray RM, Kerwin RW, Jones PB. 2002. IQ in childhood psychiatric attendees predicts outcome of later schizophrenia at 21 year follow-up. *Acta Psychiatr Scand*, 106 (2):139-142.
- Murakami M. 2019. Novel functions of phospholipase A(2)s: Overview. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 1864 (6):763-765.
- Murakami M. 2023. The phospholipase A(2) superfamily as a central hub of bioactive lipids and beyond. *Pharmacol Ther*, 244:108382.
- Murakami M, Sato H, Taketomi Y. 2020. Updating Phospholipase A(2) Biology. *Biomolecules*, 10 (10).
- Murakami M, Nakatani Y, Kuwata H, Kudo I. 2000. Cellular components that functionally interact with signaling phospholipase A(2)s. *Biochim Biophys Acta*, 1488 (1-2):159-166.
- Murakami M, Nakatani Y, Atsumi GI, Inoue K, Kudo I. 2017. Regulatory Functions of Phospholipase A2. *Crit Rev Immunol*, 37 (2-6):127-195.
- Murray RM, Lewis SW. 1987. Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder? *Br Med J (Clin Res Ed)*, 295 (6600):681-682.
- Nadalín S, Buretić-Tomljanović A. 2018. An association between the BanI polymorphism of the PLA2G4A gene for calcium-dependent phospholipase A2 and plasma glucose levels among females with schizophrenia. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 135:39-41.
- Nadalín S, Rebić J, Šendula Jengiđ V, Peitl V, Karlović D, Buretić-Tomljanović A. 2019. Association between PLA2G6 gene polymorphism for calcium-independent phospholipase A2 and nicotine dependence among males with schizophrenia. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 148:9-15.
- Nakamura MT, Nara TY. 2004. STRUCTURE, FUNCTION, AND DIETARY REGULATION OF $\Delta 6$, $\Delta 5$, AND $\Delta 9$ DESATURASES. *Annual Review of Nutrition*, 24 (1):345-376.
- Nakazawa K, Zsiros V, Jiang Z, Nakao K, Kolata S, Zhang S, Belforte JE. 2012. GABAergic interneuron origin of schizophrenia pathophysiology. *Neuropharmacology*, 62 (3):1574-1583.
- Nelson B, Yung AR. 2011. Should a risk syndrome for first episode psychosis be included in the DSM-5? *Curr Opin Psychiatry*, 24 (2):128-133.

- Nelson B, Amminger GP, Yuen HP, Markulev C, Lavoie S, Schäfer MR, Hartmann JA, Mossaheb N, Schlögelhofer M, Smesny S, Hickie IB, Berger G, Chen EYH, de Haan L, Nieman DH, Nordentoft M, Riecher-Rössler A, Verma S, Thompson A, Yung AR, McGorry PD. 2018. NEURAPRO: a multi-centre RCT of omega-3 polyunsaturated fatty acids versus placebo in young people at ultra-high risk of psychotic disorders-medium-term follow-up and clinical course. *NPJ Schizophr*, 4 (1):11.
- Nenadic I, Dietzek M, Schönfeld N, Lorenz C, Gussew A, Reichenbach JR, Sauer H, Gaser C, Smesny S. 2015. Brain structure in people at ultra-high risk of psychosis, patients with first-episode schizophrenia, and healthy controls: a VBM study. *Schizophr Res*, 161 (2-3):169-176.
- Noponen M, Sanfilippo M, Samanich K, Ryer H, Ko G, Angrist B, Wolkin A, Duncan E, Rotrosen J. 1993. Elevated PLA2 activity in schizophrenics and other psychiatric patients. *Biol Psychiatry*, 34 (9):641-649.
- Oberleithner H. 2011. Grundlagen der Zellphysiologie. In: Schmidt RF, Lang F, Heckmann M, Hrsg. *Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 3-23.
- Oliver D, Davies C, Crossland G, Lim S, Gifford G, McGuire P, Fusar-Poli P. 2018. Can We Reduce the Duration of Untreated Psychosis? A Systematic Review and Meta-Analysis of Controlled Interventional Studies. *Schizophr Bull*, 44 (6):1362-1372.
- Overall JE, Gorham DR. 1962. The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychological Reports*, 10 (3):799-812.
- Pantelis C, Velakoulis D, McGorry PD, Wood SJ, Suckling J, Phillips LJ, Yung AR, Bullmore ET, Brewer W, Soulsby B, Desmond P, McGuire PK. 2003. Neuroanatomical abnormalities before and after onset of psychosis: a cross-sectional and longitudinal MRI comparison. *Lancet*, 361 (9354):281-288.
- Pawelczyk T, Grancow-Grabka M, Trafalska E, Szemraj J, Pawelczyk A. 2017. Oxidative stress reduction related to the efficacy of n-3 polyunsaturated fatty acids in first episode schizophrenia: Secondary outcome analysis of the OFFER randomized trial. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 121:7-13.
- Pawelczyk T, Piątkowska-Janko E, Bogorodzki P, Gębski P, Grancow-Grabka M, Trafalska E, Żurner N, Pawelczyk A. 2018. Omega-3 fatty acid supplementation may prevent loss of gray matter thickness in the left parieto-occipital cortex in first episode schizophrenia: A secondary outcome analysis of the OFFER randomized controlled study. *Schizophrenia Research*, 195:168-175.
- Peet M. 2002. Essential fatty acids: theoretical aspects and treatment implications for schizophrenia and depression. *Advances in Psychiatric Treatment*, 8 (3):223-229.
- Peet M, Laugharne J, Rangarajan N, Horrobin D, Reynolds G. 1995. Depleted red cell membrane essential fatty acids in drug-treated schizophrenic patients. *J Psychiatr Res*, 29 (3):227-232.
- Peet M, Brind J, Ramchand CN, Shah S, Vankar GK. 2001. Two double-blind placebo-controlled pilot studies of eicosapentaenoic acid in the treatment of schizophrenia. *Schizophr Res*, 49 (3):243-251.
- Peng Z, Chang Y, Fan J, Ji W, Su C. 2021. Phospholipase A2 superfamily in cancer. *Cancer Lett*, 497:165-177.
- Peterson BL, Cummings BS. 2006. A review of chromatographic methods for the assessment of phospholipids in biological samples. *Biomed Chromatogr*, 20 (3):227-243.
- Phillips GB, Dodge JT. 1968. Phospholipid and phospholipid fatty acid and aldehyde composition of red cells of patients with abetalipoproteinemia (acanthocytosis). Evidence for essential fatty acid deficiency in man. *J Lab Clin Med*, 71 (4):629-637.
- Polari A, Yuen HP, Amminger P, Berger G, Chen E, deHaan L, Hartmann J, Markulev C, McGorry P, Nieman D, Nordentoft M, Riecher-Rössler A, Smesny S, Stratford J, Verma S, Yung A, Lavoie S, Nelson B. 2021. Prediction of clinical outcomes beyond psychosis in the ultra-high risk for psychosis population. *Early Interv Psychiatry*, 15 (3):642-651.

- Potvin S, Stip E, Sepehry AA, Gendron A, Bah R, Kouassi E. 2008. Inflammatory cytokine alterations in schizophrenia: a systematic quantitative review. *Biol Psychiatry*, 63 (8):801-808.
- Pozza A, Dèttore D. 2020. Modular cognitive-behavioral therapy for affective symptoms in young individuals at ultra-high risk of first episode of psychosis: Randomized controlled trial. *Journal of Clinical Psychology*, 76 (3):392-405.
- Qiao Y, Mei Y, Han H, Liu F, Yang XM, Shao Y, Xie B, Long B. 2018. Effects of Omega-3 in the treatment of violent schizophrenia patients. *Schizophr Res*, 195:283-285.
- Raffa M, Barhoumi S, Atig F, Fendri C, Kerkeni A, Mechri A. 2012. Reduced antioxidant defense systems in schizophrenia and bipolar I disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 39 (2):371-375.
- Ratnayake WM, Galli C. 2009. Fat and fatty acid terminology, methods of analysis and fat digestion and metabolism: a background review paper. *Ann Nutr Metab*, 55 (1-3):8-43.
- Reddy RD, Yao JK. 1996. Free radical pathology in schizophrenia: a review. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 55 (1-2):33-43.
- Reddy RD, Keshavan MS, Yao JK. 2004. Reduced red blood cell membrane essential polyunsaturated fatty acids in first episode schizophrenia at neuroleptic-naive baseline. *Schizophr Bull*, 30 (4):901-911.
- Reimers A, Ljung H. 2019. The emerging role of omega-3 fatty acids as a therapeutic option in neuropsychiatric disorders. *Ther Adv Psychopharmacol*, 9:2045125319858901.
- Rice SM, Schäfer MR, Klier C, Mossaheb N, Vijayakumar N, Amminger GP. 2015. Erythrocyte polyunsaturated fatty acid levels in young people at ultra-high risk for psychotic disorder and healthy adolescent controls. *Psychiatry Res*, 228 (1):174-176.
- Ross BM, Hudson C, Erlich J, Warsh JJ, Kish SJ. 1997. Increased phospholipid breakdown in schizophrenia. Evidence for the involvement of a calcium-independent phospholipase A2. *Arch Gen Psychiatry*, 54 (5):487-494.
- Ross BM, Turenne S, Moszczynska A, Warsh JJ, Kish SJ. 1999. Differential alteration of phospholipase A2 activities in brain of patients with schizophrenia. *Brain Res*, 821 (2):407-413.
- Ross MA. 2000. Could oxidative stress be a factor in neurodevelopmental disorders? *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 63 (1-2):61-63.
- Rudkowska I, Paradis AM, Thifault E, Julien P, Barbier O, Couture P, Lemieux S, Vohl MC. 2013. Differences in metabolomic and transcriptomic profiles between responders and non-responders to an n-3 polyunsaturated fatty acids (PUFAs) supplementation. *Genes Nutr*, 8 (4):411-423.
- Rzanny R, Klemm S, Reichenbach JR, Pfliegerer SO, Schmidt B, Volz HP, Blanz B, Kaiser WA. 2003. ³¹P-MR spectroscopy in children and adolescents with a familial risk of schizophrenia. *Eur Radiol*, 13 (4):763-770.
- Šakić M, Karlović D, Vidrih B, Peitl V, Crnković D, Vrkić N. 2016. Increased calcium-independent lipoprotein phospholipase A2 but not protein S100 in patients with schizophrenia. *Psychiatr Danub*, 28 (1):45-50.
- Schenkel LS, Silverstein SM. 2004. Dimensions of premorbid functioning in schizophrenia: a review of neuromotor, cognitive, social, and behavioral domains. *Genet Soc Gen Psychol Monogr*, 130 (3):241-270.
- Schlögelhofer M, McGorry PD, Nelson B, Markulev C, Yuen HP, Schäfer M, Mossaheb N, Smesny S, Hickie IB, Berger G. 2018. The neurapro study: Adherence to study medication. *Schizophr Bull*, 44:S132-S133.
- Schultze-Lutter F, Meisenzahl E, Michel C. 2021. [Psychotic disorders in ICD-11: the revisions]. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother*, 49 (6):453-462.
- Schultze-Lutter F, Michel C, Schmidt SJ, Schimmelmann BG, Maric NP, Salokangas RK, Riecher-Rössler A, van der Gaag M, Nordentoft M, Raballo A, Meneghelli A, Marshall M, Morrison A, Ruhrmann S, Klosterkötter J. 2015. EPA guidance on the early detection of clinical high risk states of psychoses. *Eur Psychiatry*, 30 (3):405-416.

- Schwartz TL, Sachdeva S, Stahl SM. 2012. Glutamate neurocircuitry: theoretical underpinnings in schizophrenia. *Front Pharmacol*, 3:195.
- Sethom MM, Fares S, Bouaziz N, Melki W, Jemaa R, Feki M, Hechmi Z, Kaabachi N. 2010. Polyunsaturated fatty acids deficits are associated with psychotic state and negative symptoms in patients with schizophrenia. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 83 (3):131-136.
- Shahidi F, Ambigaipalan P. 2018. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Their Health Benefits. *Annu Rev Food Sci Technol*, 9:345-381.
- Shenton ME, Dickey CC, Frumin M, McCarley RW. 2001. A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophr Res*, 49 (1-2):1-52.
- Simon AE, Borgwardt S, Riecher-Rössler A, Velthorst E, de Haan L, Fusar-Poli P. 2013. Moving beyond transition outcomes: meta-analysis of remission rates in individuals at high clinical risk for psychosis. *Psychiatry Res*, 209 (3):266-272.
- Sivrioglu EY, Kirli S, Sipahioğlu D, GURSOY B, Sarandöl E. 2007. The impact of omega-3 fatty acids, vitamins E and C supplementation on treatment outcome and side effects in schizophrenia patients treated with haloperidol: an open-label pilot study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 31 (7):1493-1499.
- Six DA, Dennis EA. 2000. The expanding superfamily of phospholipase A(2) enzymes: classification and characterization. *Biochim Biophys Acta*, 1488 (1-2):1-19.
- Smesny S, Kinder D, Willhardt I, Rosburg T, Lasch J, Berger G, Sauer H. 2005. Increased calcium-independent phospholipase A2 activity in first but not in multiepisodic chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 57 (4):399-405.
- Smesny S, Milleit B, Nenadic I, Preul C, Kinder D, Lasch J, Willhardt I, Sauer H, Gaser C. 2010. Phospholipase A2 activity is associated with structural brain changes in schizophrenia. *Neuroimage*, 52 (4):1314-1327.
- Smesny S, Milleit B, Hipler UC, Milleit C, Schäfer MR, Klier CM, Holub M, Holzer I, Berger GE, Otto M, Nenadic I, Berk M, McGorry PD, Sauer H, Amminger GP. 2014. Omega-3 fatty acid supplementation changes intracellular phospholipase A2 activity and membrane fatty acid profiles in individuals at ultra-high risk for psychosis. *Mol Psychiatry*, 19 (3):317-324.
- Smesny S, Kunstmann C, Kunstmann S, Willhardt I, Lasch J, Yotter RA, Proffitt TM, Kerr M, Marculev C, Milleit B, Milleit C, Nenadic I, Amminger P, McGorry PD, Sauer H, Berger GE. 2011. Phospholipase A2 activity in first episode schizophrenia: associations with symptom severity and outcome at week 12. *World J Biol Psychiatry*, 12 (8):598-607.
- Solmi M, Radua J, Olivola M, Croce E, Soardo L, Salazar de Pablo G, Il Shin J, Kirkbride JB, Jones P, Kim JH, Kim JY, Carvalho AF, Seaman MV, Correll CU, Fusar-Poli P. 2022. Age at onset of mental disorders worldwide: large-scale meta-analysis of 192 epidemiological studies. *Mol Psychiatry*, 27 (1):281-295.
- Sparkman NL, Johnson RW. 2008. Neuroinflammation associated with aging sensitizes the brain to the effects of infection or stress. *Neuroimmunomodulation*, 15 (4-6):323-330.
- Stain HJ, Bucci S, Baker AL, Carr V, Emsley R, Halpin S, Lewin T, Schall U, Clarke V, Crittenden K, Startup M. 2016. A randomised controlled trial of cognitive behaviour therapy versus non-directive reflective listening for young people at ultra high risk of developing psychosis: The detection and evaluation of psychological therapy (DEPT) trial. *Schizophrenia Research*, 176 (2):212-219.
- Stanley JA, Pettegrew JW, Keshavan MS. 2000. Magnetic resonance spectroscopy in schizophrenia: methodological issues and findings--part I. *Biol Psychiatry*, 48 (5):357-368.
- Statistisches Bundesamt B. 2016. Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern (einschl. Sterbe- und Stundenfälle).

- Steen RG, Mull C, McClure R, Hamer RM, Lieberman JA. 2006. Brain volume in first-episode schizophrenia: systematic review and meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Br J Psychiatry*, 188:510-518.
- Stillwell W, Shaikh SR, Zerouga M, Siddiqui R, Wassall SR. 2005. Docosahexaenoic acid affects cell signaling by altering lipid rafts. *Reprod Nutr Dev*, 45 (5):559-579.
- Su KP, Yang HT, Chang JP, Shih YH, Guu TW, Kumaran SS, Galecki P, Walczewska A, Pariante CM. 2018. Eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids have different effects on peripheral phospholipase A2 gene expressions in acute depressed patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 80 (Pt C):227-233.
- Sugita M, Kuwata H, Kudo I, Hara S. 2010. Differential contributions of protein kinase C isoforms in the regulation of group IIA secreted phospholipase A2 expression in cytokine-stimulated rat fibroblasts. *Biochim Biophys Acta*, 1801 (1):70-76.
- Sun GY, Xu J, Jensen MD, Simonyi A. 2004. Phospholipase A2 in the central nervous system: implications for neurodegenerative diseases. *J Lipid Res*, 45 (2):205-213.
- Sun GY, Xu J, Jensen MD, Yu S, Wood WG, González FA, Simonyi A, Sun AY, Weisman GA. 2005. Phospholipase A2 in astrocytes: responses to oxidative stress, inflammation, and G protein-coupled receptor agonists. *Mol Neurobiol*, 31 (1-3):27-41.
- Sun GY, Simonyi A, Fritsche KL, Chuang DY, Hannink M, Gu Z, Greenlief CM, Yao JK, Lee JC, Beversdorf DQ. 2018. Docosahexaenoic acid (DHA): An essential nutrient and a nutraceutical for brain health and diseases. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 136:3-13.
- Suokas JT, Perälä J, Suominen K, Saarni S, Lönnqvist J, Suvisaari JM. 2010. Epidemiology of suicide attempts among persons with psychotic disorder in the general population. *Schizophr Res*, 124 (1-3):22-28.
- Susai SR, Mongan D, Healy C, Cannon M, Nelson B, Markulev C, Schäfer MR, Berger M, Mossaheb N, Schlögelhofer M, Smesny S, Hickie IB, Berger GE, Chen EYH, de Haan L, Nieman DH, Nordentoft M, Riecher-Rössler A, Verma S, Thompson A, Yung AR, McGorry PD, Föcking M, Cotter D, Amminger GP. 2022. The association of plasma inflammatory markers with omega-3 fatty acids and their mediating role in psychotic symptoms and functioning: An analysis of the NEURAPRO clinical trial. *Brain Behav Immun*, 99:147-156.
- Taha AY, Cheon Y, Ma K, Rapoport SI, Rao JS. 2013. Altered fatty acid concentrations in prefrontal cortex of schizophrenic patients. *Journal of Psychiatric Research*, 47 (5):636-643.
- Talib LL, Costa AC, Joaquim HPG, Pereira CAC, Van de Bilt MT, Loch AA, Gattaz WF. 2021. Increased PLA(2) activity in individuals at ultra-high risk for psychosis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 271 (8):1593-1599.
- Tavares Jr H, Yacubian J, Talib LL, Barbosa NR, Gattaz WF. 2003. Increased phospholipase A2 activity in schizophrenia with absent response to niacin. *Schizophrenia research*, 61 (1):1-6.
- Treen D, Batlle S, Mollà L, Forcadell E, Chamorro J, Bulbena A, Perez V. 2016. Are there glutamate abnormalities in subjects at high risk mental state for psychosis? A review of the evidence. *Schizophr Res*, 171 (1-3):166-175.
- Turk HF, Chapkin RS. 2013. Membrane lipid raft organization is uniquely modified by n-3 polyunsaturated fatty acids. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 88 (1):43-47.
- Uno Y, Coyle JT. 2019. Glutamate hypothesis in schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci*, 73 (5):204-215.
- Upthegrove R, Khandaker GM. 2020. Cytokines, Oxidative Stress and Cellular Markers of Inflammation in Schizophrenia. *Curr Top Behav Neurosci*, 44:49-66.
- van Amsterdam J, Brunt T, van den Brink W. 2015. The adverse health effects of synthetic cannabinoids with emphasis on psychosis-like effects. *J Psychopharmacol*, 29 (3):254-263.

- van der Gaag M, Nieman DH, Rietdijk J, Dragt S, Ising HK, Klaassen RMC, Koeter M, Cuijpers P, Wunderink L, Linszen DH. 2012. Cognitive Behavioral Therapy for Subjects at Ultrahigh Risk for Developing Psychosis: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Schizophrenia Bulletin*, 38 (6):1180-1188.
- van der Kemp WJM, Klomp DWJ, Kahn RS, Luijten PR, Hulshoff Pol HE. 2012. A meta-analysis of the polyunsaturated fatty acid composition of erythrocyte membranes in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 141 (2):153-161.
- van Erp TG, Hibar DP, Rasmussen JM, Glahn DC, Pearlson GD, Andreassen OA, Agartz I, Westlye LT, Haukvik UK, Dale AM, Melle I, Hartberg CB, Gruber O, Kraemer B, Zilles D, Donohoe G, Kelly S, McDonald C, Morris DW, Cannon DM, Corvin A, Machielsen MW, Koenders L, de Haan L, Veltman DJ, Satterthwaite TD, Wolf DH, Gur RC, Gur RE, Potkin SG, Mathalon DH, Mueller BA, Preda A, Macciardi F, Ehrlich S, Walton E, Hass J, Calhoun VD, Bockholt HJ, Sponheim SR, Shoemaker JM, van Haren NE, Hulshoff Pol HE, Ophoff RA, Kahn RS, Roiz-Santiañez R, Crespo-Facorro B, Wang L, Alpert KI, Jönsson EG, Dimitrova R, Bois C, Whalley HC, McIntosh AM, Lawrie SM, Hashimoto R, Thompson PM, Turner JA. 2016. Subcortical brain volume abnormalities in 2028 individuals with schizophrenia and 2540 healthy controls via the ENIGMA consortium. *Mol Psychiatry*, 21 (4):585.
- van Meer G, Voelker DR, Feigenson GW. 2008. Membrane lipids: where they are and how they behave. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 9 (2):112-124.
- Vita A, De Peri L, Silenzi C, Dieci M. 2006. Brain morphology in first-episode schizophrenia: a meta-analysis of quantitative magnetic resonance imaging studies. *Schizophr Res*, 82 (1):75-88.
- Volz HP, Rzanny R, Rössger G, Hübner G, Kreitschmann-Andermahr I, Kaiser WA, Sauer H. 1998. ³¹Phosphorus magnetic resonance spectroscopy of the dorsolateral prefrontal region in schizophrenics--a study including 50 patients and 36 controls. *Biol Psychiatry*, 44 (6):399-404.
- von Schacky C. 2021. Importance of EPA and DHA Blood Levels in Brain Structure and Function. *Nutrients*, 13 (4).
- Vos T, Abajobir AA, Abate KH, Abbafati C, Abbas KM, Abd-Allah F, Abdulkader RS, Abdulle AM, Abebo TA, Abera SF, Aboyans V, Abu-Raddad LJ, Ackerman IN, Adamu AA, Adetokunboh O, Afarideh M, Afshin A, Agarwal SK, Aggarwal R, Agrawal A, Agrawal S, Ahmadi H, Ahmed MB, Aichour MTE, Aichour AN, Aichour I, Aiyar S, Akinyemi RO, Akseer N, Al Lami FH, Alahdab F, Al-Aly Z, Alam K, Alam N, Alam T, Alasfoor D, Alene KA, Ali R, Alizadeh-Navaei R, Alkerwi Aa, Alla F, Allebeck P, Allen C, Al-Maskari F, Al-Raddadi R, Alsharif U, Alsowaidi S, Altirkawi KA, Amare AT, Amini E, Ammar W, Amoako YA, Andersen HH, Antonio CAT, Anwari P, Ärnlöv J, Artaman A, Aryal KK, Asayesh H, Asgedom SW, Assadi R, Atey TM, Atnafu NT, Atre SR, Avila-Burgos L, Avokphako EFGA, Awasthi A, Bacha U, Badawi A, Balakrishnan K, Banerjee A, Bannick MS, Barac A, Barber RM, Barker-Collo SL, Bärnighausen T, Barquera S, Barregard L, Barrero LH, Basu S, Battista B, Battle KE, Baune BT, Bazargan-Hejazi S, Beardsley J, Bedi N, Beghi E, Béjot Y, Bekele BB, Bell ML, Bennett DA, Bensenor IM, Benson J, Berhane A, Berhe DF, Bernabé E, Betsu BD, Beuran M, Beyene AS, Bhala N, Bhansali A, Bhatt S, Bhutta ZA, Biadgilign S, Bicer BK, Bienhoff K, Bikbov B, Birungi C, Biryukov S, Bisanzio D, Bizuayehu HM, Boneya DJ, Boufous S, Bourne RRA, Brazinova A, Brugha TS, Buchbinder R, Bulto LNB, Bumgarner BR, Butt ZA, Cahuana-Hurtado L, Cameron E, Car M, Carabin H, Carapetis JR, Cárdenas R, Carpenter DO, Carrero JJ, Carter A, Carvalho F, Casey DC, Caso V, Castañeda-Orjuela CA, Castle CD, Catalá-López F, Chang H-Y, Chang J-C, Charlson FJ, Chen H, Chibalabala M, Chibueze CE, Chisumpa VH, Chitheer AA, Christopher DJ, Ciobanu LG, Cirillo M, Colombara D, Cooper C, Cortesi PA, Criqui MH, Crump JA, Dadi AF, Dalal K, Dandona L, Dandona R, das Neves J, Davitioi DV, de Courten B, De Leo DD, Defo BK, Degenhardt L, Deiparine S, Dellavalle RP, Deribe K, Des

Jarlais DC, Dey S, Dharmaratne SD, Dhillon PK, Dicker D, Ding EL, Djalalinia S, Do HP, Dorsey ER, dos Santos KPB, Douwes-Schultz D, Doyle KE, Driscoll TR, Dubey M, Duncan BB, El-Khatib ZZ, Ellerstrand J, Enayati A, Endries AY, Ermakov SP, Erskine HE, Eshrati B, Eskandarieh S, Esteghamati A, Estep K, Fanuel FBB, Farinha CSES, Faro A, Farzadfar F, Fazeli MS, Feigin VL, Fereshtehnejad S-M, Fernandes JC, Ferrari AJ, Feyissa TR, Filip I, Fischer F, Fitzmaurice C, Flaxman AD, Flor LS, Foigt N, Foreman KJ, Franklin RC, Fullman N, Fürst T, Furtado JM, Futran ND, Gakidou E, Ganji M, Garcia-Basteiro AL, Gebre T, Gebrehiwot TT, Geleto A, Gemechu BL, Gesesew HA, Gething PW, Ghajar A, Gibney KB, Gill PS, Gillum RF, Ginawi IAM, Giref AZ, Gishu MD, Giussani G, Godwin WW, Gold AL, Goldberg EM, Gona PN, Goodridge A, Gopalani SV, Goto A, Goulart AC, Griswold M, Gughani HC, Gupta R, Gupta R, Gupta T, Gupta V, Hafezi-Nejad N, Hailu GB, Hailu AD, Hamadeh RR, Hamidi S, Handal AJ, Hankey GJ, Hanson SW, Hao Y, Harb HL, Hareri HA, Haro JM, Harvey J, Hassanvand MS, Havmoeller R, Hawley C, Hay SI, Hay RJ, Henry NJ, Heredia-Pi IB, Hernandez JM, Heydarpour P, Hoek HW, Hoffman HJ, Horita N, Hosgood HD, Hostiuc S, Hotez PJ, Hoy DG, Htet AS, Hu G, Huang H, Huynh C, Iburg KM, Igumbor EU, Ikeda C, Irvine CMS, Jacobsen KH, Jahanmehr N, Jakovljevic MB, Jassal SK, Javanbakht M, Jayaraman SP, Jeemon P, Jensen PN, Jha V, Jiang G, John D, Johnson SC, Johnson CO, Jonas JB, Jürisson M, Kabir Z, Kadel R, Kahsay A, Kamal R, Kan H, Karam NE, Karch A, Karema CK, Kasaeian A, Kassa GM, Kassaw NA, Kassebaum NJ, Kastor A, Katikireddi SV, Kaul A, Kawakami N, Keiyoro PN, Kengne AP, Keren A, Khader YS, Khalil IA, Khan EA, Khang Y-H, Khosravi A, Khubchandani J, Kiadaliri AA, Kieling C, Kim YJ, Kim D, Kim P, Kimokoti RW, Kinfu Y, Kisa A, Kissimova-Skarbek KA, Kivimaki M, Knudsen AK, Kokubo Y, Kolte D, Kopec JA, Kosen S, Koul PA, Koyanagi A, Kravchenko M, Krishnaswami S, Krohn KJ, Kumar GA, Kumar P, Kumar S, Kyu HH, Lal DK, Lalloo R, Lambert N, Lan Q, Larsson A, Lavados PM, Leasher JL, Lee PH, Lee J-T, Leigh J, Leshargie CT, Leung J, Leung R, Levi M, Li Y, Li Y, Li Kappe D, Liang X, Liben ML, Lim SS, Linn S, Liu PY, Liu A, Liu S, Liu Y, Lodha R, Logroscino G, London SJ, Looker KJ, Lopez AD, Lorkowski S, Lotufo PA, Low N, Lozano R, Lucas TCD, Macarayan ERK, Magdy Abd El Razek H, Magdy Abd El Razek M, Mahdavi M, Majdan M, Majdzadeh R, Majeed A, Malekzadeh R, Malhotra R, Malta DC, Mamun AA, Manguerra H, Manhertz T, Mantilla A, Mantovani LG, Mapoma CC, Marczak LB, Martinez-Raga J, Martins-Melo FR, Martopullo I, März W, Mathur MR, Mazidi M, McAlinden C, McGaughey M, McGrath JJ, McKee M, McNellan C, Mehata S, Mehndiratta MM, Mekonnen TC, Memiah P, Memish ZA, Mendoza W, Mengistie MA, Mengistu DT, Mensah GA, Meretoja TJ, Meretoja A, Mezgebe HB, Micha R, Millear A, Miller TR, Mills EJ, Mirarefin M, Mirrakhimov EM, Misganaw A, Mishra SR, Mitchell PB, Mohammad KA, Mohammadi A, Mohammed KE, Mohammed S, Mohanty SK, Mokdad AH, Mollenkopf SK, Monasta L, Montico M, Moradi-Lakeh M, Moraga P, Mori R, Morozoff C, Morrison SD, Moses M, Mountjoy-Venning C, Mruts KB, Mueller UO, Muller K, Murdoch ME, Murthy GVS, Musa KI, Nachega JB, Nagel G, Naghavi M, Naheed A, Naidoo KS, Naldi L, Nangia V, Natarajan G, Negasa DE, Negoi RI, Negoi I, Newton CR, Ngunjiri JW, Nguyen TH, Nguyen QL, Nguyen CT, Nguyen G, Nguyen M, Nichols E, Ningrum DNA, Nolte S, Nong VM, Norrving B, Noubiap JIN, O'Donnell MJ, Ogbo FA, Oh I-H, Okoro A, Oladimeji O, Olagunju TO, Olagunju AT, Olsen HE, Olusanya BO, Olusanya JO, Ong K, Opio JN, Oren E, Ortiz A, Osgood-Zimmerman A, Osman M, Owolabi MO, Pa M, Pacella RE, Pana A, Panda BK, Papachristou C, Park E-K, Parry CD, Parsaeian M, Patten SB, Patton GC, Paulson K, Pearce N, Pereira DM, Perico N, Pesudovs K, Peterson CB, Petzold M, Phillips MR, Pigott DM, Pillay JD, Pinho C, Plass D, Pletcher MA, Popova S, Poulton RG, Pourmalek F, Prabhakaran D, Prasad NM, Prasad N, Purcell C, Qorbani M, Quansah R, Quintanilla BPA, Rabiee RHS, Radfar A, Rafay A, Rahimi K, Rahimi-Movaghar A, Rahimi-Movaghar V,

- Rahman MHU, Rahman M, Rai RK, Rajsic S, Ram U, Ranabhat CL, Rankin Z, Rao PC, Rao PV, Rawaf S, Ray SE, Reiner RC, Reinig N, Reitsma MB, Remuzzi G, Renzaho AMN, Resnikoff S, Rezaei S, Ribeiro AL, Ronfani L, Roshandel G, Roth GA, Roy A, Rubagotti E, Ruhago GM, Saadat S, Sadat N, Safdarian M, Safi S, Safiri S, Sagar R, Sahathevan R, Salama J, Saleem HOB, Salomon JA, Salvi SS, Samy AM, Sanabria JR, Santomauro D, Santos IS, Santos JV, Santric Milicevic MM, Sartorius B, Satpathy M, Sawhney M, Saxena S, Schmidt MI, Schneider IJC, Schöttker B, Schwebel DC, Schwendicke F, Seedat S, Sepanlou SG, Servan-Mori EE, Setegn T, Shackelford KA, Shaheen A, Shaikh MA, Shamsipour M, Shariful Islam SM, Sharma J, Sharma R, She J, Shi P, Shields C, Shifa GT, Shigematsu M, Shinohara Y, Shiri R, Shirkoohi R, Shirude S, Shishani K, Shrimel MG, Sibai AM, Sigfusdottir ID, Silva DAS, Silva JP, Silveira DGA, Singh JA, Singh NP, Sinha DN, Skiadaresi E, Skirbekk V, Slepak EL, Sligar A, Smith DL, Smith M, Sobaih BHA, Sobngwi E, Sorensen RJD, Sousa TCM, Sposato LA, Sreeramareddy CT, Srinivasan V, Stanaway JD, Stathopoulou V, Steel N, Stein MB, Stein DJ, Steiner TJ, Steiner C, Steinke S, Stokes MA, Stovner LJ, Strub B, Subart M, Sufiyan MB, Sunguya BF, Sur PJ, Swaminathan S, Sykes BL, Sylte DO, Tabarés-Seisdedos R, Taffere GR, Takala JS, Tandon N, Tavakkoli M, Taveira N, Taylor HR, Tehrani-Banihashemi A, Tekelab T, Terkawi AS, Tesfaye DJ, Tessema B, Thamsuwan O, Thomas KE, Thrift AG, Tiruye TY, Tobe-Gai R, Tollanes MC, Tonelli M, Topor-Madry R, Tortajada M, Touvier M, Tran BX, Tripathi S, Troeger C, Truelsen T, Tsoi D, Tuem KB, Tuzcu EM, Tyrovolas S, Ukwaja KN, Undurraga EA, Uneke CJ, Updike R, Uthman OA, Uzochukwu BSC, van Boven JFM, Varughese S, Vasankari T, Venkatesh S, Venketasubramanian N, Vidavalur R, Violante FS, Vladimirov SK, Vlassov VV, Vollset SE, Wadilo F, Wakayo T, Wang Y-P, Weaver M, Weichenthal S, Weiderpass E, Weintraub RG, Werdecker A, Westerman R, Whiteford HA, Wijeratne T, Wiyongse CS, Wolfe CDA, Woodbrook R, Woolf AD, Workicho A, Xavier D, Xu G, Yadgir S, Yaghoubi M, Yakob B, Yan LL, Yano Y, Ye P, Yimam HH, Yip P, Yonemoto N, Yoon S-J, Yotebieng M, Younis MZ, Zaidi Z, Zaki MES, Zegeye EA, Zenebe ZM, Zhang X, Zhou M, Zipkin B, Zodpey S, Zuhlke LJ, Murray CJL. 2017. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet*, 390 (10100):1211-1259.
- Walker EF. 1994. Developmentally moderated expressions of the neuropathology underlying schizophrenia. *Schizophr Bull*, 20 (3):453-480.
- Webb JR, Addington J, Perkins DO, Bearden CE, Cadenhead KS, Cannon TD, Cornblatt BA, Heinssen RK, Seidman LJ, Tarbox SI, Tsuang MT, Walker EF, McGlashan TH, Woods SW. 2015. Specificity of Incident Diagnostic Outcomes in Patients at Clinical High Risk for Psychosis. *Schizophr Bull*, 41 (5):1066-1075.
- Weerasinghe GR, Coon SL, Bhattacharjee AK, Harry GJ, Bosetti F. 2006. Regional protein levels of cytosolic phospholipase A2 and cyclooxygenase-2 in Rhesus monkey brain as a function of age. *Brain Res Bull*, 69 (6):614-621.
- Williams JA, Burgess S, Suckling J, Lalouis PA, Batool F, Griffiths SL, Palmer E, Karwath A, Barsky A, Gkoutos GV, Wood S, Barnes NM, David AS, Donohoe G, Neill JC, Deakin B, Khandaker GM, Upthegrove R. 2022. Inflammation and Brain Structure in Schizophrenia and Other Neuropsychiatric Disorders: A Mendelian Randomization Study. *JAMA Psychiatry*, 79 (5):498-507.
- Williams WM, Chang MC, Rapoport SI. 1994. Cerebral microvessel phospholipase A2 activity in senescent mouse. *Neurochem Res*, 19 (3):317-320.
- Wittchen H-U, Jacobi F. 2011. Epidemiologische Beiträge zur Klinischen Psychologie. *Klinische Psychologie & Psychotherapie*:57-90.
- Wittchen HU, Jacobi F. 2005. Size and burden of mental disorders in Europe--a critical review and appraisal of 27 studies. *Eur Neuropsychopharmacol*, 15 (4):357-376.

- Witte AV, Kerti L, Hermannstädter HM, Fiebach JB, Schreiber SJ, Schuchardt JP, Hahn A, Flöel A. 2014. Long-chain omega-3 fatty acids improve brain function and structure in older adults. *Cereb Cortex*, 24 (11):3059-3068.
- Wobrock T, Scherk H, Falkai P. 2005. [Magnetic resonance spectroscopy in schizophrenia. Possibilities and limitations]. *Radiologe*, 45 (2):124-130, 132-126.
- Wood SJ, Pantelis C, Velakoulis D, Yücel M, Fornito A, McGorry PD. 2008. Progressive changes in the development toward schizophrenia: studies in subjects at increased symptomatic risk. *Schizophr Bull*, 34 (2):322-329.
- Wood SJ, Cocchi L, Proffitt TM, McConchie M, Jackson GD, Takahashi T, Pantelis C, McGorry PD, Berger GE. 2010. Neuroprotective effects of ethyl-eicosapentaenoic acid in first episode psychosis: a longitudinal T2 relaxometry pilot study. *Psychiatry Res*, 182 (2):180-182.
- Woods SW, Tully EM, Walsh BC, Hawkins KA, Callahan JL, Cohen SJ, Mathalon DH, Miller TJ, McGlashan TH. 2007. Aripiprazole in the treatment of the psychosis prodrome: an open-label pilot study. *Br J Psychiatry Suppl*, 51:s96-101.
- World Health Organization W. 2004. Prevention of mental disorders : effective interventions and policy options : summary report / a report of the World Health Organization Dept. of Mental Health and Substance Abuse ; in collaboration with the Prevention Research Centre of the Universities of Nijmegen and Maastricht Geneva: World Health Organization.
- World Medical Association A. 2013. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA*, 310 (20):2191-2194.
- Wright IC, Rabe-Hesketh S, Woodruff PW, David AS, Murray RM, Bullmore ET. 2000. Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 157 (1):16-25.
- Xu C, Yang X, Sun L, Yang T, Cai C, Wang P, Jiang J, Qing Y, Hu X, Wang D, Wang P, Cui G, Zhang J, Li Y, Ji F, Liu C, Wan C. 2019. An investigation of calcium-independent phospholipase A2 (iPLA2) and cytosolic phospholipase A2 (cPLA2) in schizophrenia. *Psychiatry Res*, 273:782-787.
- Xu J, Chalimoniuk M, Shu Y, Simonyi A, Sun AY, Gonzalez FA, Weisman GA, Wood WG, Sun GY. 2003. Prostaglandin E2 production in astrocytes: regulation by cytokines, extracellular ATP, and oxidative agents. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 69 (6):437-448.
- Yang X, Li M, Jiang J, Hu X, Qing Y, Sun L, Yang T, Wang D, Cui G, Gao Y, Zhang J, Li X, Shen Y, Qin S, Wan C. 2021. Dysregulation of phospholipase and cyclooxygenase expression is involved in Schizophrenia. *EBioMedicine*, 64:103239.
- Yao JK, van Kammen DP. 2004. Membrane Phospholipids and Cytokine Interaction in Schizophrenia. *International Review of Neurobiology*. Academic Press, 297-326.
- Yao JK, Leonard S, Reddy RD. 2000. Membrane phospholipid abnormalities in postmortem brains from schizophrenic patients. *Schizophr Res*, 42 (1):7-17.
- Yao JK, Reddy RD, van Kammen DP. 2001. Oxidative damage and schizophrenia: an overview of the evidence and its therapeutic implications. *CNS Drugs*, 15 (4):287-310.
- Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. 1978. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry*, 133:429-435.
- Yung AR, McGorry PD. 1996. The prodromal phase of first-episode psychosis: past and current conceptualizations. *Schizophr Bull*, 22 (2):353-370.
- Yung AR, Phillips LJ, Yuen HP, McGorry PD. 2004. Risk factors for psychosis in an ultra high-risk group: psychopathology and clinical features. *Schizophrenia Research*, 67 (2):131-142.
- Yung AR, McGorry PD, McFarlane CA, Jackson HJ, Patton GC, Rakkar A. 1996. Monitoring and care of young people at incipient risk of psychosis. *Schizophr Bull*, 22 (2):283-303.

- Yung AR, Phillips LJ, Yuen HP, Francey SM, McFarlane CA, Hallgren M, McGorry PD. 2003. Psychosis prediction: 12-month follow up of a high-risk ("prodromal") group. *Schizophr Res*, 60 (1):21-32.
- Yung AR, Phillips LJ, McGorry PD, McFarlane CA, Francey S, Harrigan S, Patton GC, Jackson HJ. 1998. Prediction of psychosis. A step towards indicated prevention of schizophrenia. *Br J Psychiatry Suppl*, 172 (33):14-20.
- Yung AR, Yuen HP, McGorry PD, Phillips LJ, Kelly D, Dell'Olio M, Francey SM, Cosgrave EM, Killackey E, Stanford C, Godfrey K, Buckby J. 2005. Mapping the onset of psychosis: the Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States. *Aust N Z J Psychiatry*, 39 (11-12):964-971.
- Yurko-Mauro K, McCarthy D, Rom D, Nelson EB, Ryan AS, Blackwell A, Salem N, Jr., Stedman M. 2010. Beneficial effects of docosahexaenoic acid on cognition in age-related cognitive decline. *Alzheimers Dement*, 6 (6):456-464.
- Zhang XY, Chen DC, Xiu MH, Tang W, Zhang F, Liu L, Chen Y, Liu J, Yao JK, Kosten TA, Kosten TR. 2012. Plasma total antioxidant status and cognitive impairments in schizophrenia. *Schizophr Res*, 139 (1-3):66-72.
- Zhao ZA, Zhang ZR, Xu X, Deng WB, Li M, Leng JY, Liang XH, Yang ZM. 2012. Arachidonic acid regulation of the cytosolic phospholipase A 2 α /cyclooxygenase-2 pathway in mouse endometrial stromal cells. *Fertil Steril*, 97 (5):1199-1205.e1191-1199.
- Zipursky RB, Christensen BK, Mikulis DJ. 2004. Stable deficits in gray matter volumes following a first episode of schizophrenia. *Schizophr Res*, 71 (2-3):515-516.
- Zipursky RB, Lambe EK, Kapur S, Mikulis DJ. 1998. Cerebral gray matter volume deficits in first episode psychosis. *Archives of General Psychiatry*, 55 (6):540-546.
- Zou KH, Tuncali K, Silverman SG. 2003. Correlation and simple linear regression. *Radiology*, 227 (3):617-622.

9 Anhang

9.1 Erhebungsbögen der Psychopathologie

9.1.1 Erhebungsbogen der BPRS

Datum:							
Orientierende psychiatrische Fremdbeurteilungsskala (Brief Psychiatric Rating Scale, BPRS)							
Patientencode:				erhoben von:			
1 = nicht vorhanden, 2 = angedeutet, 3 = schwach, 4 = mäßig, 5 = mäßig schwer, 6 = schwer, 7 = extrem schwer							
1. Körperbezogenheit	1	2	3	4	5	6	7
2. Angst	1	2	3	4	5	6	7
3. Depression	1	2	3	4	5	6	7
4. Suizidalität	1	2	3	4	5	6	7
5. Schuldgefühle	1	2	3	4	5	6	7
6. Feindseligkeit	1	2	3	4	5	6	7
7. Hochstimmung	1	2	3	4	5	6	7
8. Größenerleben	1	2	3	4	5	6	7
9. Misstrauen	1	2	3	4	5	6	7
10. Halluzinationen	1	2	3	4	5	6	7
11. Ungewöhnliche Denkinhalte	1	2	3	4	5	6	7
12. Bizarres Verhalten	1	2	3	4	5	6	7
13. Selbstvernachlässigung	1	2	3	4	5	6	7
14. Desorientiertheit	1	2	3	4	5	6	7
15. Konzeptionelle Desorganisation	1	2	3	4	5	6	7
16. Affektverflachung	1	2	3	4	5	6	7
17. Emotionaler Rückzug	1	2	3	4	5	6	7
18. Motorische Verzögerung	1	2	3	4	5	6	7
19. Angespanntheit	1	2	3	4	5	6	7
20. Mangelnde Kooperation	1	2	3	4	5	6	7
21. Erregung	1	2	3	4	5	6	7
22. Ablenkbarkeit	1	2	3	4	5	6	7
23. Motorische Hyperaktivität	1	2	3	4	5	6	7
24. Maniertheit	1	2	3	4	5	6	7
Gesamtsummenscore:							

9.1.2 Erhebungsbogen der SANS

Datum:						
Fremdbeurteilungsskala für die Beurteilung negativer Symptomatik (Scale for the Assessment of Negative Symptoms, SANS)						
Patientencode:			erhoben von:			
0 = nicht vorhanden, 1 = fraglich, 3 = leicht, 4 = mäßig, 4 = ausgeprägt, 5 = schwer						
Affektverflachung						
1. Starrer Gesichtsausdruck	0	1	2	3	4	5
2. Verminderte Spontanbewegungen	0	1	2	3	4	5
3. Armut expressiver Gesten	0	1	2	3	4	5
4. Geringer Blickkontakt	0	1	2	3	4	5
5. Fehlende affektive Reaktionen	0	1	2	3	4	5
6. Unangemessener Affekt	0	1	2	3	4	5
7. Mangel an Stimmodulation	0	1	2	3	4	5
8. Globale Beurteilung der affektiven Veränderung	0	1	2	3	4	5
Alogie						
9. Reduzierung des Sprachumfangs	0	1	2	3	4	5
10. Reduzierung des Sprachinhalts	0	1	2	3	4	5
11. Gedankenabreißen	0	1	2	3	4	5
12. Erhöhte Antwortlatenz	0	1	2	3	4	5
13. Globale Beurteilung der Alogie	0	1	2	3	4	5
Abulie - Apathie						
14. Körperpflege und -hygiene	0	1	2	3	4	5
15. Unbeständigkeit in Beruf und Ausbildung	0	1	2	3	4	5
16. Körperliche Energielosigkeit	0	1	2	3	4	5
17. Globale Beurteilung der Abulie /Apathie	0	1	2	3	4	5
Anhedonie - sozialer Rückzug						
18. Interessenverlust an Freizeitaktivitäten	0	1	2	3	4	5
19. Verminderte sexuelle Aktivität	0	1	2	3	4	5
20. Unfähigkeit, Intimität und Nähe zu fühlen	0	1	2	3	4	5
21. Verlust von Beziehungen zu Verwandten und Freunden	0	1	2	3	4	5
22. Globale Beurteilung der Anhedonie	0	1	2	3	4	5
Aufmerksamkeit						
23. Soziale Unaufmerksamkeit	0	1	2	3	4	5
24. Unaufmerksamkeit während der Testung	0	1	2	3	4	5
25. Globale Beurteilung der Aufmerksamkeit	0	1	2	3	4	5
Gesamtsummenscore:						

9.1.3 Erhebungsbogen der MADRS

Datum:							
Fremdbeurteilungsskala für die Beurteilung depressiver Symptomatik <i>Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS)</i>							
Patientencode:				erhoben von:			
0 = nicht vorhanden, 1 = angedeutet, 2 = schwach, 3 = mäßig, 4 = mäßig schwer, 5 = schwer, 6 = extrem schwer							
1. Sichtbare Traurigkeit	0	1	2	3	4	5	6
2. Berichtete Traurigkeit	0	1	2	3	4	5	6
3. Innere Anspannung	0	1	2	3	4	5	6
4. Reduzierter Schlaf	0	1	2	3	4	5	6
5. Reduzierter Appetit	0	1	2	3	4	5	6
6. Konzentrationsschwierigkeiten	0	1	2	3	4	5	6
7. Antriebsmangel	0	1	2	3	4	5	6
8. Gefühl der Gefühlslosigkeit	0	1	2	3	4	5	6
9. Pessimistische Gedanken	0	1	2	3	4	5	6
10. Suizidgedanken	0	1	2	3	4	5	6
Gesamtsummenscore:							

9.1.4 Erhebungsbogen der YMRS

Datum:					
Fremdbeurteilungsskala für die Beurteilung manischer Symptomatik <i>Young Mania Rating Scale (YMRS)</i>					
Patientencode:			erhoben von:		
0 = nicht vorhanden, 1 = angedeutet, 2 = mäßig, 3 = schwer, 4 = extrem schwer					
1. Gehobene Stimmung	0	1	2	3	4
2. Gesteigerte motorische Aktivität und Energie	0	1	2	3	4
3. Gesteigertes sexuelles Interesse	0	1	2	3	4
4. Vermindertes Schlafbedürfnis	0	1	2	3	4
5. Reizbarkeit	0	1	2	3	4
6. Sprechweise (Geschwindigkeit und Qualität)	0	1	2	3	4
7. Sprach- und Denkstörungen	0	1	2	3	4
8. Denkinhalte (Wahn und Halluzinationen)	0	1	2	3	4
9. Aggressiv-expansives Verhalten	0	1	2	3	4
10. Vernachlässigung der äußeren Erscheinung	0	1	2	3	4
11. Fehlende Krankheitseinsicht	0	1	2	3	4
Gesamtsummenscore:					

9.2 Erhebungsbögen des Funktionsniveaus

9.2.1 Erhebungsbogen der SOFAS

Datum:	
Skala zur Erfassung des sozialen und beruflichen Funktionsniveaus <i>Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS)</i>	
Patientencode:	erhoben von:
100 - 91	Hervorragende Funktionsleistung in einem breiten Spektrum von Aktivitäten.
90 - 81	Gute Funktionsleistung in allen Bereichen, beruflich und sozial wirksam.
80 - 71	Geringfügige Beeinträchtigung der sozialen, beruflichen oder schulischen Funktionsleistung (z.B. gelegentliche zwischenmenschliche Konflikte, vorübergehendes Zurückfallen bei Schularbeiten).
70 - 61	Einige Beeinträchtigungen im sozialen, beruflichen oder schulischen Funktionieren, aber im Allgemeinen gute Funktionsleistung mit einigen bedeutsamen zwischenmenschlichen Beziehungen.
60 - 51	Mäßige Beeinträchtigung der sozialen, beruflichen oder schulischen Funktionsleistung (z.B. wenig Freund*innen, Konflikte mit Gleichaltrigen oder Kolleg*innen).
50 - 41	Ernste Beeinträchtigung der sozialen, beruflichen oder schulischen Funktionsleistung (z.B. keine Freundschaften; Unfähigkeit, einen Job zu halten).
40 - 31	Schwerwiegende Beeinträchtigung der Funktionsleistung in mehreren Bereichen wie Arbeit oder Schule, sowie familiären Beziehungen (z.B. ein depressiver Mann, der Freund*innen meidet, die Familie vernachlässigt und arbeitsunfähig ist; ein Kind, das häufig jüngere Kinder schlägt, zu Hause trotzig ist und die Schule schwänzt).
30 - 21	Fehlende Funktionsleistung in fast allen Bereichen (z.B. bleibt den ganzen Tag im Bett; hat keine Arbeit, kein Zuhause, keine Freund*innen).
20 - 11	Gelegentlich wird die minimale persönliche Hygiene nicht eingehalten; nicht in der Lage, selbstständig zu funktionieren.
10 - 1	Anhaltende Unfähigkeit, ein Mindestmaß an persönlicher Hygiene aufrechtzuerhalten; Unfähigkeit zu funktionieren, ohne sich selbst oder Anderen zu schaden oder ohne erhebliche Unterstützung von außen (z.B. Pflegedienst, Aufsicht).
0	Unzureichende Informationen.
Aktuelles Funktionsniveau:	

9.2.2 Erhebungsbogen der GF-Social

Datum:	
Skala zur globalen Erfassung des sozialen Funktionsniveaus <i>Global Functioning: Social Scale (GF-Social)</i>	
Patientencode:	erhoben von:
10	<p>Überlegene soziale/zwischenmenschliche Funktionsfähigkeit</p> <p>Hervorragende Leistungsfähigkeit in einem breiten Spektrum sozialer und zwischenmenschlicher Aktivitäten. Sucht häufig andere Menschen auf und pflegt zahlreiche zufriedenstellende zwischenmenschliche Beziehungen, darunter zahlreiche enge und zufällige Freund*innen. Wird von anderen wegen seiner vielen positiven Eigenschaften gesucht. Altersgerechte Beteiligung an intimen Beziehungen.</p>
9	<p>Überdurchschnittliche soziale/zwischenmenschliche Funktionsfähigkeit</p> <p>Gutes Funktionieren in allen sozialen Bereichen und zwischenmenschlich effektiv. Interessiert und engagiert in einem breiten Spektrum sozialer und zwischenmenschlicher Aktivitäten, einschließlich enger und gelegentlicher Freund*innen. Altersgerechte Beteiligung an intimen Beziehungen. Nicht mehr als alltägliche zwischenmenschliche Probleme oder Sorgen (z. B. ein gelegentlicher Streit mit dem Ehepartner, Freund*in, Arbeitskolleg*innen oder Klassenkamerad*innen). Kann solche Konflikte angemessen lösen.</p>
8	<p>Gute soziale/zwischenmenschliche Funktionsfähigkeit</p> <p>Einige vorübergehende leichte Beeinträchtigungen der sozialen Funktion. Es liegt eine leichte soziale Beeinträchtigung vor, aber vorübergehende und zu erwartende Reaktionen auf psychosoziale Stressfaktoren (z. B. nach geringfügigen Auseinandersetzungen mit Ehepartner*in, Freund*in, Freunden, Arbeitskolleg*innen oder Klassenkamerad*innen). Hat einige sinnvolle zwischenmenschliche Beziehungen zu Gleichaltrigen (gelegentliche und enge Freund*innen) und/oder altersgerechte intime Beziehungen. Selten zwischenmenschliche Konflikte mit Gleichaltrigen.</p>
7	<p>Leichte Probleme in der sozialen/zwischenmenschlichen Funktionsfähigkeit</p> <p>Einige anhaltende leichte Schwierigkeiten im sozialen Funktionieren. Es liegt eine leichte Beeinträchtigung vor, die NICHT nur eine zu erwartende Reaktion auf psychosoziale Stressfaktoren ist (z. B. leichte Konflikte mit Gleichaltrigen, Arbeitskolleg*innen oder Klassenkamerad*innen; Schwierigkeiten, Konflikte angemessen zu lösen). Hat einige bedeutungsvolle zwischenmenschliche Beziehungen zu Gleichaltrigen (Gelegenheits- und/oder enge Freund*innen). Einige haben Schwierigkeiten, altersgerechte intime Beziehungen aufzubauen oder aufrechtzuerhalten (z. B. mehrere kurzfristige Beziehungen).</p>
6	<p>Mäßige Beeinträchtigung der sozialen/zwischenmenschlichen Funktionsfähigkeit</p> <p>Mäßige Beeinträchtigung der sozialen Funktionsfähigkeit. Es liegt einemäßige Beeinträchtigung vor (z. B. wenige enge Freund*innen; erhebliche, aber zeitweise auftretende Konflikte mit Gleichaltrigen, Kolleg*innen oder Klassenkamerad*innen). Mäßige Schwierigkeiten beim Aufbau altersgerechter intimer Beziehungen (z. B. seltenes Dating). Suchen nur gelegentlich nach anderen, reagiert aber, wenn sie von anderen zur Teilnahme an einer Aktivität eingeladen werden.</p>
5	<p>Schwerwiegende Beeinträchtigung der sozialen/zwischenmenschlichen Funktionsfähigkeit</p> <p>Schwerwiegende Beeinträchtigung der sozialen Funktionsfähigkeit. Keine engen Freund*innen oder Intimpartner*in, aber gelegentliche soziale Kontakte (z. B. Bekannte, nur Schul-/Arbeitsfreund*innen). Sucht selten nach anderen. Gelegentlich kämpferisches oder verbal argumentatives Verhalten gegenüber Gleichaltrigen. Beginnt, sich von Familienmitgliedern</p>

	zurückzuziehen (z. B. initiiert kein Gespräch mit der Familie, reagiert aber, wenn es angesprochen wird).
4	<p>Erhebliche Beeinträchtigung der sozialen und zwischenmenschlichen Funktionsfähigkeit</p> <p>Starke Beeinträchtigung der sozialen Funktionsfähigkeit. Starke Beeinträchtigung der Beziehungen zu Freund*innen oder Gleichaltrigen (z. B. sehr wenige oder keine Freund*innen, häufige Konflikte mit Freunden oder häufige Vermeidung von Freund*innen). Häufiges kämpferisches oder verbal argumentatives Verhalten gegenüber Gleichaltrigen. Seltener Kontakt mit Familienmitgliedern (z. B. geht er manchmal nicht auf die Familie ein oder meidet Familienmitglieder).</p>
3	<p>Geringe Fähigkeit, sozial zu funktionieren</p> <p>Geringe Fähigkeit, sozial zu funktionieren oder zwischenmenschliche Beziehungen aufrechtzuerhalten. Häufig allein und sozial isoliert. Schwerwiegende Beeinträchtigung der Beziehungen zu allen Gleichaltrigen, einschließlich Bekannten. Wenig Interaktion mit Familienmitgliedern (z. B. oft allein im Zimmer). Schwerwiegende Beeinträchtigung der Kommunikation mit anderen (z. B. vermeidet die Teilnahme an den meisten sozialen Aktivitäten).</p>
2	<p>Unfähigkeit, sozial zu funktionieren</p> <p>Unfähig, sozial zu funktionieren oder zwischenmenschliche Beziehungen aufrechtzuerhalten. Typischerweise allein und sozial isoliert. Verlässt selten das Haus. Geht selten ans Telefon oder an die Tür. Beteiligt sich selten an Interaktionen mit anderen zu Hause oder in anderen Umgebungen (z. B. bei der Arbeit, in der Schule).</p>
1	Extreme soziale Isolation
Aktuelles Funktionsniveau:	

9.2.3 Erhebungsbogen der GF-Rolle

Datum:	
Skala zur globalen Erfassung der Rollen-Funktionsniveaus <i>Global Functioning: Social Scale (GF-Role)</i>	
Patientencode:	erhoben von:
10	<p>Hervorragende Rollenfunktion</p> <p>Bewährt selbständig eine hervorragende Leistung in anspruchsvollen Rollen. Erhält bei wettbewerbsorientierten Praktika nur hervorragende Leistungsbewertungen. Erhält alle Einsen in der Regelschule. Erstellt, organisiert und erledigt alle Hausaufgaben mühelos.</p>
9	<p>Überdurchschnittliche Rollenfunktion</p> <p>Bewährt selbständig eine sehr gute Leistung in anspruchsvollen Rollen. Selten abwesend oder leistungsunfähig. Erhält bei wettbewerbsorientierten Praktika gute bis sehr gute Leistungsbewertungen. Erhält in allen Kursen der Regelschule die Noten Eins und Zwei. Erstellt, organisiert und erledigt alle Hausaufgaben.</p>
8	<p>Gute Rollenfunktion</p> <p>Hält selbständig gute Rollenfunktionen in anspruchsvollen Rollen aufrecht. Gelegentlich fällt er/sie bei Aufgaben in Rückstand, holt aber immer auf; erhält zufriedenstellende Leistungsbewertungen bei einem wettbewerbsorientierten Praktikum; erreicht in der Regelschule die Note Drei und höher; gelegentliche Schwierigkeiten, Hausaufgaben zu erledigen oder zu organisieren; oder erbringt überdurchschnittliche Leistungen mit minimaler Unterstützung (z. B. Nachhilfeunterricht, reduzierte akademische Kursbelastung an einer 4-Jahres-Universität, besucht das Community College, erhält möglicherweise weniger als ein bis zwei Mal pro Woche zusätzliche Anleitung bei der Arbeit). Erhält Eins und Zwei, gute Arbeits-/Schulbewertungen und erledigt alle Aufgaben mit diesem Grad an Unterstützung.</p>
7	<p>Leichte Beeinträchtigung der Rollenfunktion</p> <p>Leichte Beeinträchtigung der selbstständigen Ausübung anspruchsvoller Rollen. Kommt häufig mit Aufgaben in den Rückstand oder ist nicht in der Lage, sie auszuführen; erhält häufig schlechte Leistungsbeurteilungen bei Wettbewerbspraktika oder die Note Vier oder besser in der Regelschule; häufige Schwierigkeiten, Hausaufgaben zu erledigen oder zu organisieren; oder hält gute Leistungen mit minimaler Unterstützung aufrecht (z. B. minimale Unterbringung im allgemeinbildenden Unterricht, erhält ein- bis zweimal pro Woche zusätzliche Anleitung/Unterstützung bei der Arbeit). Erhält Drei oder höher, zufriedenstellende Arbeits-/Schulbewertungen und erledigt die meisten Hausaufgaben mit dieser Unterstützungsstufe.</p>
6	<p>Mäßige Beeinträchtigung der Rollenfunktion</p> <p>Mäßige Beeinträchtigung unabhängig. Kann gelegentlich die Note „F“ in Hauptkursen erhalten, anhaltend schlechte Leistungsbewertungen bei Wettbewerbspraktika; kann aufgrund schlechter Leistung oder anhaltender Schwierigkeiten bei der Generierung oder Organisation von Hausaufgaben den Arbeitsplatz wechseln; oder benötigt teilweise Unterstützung (einige Ressourcen- oder Sonderpädagogikkurse, erhält mehr als zwei Mal pro Woche Anleitung/Unterstützung bei der Arbeit). Benötigt möglicherweise weniger anspruchsvolle oder Teilzeitjobs und/oder eine gewisse Aufsicht in der häuslichen Umgebung, funktioniert aber mit dieser Unterstützung gut oder angemessen (kann zurückfallen, erledigt aber schließlich zugewiesene Aufgaben, erhält zufriedenstellende Bewertungen bei der Arbeit oder besteht gute Noten in der Schule).</p>
5	<p>Schwerwiegende Beeinträchtigung der Rollenfunktion</p> <p>Unabhängig schwerwiegende Beeinträchtigung. Besteht in der Regelschule mehrere Kurse nicht, verliert möglicherweise den Arbeitsplatz oder ist nicht in der Lage, die meisten Hausaufgaben</p>

selbstständig zu erledigen; oder in völlig sonderpädagogischen Klassen, benötigt weniger anspruchsvolle berufliche/tägliche Unterstützung oder Anleitung, erfordert möglicherweise eine berufliche Rehabilitation und/oder eine gewisse Aufsicht in der häuslichen Umgebung, behält aber „überdurchschnittliche“ Leistungen bei – erhält Eins und Zwei, gute Bewertungen am Arbeitsplatz/in der Schule, erledigt alle Aufgaben.

4 Erhebliche Beeinträchtigung der Rollenfunktion

Unabhängig sehr schwere Beeinträchtigung. Fünfen in der Regelschule oder Schulabbrecher; kann keine selbständige Arbeit finden oder ausüben oder ist nicht in der Lage, nahezu alle Hausaufgaben selbständig zu erledigen; oder ausreichend für ein gutes Funktionieren mit umfassender Unterstützung. Erfordert ein unterstütztes Arbeitsumfeld, ausschließlich sonderpädagogischen Unterricht, eine nichtöffentliche oder psychiatrische Schule, Heimunterricht zum Zweck eines unterstützenden schulischen Umfelds und/oder ein unterstütztes häusliches Umfeld, funktioniert aber angesichts dieser Unterstützung angemessen (kann in Rückstand geraten, erfüllt aber zugewiesene Aufgaben und erzielt zufriedenstellende Leistungsbeurteilungen am Arbeitsplatz oder das Bestehen von Noten).

3 Geringe Funktionsfähigkeit

Beeinträchtigte Funktionsfähigkeit bei starker Unterstützung. Erfordert eine unterstützte Arbeitsumgebung, ausschließlich sonderpädagogischen Unterricht, eine nichtöffentliche oder psychiatrische Schule, Heimunterricht zum Zweck einer unterstützenden schulischen Umgebung und/oder eine unterstützte häusliche Umgebung, funktioniert aber trotz dieser Unterstützung schlecht (anhaltend im Rückstand bei Aufgaben, oft nicht in der Lage, sie auszuführen, schlechte Leistungsbeurteilungen am Arbeitsplatz oder nicht bestandene Kurse in der Schule).

2 Funktionsunfähigkeit

Behinderung, nimmt aber an strukturierten Aktivitäten teil. Bei Behinderung oder gleichwertigem nicht unabhängigen Status. Nicht gegen Bezahlung arbeiten, keine Kurse besuchen, um Noten zu bekommen, oder unabhängig leben. Verbringt 5 oder mehr Stunden pro Woche mit strukturierten rollenbezogenen Aktivitäten (z. B. stationäre Behandlung, Freiwilligenarbeit, Nachhilfe, Programme für geschützte Arbeit).

1 Extreme Rollendysfunktion

Schwerbehinderung. Bei Behinderung oder gleichwertigem nicht unabhängigen Status. Nicht gegen Bezahlung arbeiten, keine Kurse besuchen, um Noten zu bekommen, oder unabhängig leben. Verbringt weniger als 5 Stunden pro Woche mit strukturierten rollenbezogenen Aktivitäten.

Aktuelles Funktionsniveau:

9.3 Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Psychotische Störungen nach ICD-10 WHO-Version 2019.</i>	8
<i>Tabelle 2: UHR-Gruppen, definiert nach den PACE-Kriterien.</i>	13
<i>Tabelle 3: Übersicht über klinische Studien zur PLA₂-Aktivität bei schizophrenen Erkrankten.</i>	29
<i>Tabelle 4: Übersicht über klinische Studie zur PLA₂-Aktivität bei einer UHR-Population.</i>	30
<i>Tabelle 5: Übersicht über die epidemiologischen Daten der Versuchspopulation.</i>	40
<i>Tabelle 6: Epidemiologische Daten der Behandlungsgruppen in der Gesamtpopulation.</i>	48
<i>Tabelle 7: Epidemiologische Daten in der Gesamtpopulation und in der Teilpopulation mit longitudinalen Daten zur inPLA₂-Aktivität.</i>	49
<i>Tabelle 8: Biologische Parameter in der Gesamtpopulation zum Zeitpunkt M₀ (Baseline).</i>	53
<i>Tabelle 9: Mittelwerte der inPLA₂-Aktivität zum Zeitpunkt M₀ bei der Gesamtpopulation sowie Transition- und Non-Transition-UHR-Patienten.</i>	55
<i>Tabelle 10: Spearman-Korrelationen zwischen Membranfettsäureparametern und der inPLA₂-Aktivität zum Zeitpunkt M₀ bei der gesamten Studienpopulation sowie Transition und Non-Transition-UHR-Patienten.</i>	56
<i>Tabelle 11: Spearman-Korrelationen zwischen den Gesamtscores der psychopathologischen Tests bzw. Funktionsbeurteilungen und der inPLA₂-Aktivität zum Zeitpunkt M₀.</i>	57
<i>Tabelle 12: Epidemiologische Daten der Behandlungsgruppen in der Verlaufspopulation zur inPLA₂-Aktivität.</i>	58
<i>Tabelle 13: Biologische Parameter in der Verlaufspopulation zum Zeitpunkt M₀ (Baseline).</i>	59
<i>Tabelle 14: Mittelwerte der Membranfettsäureparameter zu den Zeitpunkten M₀ und M₆ in der Verlaufspopulation, gruppengenötrennt für beide Behandlungsgruppen (Omega-3-FS und Placebo).</i>	61
<i>Tabelle 15: Mittelwerte der inPLA₂-Aktivität zu den Zeitpunkten M₀ zu M₆ in der Verlaufspopulation, gruppengenötrennt für beide Behandlungsgruppen (Omega-3-FS und Placebo).</i>	63
<i>Tabelle 16: Mittelwerte der inPLA₂-Aktivität zu den Zeitpunkten M₀ und M₆, bei nach n-3-Index-Veränderung im Verlauf (Anstieg und Abfall) definierten Patientengruppen.</i>	66
<i>Tabelle 17: Mittelwerte der inPLA₂-Aktivität zu den Zeitpunkten M₀ und M₆, gruppengenötrennt für Transition- und Non-Transition-UHR-Patienten nach 12-monatigem Follow-up-Zeitraum.</i>	68
<i>Tabelle 18: Mittelwerte der inPLA₂-Aktivität zu den Zeitpunkten M₀ und M₆, gruppengenötrennt für Transition- und Non-Transition-UHR-Patienten nach 12-monatigem Follow-up-Zeitraum für Teilnehmende der Zentren Melbourne und Wien.</i>	70
<i>Tabelle 19: Spearman-Korrelationen zwischen Membranfettsäureparametern und der inPLA₂-Aktivität zu den Zeitpunkten M₀ und M₆, gruppengenötrennt für Omega-3-FS- und Placebo-Gruppe.</i>	72

9.4 Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Verlaufsmodell der Frühphasen psychotischer Störungen. Mod. nach Andreou et al. 2019.</i>	11
<i>Abbildung 2: Schematischer Aufbau der Lipiddoppelschicht einer biologischen Membran. Mod. nach Oberleithner 2011.</i>	20
<i>Abbildung 3: Chemische Struktur der Phospholipide.</i>	21
<i>Abbildung 4: Chemische Struktur und Nomenklatur der Fettsäuren am Beispiel der EPA und DHA.</i>	23
<i>Abbildung 5: Die Hauptfamilien der mehrfach ungesättigten Fettsäuren (PUFA) und deren Metabolisierung, nach Kalish et al. 2012.</i>	24
<i>Abbildung 6: Hydrolytische Spaltung einer Esterbindung an der sn-2-Position eines Phospholipids durch die PLA₂. Spaltprodukte sind eine freie Fettsäure (z.B. AA) und ein Lysophospholipid. Mod. nach Law et al. 2006.</i>	26
<i>Abbildung 7: Veranschaulichung der Zusammenhänge zwischen Veränderungen der Membranfettsäure-zusammensetzung und der inPLA₂-Aktivität unter dem Einfluss einer erhöhten Membranphospholipid-Peroxidation. Mod. nach Smesny et al. 2014.</i>	27
<i>Abbildung 8: Strukturformel des PED6 mit fluorogener Gruppe BODIPY® FL C5 (umrandeter Bereich).</i>	41
<i>Abbildung 9: Boxplots. Vergleich der biologischen Parameter in der Gesamtpopulation zum Zeitpunkt M₀ zwischen den Behandlungsgruppen (Omega-3-FS vs. Placebo).</i>	54
<i>Abbildung 10: Boxplot. Gruppenunterschied der inPLA₂-Aktivität zum Zeitpunkt M₀ bei UHR-Patienten mit und ohne Übergang in das Vollbild eine akute Psychose nach 12 Monaten (Transition vs. Non-Transition).</i>	55
<i>Abbildung 11: Streudiagramm. Korrelationen zwischen dem n-3-Index und der inPLA₂-Aktivität zum Zeitpunkt M₀ bei UHR-Patienten mit und ohne Übergang in eine akute Psychose innerhalb von 12 Monaten (Transition vs. Non-Transition).</i>	56
<i>Abbildung 12: Boxplots. Vergleich der biologischen Parameter in der Verlaufspopulation zum Zeitpunkt M₀ zwischen den Behandlungsgruppen (Omega-3-FS vs. Placebo).</i>	60
<i>Abbildung 13: Liniendiagramme mit Fehlerbalken (± 95% KI). Veränderung der Fettsäureparameter von Zeitpunkt M₀ zu M₆ in der Omega-3-FS- und Placebo-Gruppe.</i>	61
<i>Abbildung 14: Boxplots. Vergleich des n-3-Index (oben) sowie n-3/n-6-Verhältnisses (unten) zu den Zeitpunkten M₀ und M₆ zwischen den Behandlungsgruppen (Omega-3-FS vs. Placebo).</i>	62
<i>Abbildung 15: Liniendiagramm mit Fehlerbalken (± 95% KI). Veränderung der inPLA₂-Aktivität von Zeitpunkt M₀ zu M₆ bei der Omega-3-FS- und Placebo-Gruppe. Es zeichnet sich ein Abfall der inPLA₂-Aktivität in der Omega-3-FS-Gruppe ab.</i>	64
<i>Abbildung 16: Boxplots. Vergleich der inPLA₂-Aktivität zu den Zeitpunkten M₀ und M₆ zwischen den Behandlungsgruppen (Omega-3-FS vs. Placebo).</i>	64
<i>Abbildung 17: Liniendiagramm mit Fehlerbalken (± 95% KI). Veränderung der inPLA₂-Aktivität von Zeitpunkt M₀ zu M₆ gruppengetreunt für die nach n-3-Index-Veränderung im Verlauf (Anstieg vs.</i>	

<i>Abfall) definierten Patientengruppen. Der Anstieg der inPLA₂-Aktivität bei Patienten mit Verminderung des n-3-Index (neu definierte Placebo-Gruppe) erreichte statistisches Trendniveau....</i>	<i>67</i>
<i>Abbildung 18: Boxplots. Vergleich der inPLA₂-Aktivität zu den Zeitpunkten M₀ und M₆ gruppengetrennt für die nach n-3-Index-Veränderung im Verlauf (Anstieg vs. Abfall) definierten Patientengruppen.</i>	<i>67</i>
<i>Abbildung 19: Liniendiagramm mit Fehlerbalken (± 95% KI). Veränderung der inPLA₂-Aktivität von Zeitpunkt M₀ zu M₆, gruppengetrennt für Transition- und Non-Transition-UHR-Patienten.....</i>	<i>69</i>
<i>Abbildung 20: Boxplots. Vergleich der inPLA₂-Aktivität zu den Zeitpunkten M₀ und M₆ zwischen Patienten mit und ohne Übergang in eine akute Psychose nach 12 Monaten (Transition vs. Non-Transition).....</i>	<i>69</i>
<i>Abbildung 21: Liniendiagramm mit Fehlerbalken (± 95% KI). Veränderung der inPLA₂-Aktivität von Zeitpunkt M₀ zu M₆, gruppengetrennt für Transition- und Non-Transition-Patienten nach 12-monitgem Follow-up-Zeitraum der Zentren Melbourne und Wien.....</i>	<i>71</i>
<i>Abbildung 22: Boxplots. Vergleich der inPLA₂-Aktivität zu den Zeitpunkten M₀ und M₆ zwischen Transition- und Non-Transition-Patienten nach 12-monitgem Follow-up-Zeitraum für Teilnehmende der Zentren Melbourne und Wien.</i>	<i>71</i>
<i>Abbildung 23: Streudiagramme. Ergebnisse der Korrelationsanalysen zwischen n-3-Index und inPLA₂-Aktivität zu M₀ (links) und M₆ (rechts), gruppengetrennt für beide Behandlungsgruppen (Omega-3-FS vs. Placebo).</i>	<i>73</i>
<i>Abbildung 24: Vermutete Zusammenhänge zwischen Veränderungen der Membranfettsäurezusammensetzung und inPLA₂-Aktivität bei erhöhter Membranphospholipid-Peroxidation und der mögliche Einfluss einer Substitution mit Omega-3-FS. Mod. nach Smesny et al. 2014.</i>	<i>81</i>

9.5 Danksagung

Mein herzlichster Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. S. Smesny für die Überlassung des Themas und die Ermöglichung dieser Dissertation. Ich danke ihm für die tatkräftige Unterstützung auf fachlicher und persönlicher Ebene in jeder Phase der Arbeit. Durch eine sehr angenehme und geduldige Betreuung mit hilfreichen Ratschlägen, Diskussionen und Besprechungen hat er maßgeblich zum Gelingen dieser Promotionsarbeit beigetragen.

Frau D. Winter danke ich für die Durchführung des größten Teils der Probenanalytik in der Klinik für Hautkrankheiten des Universitätsklinikums Jena. Ebenso danke ich Frau S. Hänßgen für die Einweisung im Labor, sowie die Aufarbeitung und Analytik der restlichen Proben.

Außerdem möchte ich Herrn Dr. rer. pol. T. Lehmann und Frau B. Ebersbach für ihre Unterstützung bei der statistischen Auswertung mit Beantwortung diesbezüglicher Fragen danken.

Ein besonderer Dank gilt zu guter Letzt meiner Familie, meinem Partner und meinen Freund*innen, welche mich zu jeder Zeit bedingungslos mit ihrer Liebe und Freude sowie emotional und finanziell unterstützt, motiviert und entlastet haben.

9.6 Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich,

dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich- Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe, keine Textabschnitte eines Dritten oder eigener Prüfungsarbeiten ohne Kennzeichnung übernommen und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben habe,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Herr Prof. Dr. med. S. Smesny, Frau D. Winter, Frau S. Hänßgen und Herr Dr. rer. pol. T. Lehmann,

die Hilfe einer kommerziellen Promotionsvermittlung 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 Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe,

eine gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht wurde.

Jena, den

Victoria Kersten