

# Neurobiologie der Schizophrenie

## Aktuelle Befunde von der Struktur zu den Molekülen

Die Schizophrenie umfasst eine Gruppe von schweren neuropsychiatrischen Erkrankungen, die zu einem aus allen psychischen Krankheiten berechneten Anteil von ca. 7,4% behinderungsbereinigter Lebensjahre führt, in die verlorene Lebensjahre durch vorzeitige Mortalität und Verlust an Lebenszeit durch Behinderung eingerechnet sind [77]. Die hauptsächlichsten Belastungen durch die Erkrankung resultieren aus kognitiven Defiziten, komorbiden depressiven Verstimmungen und sozialer Behinderung mit verminderter Lebensqualität [42]. Besonders persistierende Negativsymptome und kognitive Defizite sind Prädiktoren für ein erhöhtes Rückfallrisiko und einen ungünstigen Verlauf, indem sie in sozialer Behinderung resultieren [22]. Die Untersuchung zugrunde liegender neuropathologischer Veränderungen kam nicht nur seit der Entwicklung der modernen Bildgebung in den 1970er Jahren und der Erhebung erster genetischer Befunde [16], sondern insbesondere auch in den letzten Jahren zu neuen Erkenntnissen, die anschließend vermehrte Bemühungen um neue Therapiestrategien initiieren sollten.

### Neue bildgebende Studien

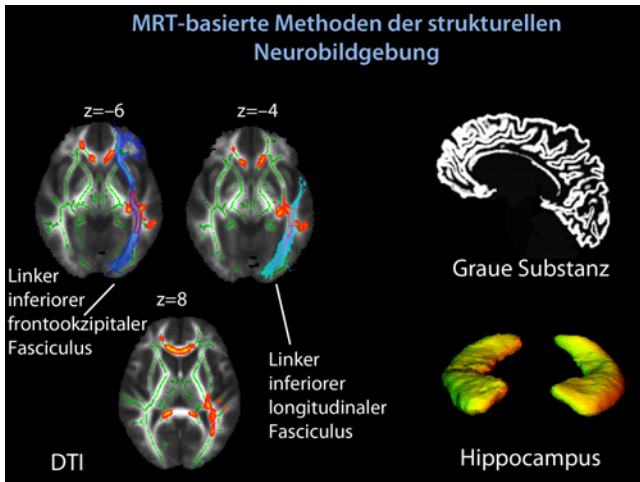
Patienten mit einer Schizophrenie zeigen gemäß neuen Metaanalysen kognitive Defizite wie Störungen der Aufmerksamkeit, des Arbeitsgedächtnisses, exekutiver Funktionen, des deklarativen, einschließlich semantischen und episodischen, ver-

balen Gedächtnisses sowie sozialer und emotionaler Wahrnehmung [51, 52]. Dem liegen funktionelle und strukturelle Veränderungen in neuronalen Netzwerken, die den heteromodalen Kortex und das limbische System betreffen, zugrunde. Besondere Bedeutung kommt dem frontotemporal limbischen Netzwerk zu. In diesem Netzwerk sind z. B. Funktionen des Arbeitsgedächtnisses begründet, und der Hippocampus als Teil des limbischen Systems ist am episodischen, verbalen und räumlichen Gedächtnis beteiligt [17]. Eine neue Metaanalyse voxelbasierter Magnetresonanztomographie (MRT)-Studien zeigt bei ersterkrankten Patienten Volumenreduktionen im präfrontalen, anterior-zingulären, superior-temporalen und parahippokampalen Gyrus sowie der Insula, während bei chronisch-erkrankten Patienten verminderte Volumina zusätzlich in anderen Regionen wie dem Thalamus und dem superior-frontalen Gyrus als auch stärkere Veränderungen in vielen Regionen wie dem medialen Temporalappen auftreten [63]. Befunde in diesem Netzwerk werden ebenfalls bei ersterkrankten Patienten beschrieben [24]. Eine Metaanalyse des Hippocampusvolumens ergab bilaterale Volumenreduktionen bei Ersterkrankten und chronisch-schizophrenen Patienten mit einem Fokus auf den linken Hippocampus [2].

Die MRT-basierten Modalitäten der Neurobildgebung sind in **Abb. 1** dargestellt. Gezeigt ist Vergleich einer gesunden Kontrollgruppe gegenüber einer schi-

zophrenen Patientengruppe anhand der Diffusionstensorbildgebung („diffusion tensor imaging“, DTI): Es finden sich signifikant korrigierte, erhöhte Werte in der fraktionellen Anisotropie (FA,  $p < 0,01$ ) der gesunden Probanden im Vergleich zur schizophrenen Gruppe in den Hauptfasern der weißen Substanz u. a. in frontalen und temporalen Arealen, Arealen des linken inferioren longitudinalen Fasciculus sowie des linken inferioren frontookzipitalen Fasciculus. Subregionen lassen sich anschließend auf Gruppenebene automatisiert, semi-automatisiert oder manuell einteilen.

Allerdings gingen in die oben genannte Metaanalyse neben Daten schizophrener Patienten auch Daten von Probanden mit schizoaffektiver, schizophreniformer und unspezifischer Psychose ein. Auch können Metaanalysen nicht berücksichtigen, dass es zwischen automatisierten Segmentierungsmethoden und manueller Abgrenzung des Hippocampus Unterschiede im erfassten Volumen gibt, die die Detektion der subtilen Veränderungen schwierig macht [76]. Insbesondere die voxelbasierte Morphometrie konnte Unterschiede im Hippocampusvolumen nicht erfassen [6]. Auch eine antipsychotische Medikation hat möglicherweise einen Effekt, da bei unbehandelten Patienten mit einem hohen Risiko für Schizophrenie das Hippocampusvolumen bereits reduziert war und sich durch Behandlung mit Antipsychotika vergrößern ließ [74].

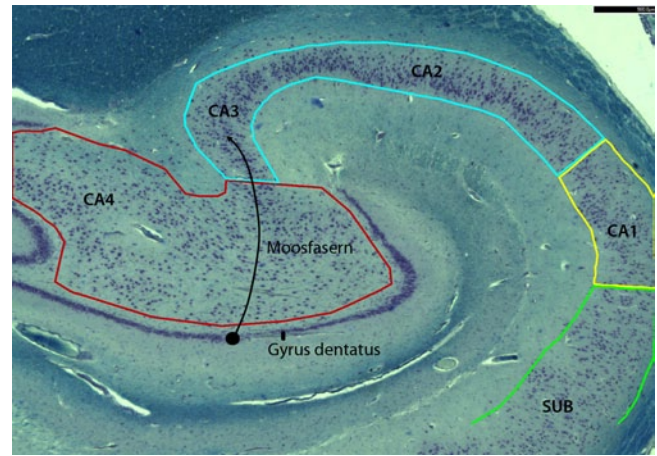


**Abb. 1** ▲ Vergleich einer gesunden Kontrollgruppe gegenüber einer schizophrenen Patientengruppe in der Diffusionstensorbildgebung. *Blau* verminderte fraktionale Anisotropie bei Patienten ( $p < 0,01$ ); *grün*: gleiches Skeletton der weißen Substanz in beiden Gruppen; die axialen Schnitte ( $z$ ) für den FMRIB58-FA-Standardraum dargestellt. Segmentierung der grauen Substanz von einem schizophrenen Patienten mithilfe von „freesurfer“. Darstellung des Volumens und der Oberflächenbeschaffenheit des Hippocampus mithilfe von FSL-FIRST. (FMRIB Software Library, <http://fsl.fmrib.ox.ac.uk>)

Höhere Feldstärken z. B. beim 7-T-MRT ermöglichen es, kleinere Substrukturen wie das granuläre Zellband des Gyrus dentatus des Hippocampus hochauflösend zu untersuchen. Schizophrene Patienten wiesen hier einen verminderten Kontrast gegenüber gesunden Kontrollprobanden auf [28]. In einem weiteren neuen Verfahren, der Schätzung des Gehirnalters mithilfe der BrainAGE-Methode (AGE: „age group estimation“) und der Anwendung von Verfahren des Maschinenslernens auf strukturelle Bildgebungsdaten zeigte sich ein beschleunigt gealtertes Gehirn bei schizophrenen Patienten, verglichen mit Patienten, die an Depression und bipolaren Erkrankungen litten, und gesunden Probanden. Prädiktive Lokalisationen waren die perisylvische Region, einschließlich des temporalen, okzipitalen, parietalen und präfrontalen Kortex, sowie Thalamus und Cerebellum, während der Hippocampus physiologisch alterte [30]. Diese Methode der Darstellung des „beschleunigt alternden Gehirns“ könnte in Zukunft in Zusammenschau mit klinischen Daten als Verlaufsmarker für die Schizophrenie entwickelt werden.

### Multimodale Bildgebung

Einen weiteren innovativen Ansatz bietet das multimodale „imaging“, bei dem z. B. strukturelle Datensätze (sMRT) mit funktioneller MRT (fMRT, „resting state“), DTI und Magnetresonanztomographie (MRS) kombiniert werden, um die funktionelle und strukturelle Konnektivität sowie der Pathophysiologie zugrunde liegende neuronale Mechanismen zu untersuchen [58]. Bei Patienten mit akustischen, verglichen mit dem Vorliegen von visuellen Halluzinationen, wurde eine verminderte Konnektivität zwischen dem Hippocampus und visuellen Gehirnarealen gefunden. Die funktionelle Dyskonnektivität betraf frontolimbische Regionen, während eine Veränderung der strukturellen Konnektivität Ausdruck plastischer Alterationen als Folge von halluzinatorischem Erleben war [4]. Eine andere Arbeit ergab eine verminderte Konnektivität zwischen dem inferioren frontalen Gyrus und dem Hippocampus, die negativ mit dem Schweregrad der Halluzinationen korrelierte [64]. Die mithilfe der Resting-state-fMRT und struktureller Bildgebung gemessene funktionelle Konnektivität zeigte eine Abnahme zwischen dem ventralen, medialen präfrontalen Kortex als Ausgangspunkt und dem medialen frontalen Kortex, dem mittleren



**Abb. 2** ▲ Post-mortem-Schnitt durch den posterioren Hippocampus eines schizophrenen Patienten (Färbung: Cresyl-Violett und Luxol fast blue, Vergr. 10:1). Pfeil axonale Verbindung, Moosfasern, der granulären Zellen des Gyrus dentatus zur Cornu-ammonis-3-Region (CA3). Subregionen des Hippocampus sind mit Gyrus dentatus, polymorphe Schicht des Gyrus dentatus (CA4), CA3/2, CA1 und Subiculum (SUB) bezeichnet

Temporallappen, Hippocampus, parahippokampalen Gyrus und den Amygdalae. Dabei waren die Abnahme der Konnektivität mit dem dorsolateralen präfrontalen Kortex mit Positivsymptomen und die verminderte funktionelle Konnektivität mit der Amygdala mit emotionaler Regulation korreliert [18]. Ein weiterer Ansatz multimodaler Bildgebung ist die Kombination von MRS mit fMRT. Hier wurden bei schizophrenen Patienten während der Lösung einer Gedächtnisaufgabe eine reduzierte Aktivierung im linken inferioren frontalen Gyrus sowie eine bei gesunden Probanden vorhandene und bei erkrankten Patienten fehlende Korrelation zwischen der Aktivierung und dem hippocampalen N-Acetyl-Aspartat (NAA)-Kreatinin- und Glutamat + Glutamin (Glx)-Kreatinin-Quotienten beschrieben. Dies deutet auf einen veränderten Glutamat- oder mitochondrialen Metabolismus in der Patientengruppe hin [25].

### Zusammenhänge zwischen Struktur, Funktion und Symptomatik

Die verminderte Aktivität in frontotemporalen Netzwerken, insbesondere dem dorsolateralen präfrontalen Kortex und Hippocampus, korreliert mit der Schwere der Wahnsymptomatik [72]. Insbesondere

dere der Hippocampus ist durch die Expression von Glukokortikoidrezeptoren vulnerabel für Stresserfahrungen, und eine höhere Stresssensitivität wurde bei Patienten mit Schizophrenie beschrieben. Dabei zeigte sich in dieser Patientengruppe ein vermindertes Hippocampusvolumen bei erhöhter Stressreaktivität, das in der Gruppe gesunder Kontrollpersonen nicht gefunden werden konnte. Auch Geschwister der Patienten mit ebenfalls verkleinertem Hippocampus zeigten solch eine erhöhte Stressantwort [11]. Bilaterale Abnahmen des Umrisses des Hippocampus waren mit Dauer und Schweregrad der Erkrankung sowie verminderter sozialer Funktion assoziiert [7]. Dabei ist insbesondere der Hippocampus neuroplastisch und kann durch therapeutische Ansätze beeinflusst werden. In einer prospektiven Studie an ersterkrankten schizophrenen Patienten über den Verlauf von 6 Jahren war ein Anstieg des Hippocampusvolumens, der bei 29% der Patienten auftrat, mit einem besseren Verlauf, einer Verbesserung der kognitiven Defizite und schwächerer psychotischer Symptomatik verbunden [35], sodass dies ein neurobiologischer Marker für einen besseren Krankheitsverlauf sein könnte.

Eine MRT-basierte Analyse von hippocampalen Substrukturen ergab die Korrelation von Positivsymptomatik mit Cornu-ammonis(CA)2/3- und CA1-Regionen [33]. Damit übereinstimmend zeigte eine Deformität in der CA1-Subregion speziell einen Zusammenhang mit Positivsymptomatik, insbesondere Wahn und Halluzinationen [80]. Auf zellulärer Ebene war in einer Post-mortem-Studie die stereologisch ermittelte Zahl der Neurone bei schizophrenen Patienten unverändert, während in CA4 die Zahl der myelinbildenden Oligodendrozyten reduziert war [56]. Die Region CA4 stellt die polymorphe Schicht des Gyrus dentatus dar, und dessen granuläre Neurone bilden die sog. Moosfasern als Verbindung zur CA3-Region aus (■ **Abb. 2**). Eine Verminderung der Oligodendrozyten spricht hier für ein Myelinisierungsdefizit mit dem Resultat verminderter Konnektivität.

Nervenarzt 2014 · [jvn]:[afp]–[alp] DOI 10.1007/s00115-014-4115-6  
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

**A. Schmitt · B. Malchow · D. Keeser · P. Falkai · A. Hasan**  
**Neurobiologie der Schizophrenie. Aktuelle Befunde von der Struktur zu den Molekülen**

**Zusammenfassung**

In den letzten Jahren führte die Entwicklung von verbesserten Methoden in Bildgebung, Molekularbiologie und Genetik zu neuen Erkenntnissen der Neurobiologie der Schizophrenie. In dieser Übersichtsarbeit werden die aktuellen Befunde zusammengefasst und ihre Bedeutung für die Erkenntnisse der Pathophysiologie der Erkrankung diskutiert. So können neue Magnetresonanztomographie(MRT)-basierte Methoden kleinere Strukturen wie Subregionen des Hippocampus erfassen und erlauben in multimodalen Ansätzen strukturelle sowie funktionelle Konnektivitätsanalysen. Korrelationen von strukturellen Defiziten mit spektroskopisch ermittelten Daten zu glutamaterger und GABAerger Funktion führen zu neuen Erkenntnissen über die Glutamat Hypothese der Schizophrenie. Dabei wird auch der Zusammenhang von Befunden aus der Bildgebung mit Symptomdimensionen und kognitiven Defiziten deutlicher. Genauere Analysen von Gruppen ver-

ändert exprimierter Gene sind durch genomweite Mikroarray-Untersuchungen möglich und werden mithilfe der Anwendung von „next generation sequencing“ (NGS) und der Entwicklung pluripotenter Stammzellen neue Erkenntnisse erlauben. Anhand genomweiter Assoziationsstudien konnte eine Vielzahl neuer Risikogene mit jeweils kleinem Effekt entdeckt werden. Die Herausforderungen der nächsten Zeit liegen in der Identifizierung ihrer biologischen Funktionen und ihrer Einflüsse auf neuroplastische Vorgänge, Gehirnstruktur und Funktion. Daraus dürften sich innovative, risikobasierte Therapiestrategien entwickeln lassen.

**Schlüsselwörter**

Glutamat · Diffusionstensorbildunggebung · Magnetresonanztomographie · Genexpression · Genetische Polymorphismen

**Neurobiology of schizophrenia. New findings from the structure to the molecules**

**Summary**

During recent years improved methods in neuroimaging, molecular biology and genetics contributed to new insights into the neurobiology of schizophrenia. This review summarizes and discusses current findings and their impact on the pathophysiology of the disease. New magnetic resonance imaging (MRI) based methods allow investigation of small subregions of the hippocampus and structural and functional connectivity analyses using multimodal imaging approaches. Volume deficits are correlated with MRI spectroscopy based data of the glutamatergic and GABAergic systems and confirm the glutamate hypothesis of schizophrenia. Due to detailed clinical investigations, the association between brain imaging, symptom dimensions and cognitive deficits are becoming more evident. Genome-wide microarray

assessments facilitate more detailed analyses of groups of differentially expressed genes and will advance with the application of next generation sequencing (NGS) and the development of inducible pluripotent stem cells. To date a multitude of new risk genes have been detected due to genome-wide association studies, each with a small effect. Future challenges encompass the identification of their neurobiological function and impact on neuroplastic processes, brain structure and function. Based on such information, the development of innovative risk-based therapy strategies is to be expected.

**Keywords**

Glutamate · Diffusion tensor imaging · Magnetic resonance imaging · Gene expression · Genetic polymorphisms

**Diffusionstensorbildunggebung**

Eine Metaanalyse voxelbasierter DTI-Studien zeigte konsistente Verminderungen der FA als Maß verminderter struktureller Konnektivität in der weißen Substanz des Frontal- und Temporallappens bei schizo-

phrenen Patienten, verglichen mit gesunden Kontrollen. Insbesondere die weiße Substanz des Cingulum, der linke inferiore longitudinale Fasciculus, der linke inferiore frontookzipitale Fasciculus und die interhemisphärischen Bahnen, die durch das Corpus callosum ziehen, waren

betroffen ([79]; ■ **Abb. 1**). Die betroffenen Regionen im Corpus callosum lassen sich weiter in Subregionen wie Anteile des Genu aufteilen, die sowohl an der Schizophrenie als auch an der bipolaren affektiven Erkrankung beteiligt sind [36]. Auch im Fornix des Hippocampus wurde eine verminderte Integrität der weißen Substanz gefunden [1]. Bei ersterkrankten Patienten ohne antipsychotische Medikation und mit vermindertem Volumen des temporalen, parietalen und okzipitalen Kortex konnte bereits eine verminderte FA in Cerebellum, Hirnstamm, kortikokortikalen und interhemisphärischen Bahnen sowie der weißen Substanz der Capsula interna nachgewiesen werden. Diese korrelierte mit der Dauer der unbehandelten Episode und dem Schweregrad an Positivsymptomen [19]. Bei chronisch schizophrenen Patienten ohne antipsychotische Medikation konnte eine verminderte FA im linken inferioren frontookzipitalen Fasciculus und linken inferioren longitudinalen Fasciculus nachgewiesen werden. Bei Männern fand sich eine Korrelation mit der kortikalen Dicke des orbitofrontalen und superior-temporalen Kortex [37]. In derselben Patientengruppe korrelierte die verminderte FA des linken inferioren longitudinalen und inferioren frontookzipitalen Fasciculus mit der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit und verbalen sowie visuellen Lernfähigkeiten [38]. Weiterhin war bei schizophrenen Patienten eine verminderte Integrität im inferioren frontookzipitalen Fasciculus mit der Reduktion empathischer Fähigkeiten verbunden [21].

## Molekulare Befunde

Neben der bislang bekannten Abnahme des Metaboliten NAA-Kreatinin weisen neue Studien auf eine Zunahme an exzitatorischem Glutamat (Glx)- und inhibitorischen  $\gamma$ -Aminobuttersäure[ („ $\gamma$ -Amino-butyric acid(GABA)]-Spiegeln im präfrontalen Kortex insbesondere bei unbehandelten Patienten hin [27]. Die Glx-Spiegel waren in der weißen Substanz des Parietallappens und in der grauen Substanz des anterioren Gyrus cinguli bei Patienten mit akuter Episode gegenüber Patienten ohne Exazerbation erhöht [14, 43]. Im Hippocampus waren bei unmedi-

zierten Patienten ebenfalls die Glx-Kreatinin-Spiegel erhöht und korrelierten im Gegensatz zu den Befunden bei Gesunden nicht mit dem Volumen [31]. Diese Befunde stehen in Übereinstimmung mit der Glutamathypothese der Schizophrenie und einer Unterfunktion am glutamatergen N-methyl-D-Aspartat(NMDA)-Rezeptor und dienen als Grundlage neuer Therapiestrategien [23]. Die Befundlage bezüglich einer Korrelation mit Positiv- und Negativsymptomatik oder kognitiven Defiziten ist bislang widersprüchlich [41]. Patienten, die gut auf die antipsychotische Behandlung ansprachen, hatten niedrigere Glx-Kreatinin-Spiegel als Nonresponder [70]. Die Behandlung mit Antipsychotika verminderte dagegen die Glx-Kreatinin-Ratio wieder [61]. Ein myelinspezifischer Untersuchungsansatz, die Magnetisierung-Transfer-Ratio (MTR) kombiniert mit DT-Spektroskopie, die Metaboliten in Axonen untersucht, ergab einen reduzierten Myelingeht und eine abnormale Diffusion von NAA im präfrontalen Kortex schizophrener Patienten als Ausdruck gestörter Konnektivität [13].

Genauere Analysen von Gruppen verändert exprimierter Gene sind im Rahmen genomweiter Mikroarray-Studien in post mortem untersuchten Gehirnregionen möglich. Bislang zeigten sich veränderte Expressionsmuster bei Gengruppen, die für die synaptische Plastizität, die Funktion von Oligodendrozyten und Myelinisierung sowie den Energie- und Mitochondrienmetabolismus verantwortlich sind (Übersicht: [55]). Dies steht im Einklang mit der Hypothese einer verminderten synaptischen Mikrokonnektivität und Störung der myelinabhängigen Makrokonnektivität bei der Schizophrenie [53]. Eine genomweite Mikroarray-Studie des superioren temporalen Gyrus ergab eine verminderte Expression von Genen, die für zytoskeletale Proteine codieren [54], und fokussierte auf eine große Gruppe herabregulierter Immungene, die Funktionen der synaptischen Plastizität vermitteln. Eine neue statistische Analyse über die Altersgruppen zeigte bei schizophrenen Patienten eine heraufregulierte Expression von Transkriptionsfaktoren wie Zinkfingerproteinen (ZNF) sowie eine epigenetisch wirksame Histonmethylierung, Apoptose, Energiemeta-

bolismus und Hypoxie [62]. In einer Studie kortikaler Regionen fanden sich Veränderungen des Oligodendrozyten-, Mikroglia-, mitochondrialen sowie Glutamat- und GABA-assoziierten Metabolismus [50]. Mikroarray-Techniken haben jedoch oftmals den Nachteil der ungenügenden Sensitivität. Daten einer „Next-generation-sequencing“(NGS)-Studie, die auch für kleinere Unterschiede sensitiv ist, zeigten die Hochregulation mehrerer Immungene im dorsolateralen präfrontalen Kortex [20]. Es ist jedoch immer die Frage, inwieweit eine Translation der in Genexpressionsstudien gemessenen Messenger-Ribonukleinsäure („messenger ribonucleic acid“, mRNA) in die entsprechenden Proteine erfolgt. Auf der Ebene der proteomisch gemessenen Proteinexpression zeigten sich in kortikalen und subkortikalen Regionen Proteine des Energiemetabolismus, der Glykolyse, des Kalziummetabolismus, der synaptischen und zytoskeletalen Funktion und Myelinisierung verändert [40]. In Post-mortem-Studien wurden demnach veränderte Gennetzwerke mit jeweils kleinem Effekt gefunden. Als konfundierende Faktoren solcher Studien gelten jedoch die oft geringe Gruppengröße, das Post-mortem-Intervall bis zur Asservierung des Gewebes und eine lebenslange Medikation der Patienten [34]. Die Gewinnung induzierbarer pluripotenter Stammzellen („induced pluripotent stem cells“, iPSC) aus Haut- oder Blutzellen von Patienten ohne Medikation bietet neue Ansätze, um die Neurobiologie der Schizophrenie besser verstehen zu können. Die von iPSC abgeleiteten Zellsysteme können sowohl neurobiologisch untersucht als auch nach genetischen Risikovarianten stratifiziert werden, um neue Therapiestrategien zu testen [8]. Insbesondere für die Untersuchung funktionell relevanter veränderter Genexpression durch „copy number variations“ (CNV) sind Stammzellmodelle vielversprechend, da stochastisch monoallel-exprimierte Gene (StMA), die ursprünglich in neuronalen Stammzellen identifiziert wurden, eine Überrepräsentation bei schizophrenergieassoziierten CNV gezeigt haben [26].



## Neue Risikogene für Gehirnstruktur und Funktion

Zwillingsstudien offenbaren die Bedeutung von Genen und Umweltfaktoren in der Ätiologie der Schizophrenie; das genetische Risiko wird bis zu 80% geschätzt [68]. Genomweite Assoziationsstudien (GWAS) zeigen eine Vielzahl von neuen Einzelnukleotidpolymorphismen („single nucleotide polymorphism“, SNP), die als Risikogene mit jeweils kleinem Effekt von Bedeutung sind [60]. In ihrer neuesten Studie schätzten Ripke et al. [49], dass etwa 8300 unabhängige SNP zu einem Gesamtrisiko von 32% beitragen. Dadurch wird deutlich, dass die hohe Heritabilität der komplexen Erkrankung Schizophrenie nicht allein durch die bislang bekannten Gene erklärt werden kann [39]. Durch ihre hohe Signifikanz stehen jedoch mehrere Gene im Fokus, deren biologische Funktionen z. T. noch unbekannt sind. Es handelt sich um Zinkfingerprotein (ZNF804A), die Haupthistokompatibilitätskomplex(MHC)-Region auf Chromosom 6, die für die Immunantwort bedeutsam ist, den Transkriptionsfaktor 4 (TCF4), das Mikro-RNA-Gen *MIR137*, das die neuronale Entwicklung reguliert, das Gen für den spannungsabhängigen Kalziumkanal *CACNA1C*, das Gen für „inter alpha globulin inhibitor H3“ und H4 (*ITIH3-ITIH4*) sowie Ankyrin3 (*ANK3*; [60]). Bemerkenswert ist, dass *ANK3* und *CACNA1C* auch bei bipolarer Erkrankung relevant sind. In einer neuen Analyse von 5 psychiatrischen Erkrankungen waren die *CACNA1C*- und *CACNB2*-Gene mit Schizophrenie und bipolarer Erkrankung sowie *CACNB2* zusätzlich mit Depression, Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätssyndrom (ADHS) sowie Autismus assoziiert [12]. Zudem wurde eine neue Genvariante auf dem Chromosomenabschnitt 16p11.2 mit Schizophrenie und bipolarer Erkrankung in Zusammenhang gebracht [66]. Solche CNV sind chromosomale Neuaneinandersetzungen großer DNA-Segmente, die gelöscht (Deletion), dupliziert, umgedreht oder verlagert werden können und sehr selten (in weniger als 1 von 1000 Personen) vorkommen, aber große Effekte auf das Krankheitsrisiko besitzen. Eine Deletion im Chromosomenabschnitt 22q11.2 wurde erstmals mit Schizophrenie

assoziiert, verursacht jedoch auch das velokardiofaziale Syndrom („velocardiofacial syndrome“, VCFS), das mit Symptomen einer Schizophrenie einhergeht, und wurde ebenso bei ADHS, Autismus und Depression gefunden [67, 69]. Dagegen wurde eine Duplikation des Chromosomenabschnitts 22q11.2 in einer großen Stichprobe nur bei Gesunden, nicht jedoch bei schizophrenen Patienten nachgewiesen [46]. Neben der Verifikation dieser CNV konnten weitere Loci signifikant mit Schizophrenie, aber auch mit Autismus und mentaler Retardierung in Verbindung gebracht werden [48], u. a. Risikovarianten in den Chromosomenabschnitten 15q13.3 und 1q21.1. Einige schizophrenieassoziierte De-novo-Mutationen spielen interessanterweise für die postsynaptische Dichte („postsynaptic density“, PSD) eine Rolle, die in die Signalübertragung des glutamatergen NMDA-Rezeptors involviert ist [29, 45]. Neben einer Deletion im Chromosomenabschnitt 16q12.1 wurde kürzlich auch eine Deletion im Glutamattransportergen *SLC1A1* als Risikofaktor für Schizophrenie identifiziert [47]. In einer großen Stichprobe einer isländischen Population zeigten Träger einer 15q11.2-Deletion, die ebenfalls als moderates Risiko für die Entwicklung einer Schizophrenie angesehen wird, kognitive Defizite auf einem Niveau zwischen Gesunden und schizophrenen Patienten. Zudem konnte bei ihnen eine Reduktion der grauen Substanz im perigenualen anterioren zingulären Kortex, der linken Insula sowie ein reduzierter Anteil der weißen Substanz des Temporallappens nachgewiesen werden, während Träger der Duplikation reziproke Veränderungen aufwiesen [65]. Die Assoziation genetischer Varianten bei verschiedenen psychiatrischen Krankheiten wirft die Frage auf, ob diese schweren Erkrankungen zumindest teilweise einen gemeinsamen, genetischen pathophysiologischen Hintergrund besitzen.

Die neu definierten Risikogene müssen in den nächsten Jahren auf ihre Bedeutung für Symptomatik, Hirnstruktur und -funktion genauer untersucht werden. Mehrere Polymorphismen des *TCF4*-Gens hatten Einfluss auf die kognitive Leistungsfähigkeit und Struktur, insbesondere das Problemlöseverhalten [3], die verbale Flüssigkeit und erweiter-

te Ventrikel [78]. Ein Risikogen für die MHC-Region ging mit Defiziten im episodischen Gedächtnis und vermindertem Hippocampusvolumen einher [75]. Das verbale Gedächtnis, Arbeitsgedächtnis und die Aufmerksamkeit der Betroffenen waren bei Vorliegen eines Risikogens für *ANK3* schlechter und gingen mit einer dünneren Schicht kortikaler grauer Substanz einher [9]. Als Zeichen einer Ineffektivität der Gehirnfunktion war der Risikogenotyp für *MIR137* assoziiert mit einer Hyperaktivierung des dorsolateralen präfrontalen Kortex während des Lösen einer Arbeitsgedächtnisaufgabe [73]. Die kortikale Dicke wird möglicherweise auch durch eine Risikovariante des *ZNF804A*-Gens beeinflusst [59]; die Datenlage hierzu ist noch inkonsistent [5]. Der Risikopolymorphismus im *CACNA1C*-Gen verursacht sowohl ein verschlechtertes episodisches Gedächtnis und eine verminderte Hippocampusaktivierung als auch Defizite in der präfrontohippokampalen Konnektivität [15, 32, 44].

## Schlussfolgerungen

Zukünftige bildgebende Studien sollten neue Konnektivitätsanalysen im Zusammenhang mit der Wirkung von Risikogenen untersuchen, um die Pathophysiologie der Schizophrenie besser zu verstehen. Es ist zu erwarten, dass durch die Anwendung von NGS neue genetische Marker entdeckt werden, für die bisherige Verfahren nicht sensitiv genug sind [57]. Da die einzelnen Gene nur kleine Effekte verursachen, sollten in großen Stichproben auch multigenetische Ansätze [71] wie z. B. die unabhängige Komponentenanalyse [10] verfolgt werden, um komplexe Modelle der Erkrankung zu untersuchen. Dabei sollten auch Umweltfaktoren erfasst werden, um die Gen-Umwelt-Interaktion besser zu verstehen. In Tiermodellen dieser Risikofaktoren können dann in präklinischen Studien neue risikobasierte, therapeutische Ansätze entwickelt werden.

## Fazit

**Neue MRT-basierte Methoden können Subregionen des Hippocampus erfassen und erlauben in multimodalen Ansätzen strukturelle und funktionelle Konnektivität**

tätsanalysen. Korrelationen von strukturellen Defiziten mit spektroskopisch ermittelten Daten zu glutamaterger und GABAerger Funktion führen zu neuen Erkenntnissen über die Glutathypothese der Schizophrenie. Auch der Zusammenhang von Befunden aus der Bildgebung mit Symptoldimensionen und kognitiven Defiziten wird deutlicher. Genauere Analysen von Gruppen verändert exprimierter Gene sind durch genomweite Mikroarray-Untersuchungen möglich und werden durch die Anwendung von „next generation sequencing“ (NGS) und die Entwicklung pluripotenter Stammzellen neue Erkenntnisse erlauben. Aufgrund genomweiter Assoziationsstudien konnte eine Vielzahl neuer Risikogene mit jeweils kleinem Effekt entdeckt werden. Durch all diese Erkenntnisse sollten die effektivere Behandlung und ggf. sogar die Prävention der Schizophrenie einen großen Schritt näher rücken.

### Korrespondenzadresse



**Prof. Dr. A. Schmitt**  
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Ludwig-Maximilians-Universität  
Nußbaumstr. 7,  
80336 München  
Andrea.Schmitt@  
med.uni-muenchen.de

### Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** Die Erstellung dieses Manuskripts in Form von Erstattung des Aufwands durch die Literaturrecherche und Schreibearbeit wurde durch Fa. Roche Pharma AG im Rahmen des Engagements in der Schizophrenieforschung finanziell unterstützt. Zum Zeitpunkt der Manuskripterstellung wurden von Roche klinische Studien des spezifischen Glycin-Reuptake-Inhibitors Bitopertin, der den NMDA-Rezeptor aktiviert, bei der Schizophrenie durchgeführt. Bei diesen Studien war A. Schmitt im Advisory Board beratend tätig, jedoch nicht in die klinische Durchführung involviert. Des Weiteren erhielt A. Schmitt Vortragshonorare von TAD Pharma und Roche. B. Malchow und D. Keiser geben an, das kein Interessenkonflikt besteht. P. Falkai war Mitglied von Advisory Boards für Janssen-Cilag, BMS, Lundbeck, Pfizer, Lilly und AstraZeneca und erhielt Förderung von AstraZeneca sowie Vortragshonorare von Janssen-Cilag, BMS, Lundbeck, Pfizer, Lilly und AstraZeneca. A. Hasan wurde von Janssen-Cilag, Lundbeck und Pfizer zu wissenschaftlichen Kongressen eingeladen. Er hat Vortragshonorare durch Desitin Pharma erhalten und ist Mitglied im Roche Advisory Board (Neuroscience Academy).

Der Beitrag enthält keine Studien an Menschen oder Tieren.

### Literatur

1. Abdul-Rahman MF, Qiu A, Sim K (2011) Regionally specific white matter disruptions of fornix and cingulum in schizophrenia. *PLoS One* 6:e18652
2. Adriano F, Caltagirone C, Spalletta G (2012) Hippocampal volume reduction in first-episode and chronic schizophrenia: a review and meta-analysis. *Neuroscientist* 18:180–200
3. Albanna A, Choudhry Z, Harvey PO et al (2013) TCF4 gene polymorphism and cognitive performance in patients with first episode psychosis. *Schizophr Res* 152:124–129
4. Amad A, Cachia A, Gorwood P et al (2013) The multimodal connectivity of the hippocampal complex in auditory and visual hallucinations. *Mol Psychiatry* 19:184–191
5. Bergmann O, Haukvik UK, Brown AA et al (2013) ZNF804A and cortical thickness in schizophrenia and bipolar disorder. *Psychiatry Res* 212:154–157
6. Bergouignan L, Chupin M, Czechowska Y et al (2009) Can voxel based morphometry, manual segmentation and automated segmentation equally detect hippocampal volume differences in acute depression? *Neuroimage* 45:29–37
7. Brambilla P, Perlini C, Rajagopalan P et al (2013) Schizophrenia severity, social functioning and hippocampal neuroanatomy: three-dimensional mapping study. *Br J Psychiatry* 202:50–55
8. Brennand KJ, Landek-Salgado MA, Sawa A (2013) Modeling heterogeneous patients with a clinical diagnosis of schizophrenia with induced pluripotent stem cells. *Biol Psychiatry* 75:936–944
9. Cassidy C, Buchy L, Bodnar M et al (2014) Association of a risk allele of ANK3 with cognitive performance and cortical thickness in patients with first-episode psychosis. *J Psychiatry Neurosci* 39:31–39
10. Chen J, Calhoun VD, Pearlson GD et al (2013) Guided exploration of genomic risk for gray matter abnormalities in schizophrenia using parallel independent component analysis with reference. *Neuroimage* 83:384–396
11. Collip D, Habets P, Marcelis M et al (2013) Hippocampal volume as marker of daily life stress sensitivity in psychosis. *Psychol Med* 43:1377–1387
12. Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium, Lee SH, Ripke S et al (2013) Genetic relationship between five psychiatric disorders estimated from genome-wide SNPs. *Nat Genet* 45:984–994
13. Du F, Cooper AJ, Thida T et al (2013) Myelin and axon abnormalities in schizophrenia measured with magnetic resonance imaging techniques. *Biol Psychiatry* 74:451–457
14. Egerton A, Brugger S, Raffin M et al (2012) Anterior cingulate glutamate levels related to clinical status following treatment in first-episode schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 37:2515–2521
15. Erk S, Meyer-Lindenberg A, Schnell K et al (2010) Brain function in carriers of a genome-wide supported bipolar disorder variant. *Arch Gen Psychiatry* 67:803–811
16. Falkai P, Maier W (2006) Advances in neurobiological understanding of schizophrenia. Perspectives for new therapeutic concepts. *Nervenarzt* 77(Suppl 2):65–74
17. Falkai P, Schmitt A, Cannon TD (2011) Pathophysiology of schizophrenia. In: Gaebel W (Hrsg) *Schizophrenia: current science and clinical practice*. Wiley-Blackwell, Chichester, S 31–65
18. Fan FM, Tan SP, Yang FD et al (2013) Ventral medial prefrontal functional connectivity and emotion regulation in chronic schizophrenia: a pilot study. *Neurosci Bull* 29:59–74
19. Filippi M, Canu E, Gasparotti R et al (2013) Patterns of brain structural changes in first-contact, antipsychotic drug-naïve patients with schizophrenia. *AJNR Am J Neuroradiol* 35:30–37
20. Fillman SG, Cloonan N, Catts VS et al (2013) Increased inflammatory markers identified in the dorsolateral prefrontal cortex of individuals with schizophrenia. *Mol Psychiatry* 18:206–214
21. Fujino J, Takahashi H, Miyata J et al (2014) Impaired empathic abilities and reduced white matter integrity in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 48:117–123
22. Green MF (1996) What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *Am J Psychiatry* 153:321–330
23. Hashimoto K, Malchow B, Falkai P et al (2013) Glutamate modulators as potential therapeutic drugs in schizophrenia and affective disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 263:367–377
24. Hu M, Li J, Eyley L et al (2013) Decreased left middle temporal gyrus volume in antipsychotic drug-naïve, first-episode schizophrenia patients and their healthy unaffected siblings. *Schizophr Res* 144:37–42
25. Hutcheson NL, Reid MA, White DM et al (2012) Multimodal analysis of the hippocampus in schizophrenia using proton magnetic resonance spectroscopy and functional magnetic resonance imaging. *Schizophr Res* 140:136–142
26. Jeffries AR, Collier DA, Vassos E et al (2013) Random or stochastic monoallelic expressed genes are enriched for neurodevelopmental disorder candidate genes. *PLoS One* 8:e85093
27. Kegeles LS, Mao X, Stanford AD et al (2012) Elevated prefrontal cortex gamma-aminobutyric acid and glutamate-glutamine levels in schizophrenia measured in vivo with proton magnetic resonance spectroscopy. *Arch Gen Psychiatry* 69:449–459
28. Kirov I, Hardy CJ, Matsuda K et al (2013) In vivo 7 Tesla imaging of the dentate granule cell layer in schizophrenia. *Schizophr Res* 147:362–367
29. Kirov G, Pocklington AJ, Holmans P et al (2012) De novo CNV analysis implicates specific abnormalities of postsynaptic signalling complexes in the pathogenesis of schizophrenia. *Mol Psychiatry* 17:142–153
30. Koutsouleris N, Davatzikos C, Borgwardt S et al (2013) Accelerated brain aging in schizophrenia and beyond: a neuroanatomical marker of psychiatric disorders. *Schizophr Bull*. DOI 10.1093/schbul/sbt142
31. Krugljac NV, White DM, Reid MA et al (2013) Increased hippocampal glutamate and volumetric deficits in unmedicated patients with schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 70:1294–1302
32. Krug A, Witt SH, Backes H et al (2013) A genome-wide supported variant in CACNA1C influences hippocampal activation during episodic memory encoding and retrieval. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 264:103–110
33. Kuhn S, Musso F, Mobascher A et al (2012) Hippocampal subfields predict positive symptoms in schizophrenia: first evidence from brain morphology. *Transl Psychiatry* 2:e127
34. Kumarasinghe N, Tooney PA, Schall U (2012) Finding the needle in the haystack: a review of microarray gene expression research into schizophrenia. *Aust N Z J Psychiatry* 46:598–610
35. Lappin JM, Morgan C, Chalavi S et al (2013) Bilateral hippocampal increase following first-episode psychosis is associated with good clinical, functional and cognitive outcomes. *Psychol Med* 18:1–13

36. Li J, Kale Edmiston E, Chen K et al (2013) A comparative diffusion tensor imaging study of corpus callosum subregion integrity in bipolar disorder and schizophrenia. *Psychiatry Res* 221:58–62
37. Liu X, Lai Y, Wang X et al (2014) A combined DTI and structural MRI study in medicated-naïve chronic schizophrenia. *Magn Reson Imaging* 32:1–8
38. Liu X, Lai Y, Wang X et al (2013) Reduced white matter integrity and cognitive deficit in never-medicated chronic schizophrenia: a diffusion tensor study using TBSS. *Behav Brain Res* 252:157–163
39. Manolio TA, Collins FS, Cox NJ et al (2009) Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature* 461:747–753
40. Martins-De-Souza D (2011) Proteomics as a tool for understanding schizophrenia. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 9:95–101
41. Merritt K, McGuire P, Egerton A (2013) Relationship between glutamate dysfunction and symptoms and cognitive function in psychosis. *Front Psychiatry* 4:151
42. Millier A, Schmidt U, Angermeyer MC et al (2014) Humanistic burden in schizophrenia: a literature review. *J Psychiatr Res* 54C:85–93
43. Ota M, Ishikawa M, Sato N et al (2012) Glutamatergic changes in the cerebral white matter associated with schizophrenic exacerbation. *Acta Psychiatr Scand* 126:72–78
44. Paulus FM, Bedenbender J, Krach S et al (2013) Association of rs1006737 in CACNA1C with alterations in prefrontal activation and fronto-hippocampal connectivity. *Hum Brain Mapp* 35:1190–1200
45. Purcell SM, Moran JL, Fromer M et al (2014) A polygenic burden of rare disruptive mutations in schizophrenia. *Nature* 506:185–190
46. Rees E, Kirov G, Sanders A et al (2014) Evidence that duplications of 22q11.2 protect against schizophrenia. *Mol Psychiatry* 19:37–40
47. Rees E, Walters JT, Chambert KD et al (2014) CNV analysis in a large schizophrenia sample implicates deletions at 16p12.1 and SLC1A1 and duplications at 1p36.33 and CGNL1. *Hum Mol Genet* 23:1669–1676
48. Rees E, Walters JT, Georgieva L et al (2014) Analysis of copy number variations at 15 schizophrenia-associated loci. *Br J Psychiatry* 204:108–114
49. Ripke S, O'Dushlaine C, Chambert K et al (2013) Genome-wide association analysis identifies 13 new risk loci for schizophrenia. *Nat Genet* 45:1150–1159
50. Roussos P, Katsel P, Davis KL et al (2012) A system-level transcriptomic analysis of schizophrenia using postmortem brain tissue samples. *Arch Gen Psychiatry* 69:1205–1213
51. Savla GN, Vella L, Armstrong CC et al (2013) Deficits in domains of social cognition in schizophrenia: a meta-analysis of the empirical evidence. *Schizophr Bull* 39:979–992
52. Schaefer J, Giangrande E, Weinberger DR et al (2013) The global cognitive impairment in schizophrenia: consistent over decades and around the world. *Schizophr Res* 150:42–50
53. Schmitt A, Hasan A, Gruber O et al (2011) Schizophrenia as a disorder of disconnectivity. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 261(Suppl 2):150–154
54. Schmitt A, Leonardi-Essmann F, Durrenberger PF et al (2012) Structural synaptic elements are differentially regulated in superior temporal cortex of schizophrenia patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 262:565–577
55. Schmitt A, Reich-Erkelenz D, Gebicke-Härter P et al (2013) Estudos transcriptômicos no contexto da conectividade perturbada em esquizofrenia. *Rev Psiquiatria Clin* 40:10–15
56. Schmitt A, Steyskal C, Bernstein HG et al (2009) Stereologic investigation of the posterior part of the hippocampus in schizophrenia. *Acta Neuropathol* 117:395–407
57. Schreiber M, Dorschner M, Tsuang D (2013) Next-generation sequencing in schizophrenia and other neuropsychiatric disorders. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 162B:671–678
58. Schultze CC, Fusar-Poli P, Wagner G et al (2012) Multimodal functional and structural imaging investigations in psychosis research. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 262(Suppl 2):97–106
59. Schultze CC, Nenadić I, Riley B et al (2013) ZNF804A and cortical structure in schizophrenia: in vivo and postmortem studies. *Schizophr Bull* 40:532–541
60. Schwab SG, Wildenauer DB (2013) Genetics of psychiatric disorders in the GWAS era: an update on schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 263(Suppl 2):147–154
61. Schwerk A, Alves FD, Pouwels PJ et al (2014) Metabolic alterations associated with schizophrenia: a critical evaluation of proton magnetic resonance spectroscopy studies. *J Neurochem* 128:1–87
62. Sellmann C, Pildain LV, Schmitt A et al (2013) Gene expression in superior temporal cortex of schizophrenia patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 264:297–309
63. Shepherd AM, Laurens KR, Matheson SL et al (2012) Systematic meta-review and quality assessment of the structural brain alterations in schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev* 36:1342–1356
64. Sommer IE, Clos M, Meijering AL et al (2012) Resting state functional connectivity in patients with chronic hallucinations. *PLoS One* 7:e43516
65. Stefansson H, Meyer-Lindenberg A, Steinberg S et al (2014) CNVs conferring risk of autism or schizophrenia affect cognition in controls. *Nature* 505:361–366
66. Steinberg S, De Jong S, Mattheisen M et al (2014) Common variant at 16p11.2 conferring risk of psychosis. *Mol Psychiatry* 19:108–114
67. Sullivan PF, Daly MJ, O'Donovan M (2012) Genetic architectures of psychiatric disorders: the emerging picture and its implications. *Nat Rev Genet* 13:537–551
68. Sullivan PF, Kendler KS, Neale MC (2003) Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies. *Arch Gen Psychiatry* 60:1187–1192
69. Szatkiewicz JP, O'Dushlaine C, Chen G et al (2014) Copy number variation in schizophrenia in Sweden. *Mol Psychiatry*. DOI 10.1038/mp.2014.40
70. Szulc A, Konarzewska B, Galinska-Skok B et al (2013) Proton magnetic resonance spectroscopy measures related to short-term symptomatic outcome in chronic schizophrenia. *Neurosci Lett* 547:37–41
71. Terwisscha Van Scheltinga AF, Bakker SC, Van Haren NE et al (2013) Genetic schizophrenia risk variants jointly modulate total brain and white matter volume. *Biol Psychiatry* 73:525–531
72. Thoresen C, Endestad T, Sigvartsen NP et al (2014) Frontotemporal hypoactivity during a reality monitoring paradigm is associated with delusions in patients with schizophrenia spectrum disorders. *Cogn Neuropsychiatry* 19:97–115
73. Van Erp TG, Guella I, Vawter MP et al (2013) Schizophrenia miR-137 locus risk genotype is associated with dorsolateral prefrontal cortex hyperactivation. *Biol Psychiatry* 75:398–405
74. Walter A, Studerus E, Smieskova R et al (2012) Hippocampal volume in subjects at high risk of psychosis: a longitudinal MRI study. *Schizophr Res* 142:217–222
75. Walters JT, Rutjes D, Franke B et al (2013) The role of the major histocompatibility complex region in cognition and brain structure: a schizophrenia GWAS follow-up. *Am J Psychiatry* 170:877–885
76. Wenger E, Martensson J, Noack H et al (2014) Comparing manual and automatic segmentation of hippocampal volumes: reliability and validity issues in younger and older brains. *Hum Brain Mapp*. DOI 10.1002/hbm.22473
77. Whiteford HA, Degenhardt L, Rehm J et al (2013) Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 382:1575–1586
78. Wirgenes KV, Sonderby IE, Haukvik UK et al (2012) TCF4 sequence variants and mRNA levels are associated with neurodevelopmental characteristics in psychotic disorders. *Transl Psychiatry* 2:e112
79. Yao L, Lui S, Liao Y et al (2013) White matter deficits in first episode schizophrenia: an activation likelihood estimation meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 45:100–106
80. Zierhut KC, Grassmann R, Kaufmann J et al (2013) Hippocampal CA1 deformity is related to symptom severity and antipsychotic dosage in schizophrenia. *Brain* 136:804–814