

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Serumkonzentrationen von Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) bei
unbehandelten schizophrenen Patienten und im Verlauf der antipsychotischen
Behandlung

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Ah Hyun Lee

aus Buyeo/Süd-Korea

Datum der Promotion:

07.12.2018

Inhaltsverzeichnis

1. Abstract	
1.1.Englisch.....	3
1.2.Deutsch.....	4
2. Einleitung	
2.1.BDNF.....	5
2.1.1.Genetik.....	6
2.1.2.Pathophysiologie.....	7
2.1.3.Einfluss auf die Transmittersysteme.....	9
2.2.Schizophrenie	
2.2.1.Klinik.....	11
2.2.2.Diagnostik.....	11
2.2.3.Therapie.....	13
2.3.BDNF und Schizophrenie.....	13
3. Methodik	
3.1.Patienten.....	17
3.2.Messung der BDNF-Konzentration.....	17
3.3.Statistische Auswertung.....	21
4. Ergebnisse.....	18
5. Diskussion	
5.1.BDNF-Konzentration bei Patienten mit Schizophrenie	23
5.2.BDNF-Anstieg im Therapieverlauf.....	25

5.3 BDNF und PANSS.....	27
5.4.Limitationen.....	28
5.5.Ausblick.....	29
6. Literaturverzeichnis.....	31
7. Danksagung.....	37
8. Eidesstattliche Versicherung.....	38
9. Lebenslauf.....	39

1. Zusammenfassung

1.1 Abstract

Introduction: Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is not only involved in the development, differentiation, and survival of dopaminergic neurons; it also regulates fast neurotransmission and neuronal activity.

Methods: In this study, 22 patients with acute schizophrenia and 22 age-matched healthy volunteers were recruited, and BDNF serum concentrations were measured in unmedicated patients and after 2 weeks and 4 weeks of medication.

Results: Brain-derived neurotrophic factor serum levels of unmedicated schizophrenic patients ($n = 22$; 4.38 ± 2.1 ng/mL) were significantly decreased compared to the age-matched healthy volunteers ($n = 44$, $df = 42$, $P = 0.029$). In a mixed-model repeated-measures analysis of variance, a significant BDNF increase has been found during treatment ($\chi^2 = 2.91$; $df = 1$; $p < 0.0001$). The percental change of BDNF (increase, $173\% \pm 110$) correlated negatively with the percental change of PANSS score (decrease, $75\% \pm 22$; $n = 18$; $r = 0.554$; $P = 0.032$).

Conclusions: Our study replicates studies showing that unmedicated patients with schizophrenia have decreased serum BDNF levels compared with healthy controls. Brain-derived neurotrophic factor increase during treatment seems to parallel positive and negative symptom improvement.

Key Words: brain-derived neurotrophic factor, BDNF, schizophrenia, PANSS, acute psychiatry, olanzapine, quetiapine, risperidone, amisulpride, haloperidol

(J Clin Psychopharmacol 2011;31: 334-336)

1.2 Zusammenfassung

Einleitung: Der BDNF (*Brain derived neurotrophic factor*) ist nicht nur an der Entwicklung, Differenzierung und dem Überleben von dopaminergen Neuronen beteiligt, sondern reguliert auch die schnelle Neurotransmission und die neuronale Aktivität.

Methodik: In dieser Studie wurden 22 akut schizophrene Patienten und 22 altersentsprechende gesunde Freiwillige rekrutiert und die BDNF-Serumkonzentrationen im unbehandelten Krankheitszustand und jeweils zwei und vier Wochen nach medikamentöser Behandlung gemessen.

Ergebnisse: Die BDNF-Serumkonzentrationen bei den unbehandelten schizophrenen Patienten (n=22; $4,38 \pm 2,1$ ng/ml) waren im Vergleich zu den altersentsprechenden gesunden Freiwilligen (n=44, df=42, p=0,029) signifikant erniedrigt. Im Therapieverlauf zeigten wiederholte Messungen in der *mixed-model* Varianzanalyse einen signifikanten BDNF-Anstieg ($\chi^2 = 2,91$; df = 1; p < 0,0001). Die prozentuale Änderung von BDNF (Anstieg $173\% \pm 110$) korrelierte negativ mit der prozentualen Änderung des PANSS-Scores (Abfall $75\% \pm 22$; n= 18; r = 0,554; p = 0,032).

Schlussfolgerung: Unsere Studie repliziert die Ergebnisse früherer Studien. Wir konnten zeigen, dass medikamentös unbehandelte schizophrene Patienten eine niedrigere BDNF-Serumkonzentration aufweisen als gesunde Kontrollen. Der Anstieg der BDNF-Serumkonzentration während der medikamentösen Behandlung scheint parallel mit der Verbesserung der Positiv- und Negativsymptomatik einherzugehen.

Key Words: brain-derived neurotrophic factor, BDNF, schizophrenia, PANSS, acute psychiatry, olanzapine, quetiapine, risperidone, amisulpride, haloperidol
(*J Clin Psychopharmacol* 2011;31: 334-336)

2. Einleitung

Diese Arbeit beschäftigt sich mit der Frage, welche Zusammenhänge zwischen verschiedenen Konzentrationen des neurotrophen Botenstoffes BDNF und der Schizophrenie bestehen. Dabei wird die Schizophrenie als eine Erkrankung mit einer gestörten Neurogenese verstanden. Bezugnehmend auf die intrinsische Aktivität des BDNF abhängig vom zeitlichen Verlauf der Erkrankung wird die Konzentrationsänderung des BDNF während des Therapieverlaufs diskutiert.

2.1. BDNF

BDNF (*brain derived neurotrophic factor*) gehört mit dem NGF (*nerve growth factor*) und dem NT-3,4 und 5 (Neurotrophin 3,4,5) zu den Neurotrophinen und reguliert sowohl das Wachstum und die Differenzierung als auch die Apoptose von Nervenzellen in der Embryogenese und im Erwachsenenalter. Er wurde 1982 von der Arbeitsgruppe von Thoenen et al. in Martinsried aus dem Schweinegehirn extrahiert [1, 2]. Er gehört zu der Familie der Neurotrophine, die erstmalig 1951 von den Nobelpreisträgern Levi-Montalcini und Hamburger in Hühnerembryonen gefunden wurden [3]. Seither wurde BDNF neurophysiologisch im Zusammenhang mit psychiatrischen, neurodegenerativen und immunologischen Erkrankungen intensiv erforscht [4].

BDNF wird hauptsächlich im ZNS aber auch in peripheren Zellen gebildet wie in Thrombozyten, Lymphozyten, Monozyten, Muskelzellen und Fibroblasten.

Die höchste Konzentration von BDNF findet sich im Präfrontalkortex und Hippocampus. Von der Kindheit zum jungen Erwachsenenalter steigt parallel mit der strukturellen und funktionellen Entwicklung des frontalen Kortex beim Gesunden die BDNF-mRNA-Konzentration in dieser Hirnregion an.

Sowohl im heranwachsenden als auch im adulten Gehirn fördert BDNF die Differenzierung von Synapsen in den Hirnarealen, die bei Lernprozessen und der Gedächtnisbildung beteiligt sind. Die enzymatische Spaltung von pro-BDNF in BDNF bewirkt im Hippocampus eine Langzeitpotenzierung (LTP) in den Neuronen, die für das Langzeitgedächtnis eine wichtige Rolle spielt [5].

Stressoren in der frühen Hirnentwicklung, wie maternale Deprivation, scheinen zu veränderter BDNF-Synthese und darüber hinaus zu bleibenden hirmorphologischen Veränderungen wie Hippocampusatrophie zu führen [6, 7]

Pro-BDNF bindet bevorzugt an den p75 NTR-Rezeptor (aus der Familie der Tumor-Nekrose-Rezeptoren) und initiiert die Apoptose [8]. Physiologisch wirkt dieser Mechanismus der Ausbildung einer exzessiven Anzahl von reifen Nervenzellen entgegen. Durch die Elimination von geschädigten Zellen und abnormalen Verbindungen wird die synaptische Plastizität effizient und gestärkt [9].

Schon 1998 wurde nachgewiesen, dass BDNF die Blut-Hirn-Schranke passieren kann [10]. In Rattengehirnen konnte eine positive Korrelation zwischen der BDNF-Konzentration im Serum und im Liquor nachgewiesen werden [11].

2.1.1 Genetik

Das humane BDNF-Gen liegt auf Chromosom 11, erstreckt sich auf 70 kb und besteht aus 11 Exons [12]. Da es mehrere Promotorregionen gibt, scheint die BDNF-Transkription gewebespezifisch zu sein und bringt verschiedene Isoformen hervor.

Die Deletion des aktivitätsabhängigen BDNF-Exon IV ist sowohl mit veränderter Verschaltung des Hippocampus mit dem Präfrontalkortex als auch mit Defiziten der GABAergen Interneurone im Präfrontalkortex assoziiert [13, 14], was sich auf das kognitive Verhalten auswirkt [13].

Bei Patienten mit Schizophrenie wurde eine reduzierte BDNF-Transkription der Exons II und IX im dorsolateralen Präfrontalkortex gefunden [15]. Reduzierte Expression von spezifischen Exons (I, IIc und VI) wurde im Hippocampus sowohl von schizophrenen als auch von Patienten mit bipolar-affektiver Störung gefunden [16].

Ein Nucleotidpolymorphismus im BDNF-Gen führt am Codon 66 zu einer Substitution von Valin durch Methionin (Val66Met). Dieser Polymorphismus führt zu einem veränderten intrazellulären Transport des pro-BDNF und damit auch veränderten Sekretion des reifen BDNF. In Tierversuchen führt das Met-Allel zu einer verminderten BDN-Sekretion und damit zur gestörten Bildung von LTP im Hippocampus. Beim Menschen wurde das Met-Allel mit vermindertem episodischem Gedächtnis und gestörter Hippocampusaktivität im fMRT assoziiert. Dieser Polymorphismus wurde in der Vergangenheit in vielen Studien als Risikogen für Schizophrenie und andere psychiatrische Erkrankungen diskutiert [17]. Zum Einfluss des

Val66Met-Polymorphismus auf die BDNF-Sekretion gibt es verschiedene Untersuchungsergebnisse, was nicht verwundert, da ein genetischer Polymorphismus primär ethnisch verteilt ist. Egan et al. stellten die Hypothese auf, dass das Met-Allel zu einer verminderten aktivitätsabhängigen BDNF-Sekretion führt, während die konstitutive BDNF-Sekretion unverändert bleibt [18].

In einer Untersuchung über die N-Acetylaspartat-Konzentration im Anterioren Cingulum dagegen konnte bei Gesunden ein Zusammenhang zwischen dem Met-Allel und einer erhöhten BDNF-Konzentration im Serum gefunden werden [19, 20].

In den jüngsten Metaanalysen konnten weder Assoziationen zwischen dem Val66Met-Polymorphismus und der Schizophrenie [21, 22] noch dem Hippocampusvolumen [22] gefunden werden.

2.1.2 Pathophysiologie

BDNF ist ein basisches dimerisches Polypeptid, das auf dem Chromosom 11p13 lokalisiert ist. Das Vorläuferprotein pro-BDNF wird präsynaptisch gebildet und sowohl konstitutiv als auch aktivitätsabhängig in den synaptischen Spalt ausgeschüttet. Dort wird es enzymatisch zum reifen BDNF gespalten. BDNF bindet an den hochaffinen TrkB-Rezeptor und kann intrazellulär über die Phosphorylierung eines Rezeptormoleküls des TrkB drei Signalkaskaden in Gang setzen: 1. den Ras-MAPK *pathway*, 2. den PI3K-Akt *pathway*, 3. dem Phospholipase C γ 1(PLC γ 1)-Ca²⁺ *pathway* [23]. MAPK fördert über MAPK/ERK (MEK) und *extracellular- signal-related- kinase* (ERK) die neuronale Differenzierung und das neuronale Wachstum. PI3K fördert das Überleben und das Wachstum der Neurone sowie das axonale Wachstum und *pathfinding*. PLC γ 1 stimuliert IP3 und Diacylglycerol (DAG), was zur Ca²⁺-Mobilisierung führt.

Die modulatorische Funktion des BDNF auf die Neurotransmittersysteme basiert auf der Regulierung seiner Synthese, die von der neuronalen Aktivität abhängig ist. Glutamat und ACh führen über den Calcium-Influx via Calmodulin zur Up-Regulierung, GABA über die Hyperpolarisation zur Down-Regulierung [24].

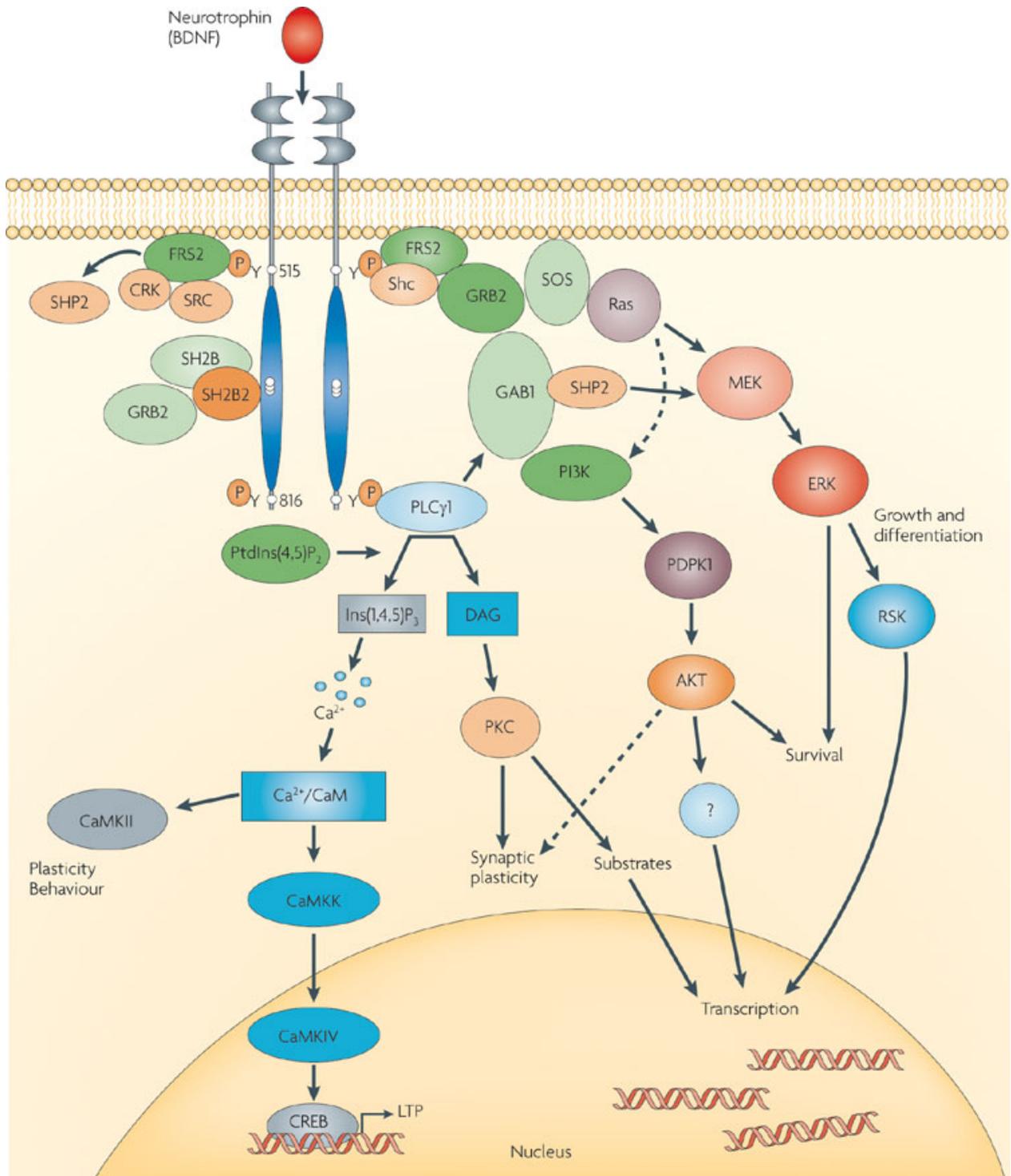


Abbildung 1 L. Minichiello, „TrkB signalling pathways in LTP and learning“, *Nat. Rev. Neurosci.*, Bd. 10, Nr. 12, S. 850–860, Dez. 2009.

Einfluss auf die LTP und LTD:

Die LTP ist eine Form der neuronalen Plastizität, die die synaptische Festigkeit darstellt und als Äquivalent für Lernprozesse und Gedächtnisbildung gesehen wird. Sie wird in drei Phasen unterteilt:

1. *short term potentiation*, 2. *early* LTP (E-LTP) und 3. *late* LTP (L-LTP).

Im Hippocampus spielt die BDNF-TrkB-Signalkaskade eine wichtige Rolle bei der E-LTP und bei der L-LTP. Auch in der Amygdala und im Ncl. Accumbens moduliert BDNF die synaptische Plastizität.

Eine andere Form der exzitatorischen synaptischen Plastizität ist die *Long-term-depression* (LTD). Die Aktivierung des p75^{NTR} durch pro-BDNF fördert die NMDA-abhängige LTD im Hippocampus [25].

2.1.3 Wirkung auf die Transmittersysteme

Die Signalinduktion über den TrkB-Rezeptor beeinflusst sowohl die exzitatorische als auch die inhibitorische synaptische Transmission. BDNF hat sowohl eine Kurzzeit- als auch eine Langzeitwirkung. BDNF wird nur in exzitatorischen Neuronen synthetisiert.. In hippocampalen Kulturen führte BDNF zur Bildung von Synapsen, erhöhten präsynaptischen Glutamatfreisetzung, Erhöhung der NMDA-Rezeptordichte [26] und zur Steigerung sowohl der Amplitude als auch der Frequenz der Nervenerregung [27].

Regulation des GABAergen Systems

Über inhibitorische Interneurone, die TrkB-Rezeptoren exprimieren, bewirkt das in den exzitatorischen Neuronen produzierte BDNF aktivitätsabhängig langanhaltende Wirkungen wie Dendritenwachstum, axonale Arborisation und axonales Wachstum von GABAergen Neuronen [28]. BDNF führt hier zur vermehrten Expression von GABA_A-Rezeptor-Untereinheiten, Glutamatdecarboxylase und zur K⁺-abhängigen GABA-Freisetzung. Außerdem erhöht es die Sekretion der präsynaptischen Proteine Synatobrevin und Synaptophysin, die als Bestandteil der synaptischen Vesikelmembran für die Transmitteraufnahme notwendig sind [29].

Regulation des Glutamatergen Systems

TrkB-Rezeptoren wurden in den Axonen, Nervenendigungen und Dendriten von exzitatorischen glutamergen Pyramidalzellen und Granulozyten im Hippocampus und in den Dendritenzellen im Kortex gefunden. BDNF unterstützt die präsynaptische Freisetzung von Glutamat. Postsynaptisch führt die Signaltransduktion des TrkB über die Phosphorylierung der NMDA-Rezeptor-Untereinheit NR2B zu einer Zunahme des Ca^{2+} -Einfuhr in die Zelle [30].

BDNF scheint auch die Expression und intrazellulären Transport des AMPA-Rezeptors zu modulieren [26].

Regulation des dopaminergen Systems

Im dopaminergen System wird BDNF von Dopamin-Zellen gebildet. BDNF unterstützt das Überleben von dopaminergen Zellen in Kulturen [31]. Sokoloff et al. zeigten, dass BDNF auch für die Expression von Dopamin 3 (D3)-Rezeptoren während der Entwicklung und für den Erhalt der D3-Rezeptoren im adulten Zustand verantwortlich ist [32]. Es moduliert das dopaminerge System, indem es die Expression von D1- und D3-Rezeptoren in Astrozyten des Striatums als auch den Dopaminhaushalt im limbischen System reguliert [33].

Die Aktivierung des Zusammenwirkens von BDNF und dem Dopaminhaushalt scheint ebenfalls über die Mobilisierung vom intrazellulären Calcium beeinflusst zu sein [34]

2.2 Schizophrenie

Die Schizophrenie ist eine schwere psychische Erkrankung, die in ihrem Krankheitsverlauf grundlegende Denkprozesse des Gehirns beeinträchtigt. Sie führt durch Störung der Wahrnehmung, der Kognition und der Affekte schließlich zu Verhaltensänderungen und Risikofaktoren, die die Mortalität erhöhen.

Auf der Grundlage einer genetischen Disposition, die signifikant zu einer Vulnerabilität für die Schizophrenie prädisponiert, wird die Manifestation der psychotischen Symptome durch multiple Umweltfaktoren (Substanzen, *life-events*, langfristige Belastung) getriggert.

Die meisten der bekannten Risikofaktoren (genetische Disposition, sozioökonomischer Status, perinatale Komplikationen) bestehen schon Jahre vor dem Ausbruch der ersten manifesten psychotischen Episode. Daher scheint die Anfälligkeit, eine Schizophrenie zu entwickeln, von frühen strukturellen Hirnveränderungen bestimmt zu sein.

Da BDNF bei der Hirnentwicklung eine zentrale Rolle spielt, ist daraus ableitbar, dass eine verminderte BDNF-Expression in dieser frühen Phase zu dysfunktionalen hirnmorphologischen Veränderungen führt, die später für eine Schizophrenie disponieren.

Die Schizophrenie ist ein weltweites Phänomen mit einer Lebenszeitprävalenz von 1%.

Die WHO berichtete 2016 von ca. 21 Millionen Menschen, die an Schizophrenie erkrankt sind [35]. Das Mortalitätsrisiko ist gegenüber der Normalbevölkerung um 2,5-Fache erhöht [36].

2.2.1 Klinik:

Nach einem Prodromalstadium mit leichtgradig ausgeprägten Symptomen (sozialer Rückzug, Gedankeninterferenz, Wahnstimmung) zeigen sich zum Zeitpunkt der Erstmanifestation verschiedene, ausgereifte Störungen aus den Bereichen des Denkens und der Affektivität in voller Blüte: Denkzerfahrenheit, Wahn, Stimmenhören und Ich-Störungen gehören zu den klassischen Erscheinungen der schizophrenen Erkrankung, die den Patienten daran hindern, ihr gewohntes Leben fortzuführen und den alltäglichen Anforderungen zu genügen. Dabei ist ihre Wahrnehmung der Realität derart verzerrt, dass die gegenseitige Verständigung zwischen dem Patienten und seiner Umwelt aufgehoben ist. Dem Umfeld macht sich die Erkrankung erst durch Wesens- und Verhaltensauffälligkeiten des Patienten bemerkbar. Nicht selten wird die Krankheitsentwicklung begleitet von Drogenkonsum und nonkonformen Verhaltensstörungen, die ihre Ursache in der Krankheitsdynamik suchen. Bei schweren Verläufen können die Funktionsdefizite zu sozialen Einbußen wie Arbeitsplatzverlust, Verlust des Wohnraums, sozialer Isolation und Delinquenz führen.

Der Verlauf der schizophrenen Erkrankungen ist individuell unterschiedlich. Die psychotischen Symptome können vollständig remittieren, episodisch mit akuten Phasen, chronisch mit oder ohne Residualsymptomatik oder progredient mit therapieresistenten Symptomen verlaufen. Die Frage, von welchen biologischen Faktoren der Behandlungserfolg abhängt oder begleitet wird, ist ungeklärt und wichtig für den Prozess, die unterschiedlichen Verläufe zumindest mit messbaren Parametern wie dem BDNF voneinander zu differenzieren.

Die Prognose wird von der Response zur Neuroleptie, dem prämorbidem Funktionsniveau und der Behandlungsadhärenz entscheidend mit beeinflusst. Bei den Fragestellungen in dieser Arbeit geht es u.a. darum, ob BDNF ein möglicher Marker für die Response auf die antipsychotische Behandlung sein könnte.

2.2.2 Diagnostik:

Nach Ausschluss einer organischen Ursache der Symptome wird bei Vorliegen der Leitsymptome nach den ICD10-Kriterien die Diagnose gestellt, wenn mindestens eines der Symptome der Gruppe 1 oder mindestens zwei Symptome der Gruppe 2 über einen Zeitraum von 4 Wochen vorhanden sind und keine andere affektive Störung vorliegt.

Gruppe 1:

- a. Gedankenlautwerden, Gedankeneingebung, Gedankenentzug, Gedankenausbreitung;
- b. Kontrollwahn, Beeinflussungswahn, Gefühl des Gemachten, Wahnwahrnehmungen;
- c. Kommentierende oder dialogische Stimmen;
- d. Anhaltender kulturell unangemessener, bizarrer und völlig unrealistischer Wahn

Gruppe 2:

- a. Anhaltende Halluzination, Wahngedanken, überwertige Ideen;
- b. Neologismen, Gedankenabreißen,-einschiebungen, Zerfahrenheit, Danebenreden;
- c. Katatone Symptome, Negativismus, Mutismus, Stupor;
- d. „negative“ Symptome wie Apathie, Sprachverarmung, verflachte oder inadäquate Affekte

Die Symptome werden im psychischen Befund bspw. nach dem in der Klinik am gebräuchlichsten AMDP-System erfasst. Zur Objektivierung und Quantifizierung dieses Befundes werden Fremdbeurteilungsverfahren wie SAPS, SANS oder PANSS herangezogen. Im PANSS können die Symptome nach Plus- und Minussymptomen unterteilt werden.

Auch in dieser Arbeit wurden die PANSS-Scores als klinische Parameter verwendet, um den psychopathologischen Befund quantitativ darzustellen.

PANSS Termin 1		Absent	Minimal	Mild	Moderate	Mod./Severe	Severe	Extreme
		1	2	3	4	5	6	7
1	Wahnideen (Delusions)							
2	Formale Denkstörungen (Conceptual disorganization)							
3	Halluzinationen (Hallucinatory behavior)							
4	Erregung (Excitement)							
5	Grössenideen (Grandiosity)							
6	Misstrauen/Verfolgungsideen (Suspiciousness)							
7	Feindseeligkeit (Hostility)							
8	Affektverflachung (Blunted affect)							
9	Emotionaler Rückzug (Emotional withdrawal)							
10	Mangelnder affektiver Rapport (Poor rapport)							
11	Passiver/apathischer sozialer Rückzug (Pass./apath. social withdr.)							
12	Schwierigkeiten im abstrakten Denken (Difficulty in abstract think.)							
13	Mangel an Spontaneität und Flüssigkeit des Gesprächsflusses (Lack in spontaneity/flow of conversat.)							
14	Stereotype Gedanken (Stereotyped thinking)							
15	Sorge um körperliche Gesundheit (Somatic concern)							
16	Angst (Anxiety)							
17	Schuldgefühle (Guilt feelings)							
18	Anspannung (Tension)							
19	Manirismen u. unnatürl. Körperhaltung (Mannerisms, posturing)							
20	Depression (Depression)							
21	Motorische Verlangsamung (Motor retardation)							
22	Unkooperatives Verhalten (Uncooperativeness)							
23	Ungewöhnliche Denkinhalte (Unusual thought content)							
24	Desorientiertheit (Disorientation)							
25	Mangelnde Aufmerksamkeit (Poor attention)							
26	Mangel an Urteilsfähigkeit u. Einsicht (Lack of judgement and insight)							
27	Willensschwäche (Disturbance of volition)							
28	Mangelnde Impulskontrolle (Poor impulse control)							
29	Selbstversunkenheit (Preoccupation)							
30	Aktives soziales Vermeidungsverhalten (Active social avoidance)							
x	Hat der Pat. während des EEG Halluzinationen gehabt?							
x	Mangelnde Krankheitseinsicht							

Abbildung 2. PANSS-Fragebogen

2.2.3. Therapie

Die antipsychotische Behandlung ist die effektivste Behandlung, wobei ca. ein Drittel bei konsequenter Behandlung eine Vollremission erreichen, 40% der Patienten teilremittieren und 10-30 % therapieresistent bleiben [36].

Bei den Psychopharmaka unterscheidet man zwischen den konventionellen und atypischen Antipsychotika. Sie entfalten ihre Hauptwirkung über die Blockade postsynaptischer Dopamin (D₂)-Rezeptoren im mesolimbischen/mesokortikalen System. Chlorpromazin und Haloperidol weisen eine hohe Affinität zu D₂-Rezeptoren auf. Atypische Antipsychotika wie Clozapin,

Olanzapin und Risperidon (ausgenommen Amisulprid und Aripiprazol) wirken zusätzlich über einen Antagonismus am Serotonin (5-HT_{2A})-Rezeptor. Diese sog. *second-generation antipsychotics* zeichnen sich durch weniger extrapyramidalmotorische Störungen und besserer Wirksamkeit gegen die Negativsymptomatik aus. Die Mehrheit der Patienten in der vorliegenden Studie erhielten atypische Antipsychotika und nur zwei Patienten Haloperidol.

Nach der deutschen S3-Leitlinie Schizophrenie [37] wird nach der Akuttherapie einer Erstmanifestation mit Besserung der ausgeprägten Positiv- und Negativsymptome (Response) mindestens eine 12-monatige Erhaltungstherapie für einen stabilen Symptomrückgang (Remission) empfohlen. Ziele der sich anschließenden Langzeittherapie ist die soziale und berufliche Reintegration (Recovery). Es wäre bei dieser langen Behandlungsdauer erstrebenswert, sich bei der Wahl des Antipsychotikums auf eine gesicherte und im besten Fall messbare Wirksamkeit berufen zu können wie einem Response-Marker. In dieser Arbeit wird zum besseren Verständnis der antipsychotischen Wirkung die Rolle des BDNF bei der synaptischen Konnektivität und der adulten Neurogenese hervorgehoben.

2.3 BDNF und Schizophrenie

BDNF spielt eine wichtige Rolle sowohl bei der prä- als auch postsynaptischen Neurotransmission als auch bei der aktivitätsabhängigen neuronalen Plastizität. Die präzise synaptische Verknüpfung ermöglicht unsere höheren Denkleistungen. BDNF moduliert die Neurogenese, Migration, Differenzierung und Synaptogenese. Daher wurde dem BDNF zunehmend eine zentrale Schlüsselrolle im Pathomechanismus von psychiatrischen Erkrankungen wie Schizophrenie und Depression zugeschrieben, bei denen genau diese höheren Denkleistungen eingeschränkt sind [38].

Die Arbeitsgruppe von Pillai et al. fanden eine signifikante Korrelation zwischen der BDNF-Proteinkonzentration im Plasma und im Liquor bei unbehandelten schizophrenen Patienten [40]. Außerdem fand sich eine signifikant positive Korrelation zwischen Plasma- und Liquorkonzentrationen von BDNF bei Patienten mit Erstmanifestation einer Schizophrenie [40].

Somit ist zu vermuten, dass die Untersuchung von BDNF-Konzentrationen im Serum Rückschlüsse auf BDNF-Konzentrationen im ZNS erlauben, welche zur veränderten Neurotransmission bei Schizophrenie beitragen könnten.

Betrachtet man die Schizophrenie als eine neuronale Entwicklungsstörung mit gestörter synaptischer Konnektivität [41], liegen Zusammenhänge zwischen dieser Erkrankung und einer Dysregulation von Neurotrophinen nahe. BDNF wird v.a. im Hippocampus und im Präfrontalcortex exprimiert [42] und moduliert hier die Aktivität von reifen Neuronen. Genau diese Hirnregionen werden als mögliche Prädilektionsorte der neuronalen Entwicklungsstörung von Patienten mit Schizophrenie beschrieben [43].

Die Studienergebnisse zur BDNF-Expression bei Patienten mit Schizophrenie fallen jedoch unterschiedlich aus. Es fanden sich überwiegend reduzierte BDNF-Konzentrationen bzw. reduzierte Expression von BDNF und TrkB-Rezeptor-mRNA im DLPFC und im Hippocampus von Patienten mit Schizophrenie post mortem [42]. Andere fanden eine signifikant erhöhte BDNF-Expression im Präfrontalcortex jedoch reduzierte BDNF-Konzentrationen im Hippocampus [44] bei Patienten mit langjähriger Schizophrenie.

Die mRNA und das Protein des TrkB-Rezeptors waren im Hippocampus und im Cortex von schizophrenen Patienten reduziert [41, 44]. In der Metaanalyse von Green et.al [46], in dem 36 Studien untersucht wurden, die den Zusammenhang zwischen dem Vorliegen der Diagnose einer Schizophrenie und BDNF-Konzentrationen untersuchten, zeigte sich eine Evidenz für die erniedrigte Serumkonzentration von BDNF bei Patienten mit Schizophrenie. Es ist bisher nur wenig untersucht, ob die Veränderungen der BDNF-Konzentration mit der Schwere der Symptomatik zusammenhängen. Rizos et al fanden eine negative Korrelation zwischen BDNF-Konzentrationen bei 14 unbehandelten Patienten mit Schizophrenie und PANSS-Scores [47]. Es stellt sich die Frage, ob eine höhere Symptomschwere mit ausgeprägteren Veränderungen der BDNF-Konzentration assoziiert ist.

Die Berliner Altersstudie [48] legt nahe, dass sich Konzentrationen von BDNF über die Zeit verändern können, abhängig von Phase und Stadium einer Erkrankung. Dies wirft die Frage auf, ob sich auch bei Patienten mit Schizophrenie die BDNF-Konzentrationen im Verlauf der Erkrankung verändern. Zum Beispiel stellt sich die Frage, ob es im Zuge einer antipsychotischen

Therapie zu Veränderungen der BDNF-Konzentrationen kommt. Dies ist bisher noch nicht untersucht.

Die Fragestellungen dieser Arbeit lauten:

1. Ist die BDNF-Konzentration bei Patienten mit Schizophrenie erniedrigt gegenüber gesunden Kontrollprobanden ?
2. Ändert sich die Serum-BDNF-Konzentration bei unbehandelten schizophrenen Patienten im Verlauf der antipsychotischen Behandlung?
3. Korrelieren die im Zuge einer antipsychotischen Behandlung beobachteten Veränderungen der Serum-BDNF-Konzentration mit Veränderungen der klinischen Symptomatik, gemessen mit dem PANSS?

Hieraus ergeben sich folgende Arbeitshypothesen:

1. Unbehandelte Patienten mit Schizophrenie weisen niedrigere BDNF-Serum-Konzentrationen auf als gesunde Kontrollprobanden.
2. Die BDNF-Konzentration steigt während der antipsychotischen Behandlung.
3. Die im Zuge der antipsychotischen Behandlung beobachteten Anstiege der Serum-BDNF-Konzentration korrelieren mit abfallenden PANSS-Werten, d.h. einer Abnahme der Schwere der Symptomatik.

3. Methodik

3.1. Patienten

Für die Studie rekrutierte ich in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Campus Charité Mitte 22 akut schizophrene Patienten, die zum Einschlusszeitpunkt stationär aufgenommen waren. Zu den drei Zeitpunkten t_0 , t_1 und t_2 (t_0 : vor Beginn der neuroleptischen Behandlung, t_1 : 2 Wochen nach Beginn der Behandlung, t_2 : 4 Wochen nach Beginn der Behandlung) führte ich jeweils die Blutabnahmen durch. Die Serumröhrchen wurden von mir gleich nach der Abnahme bei 1500 Umdrehungen/min 10min zentrifugiert und das gewonnene Serum bei -70°C gelagert. Die BDNF-Serumkonzentrationen der gesunden Kontrollen wurden aus einem großen Pool gesunder Proben nach Alter und Geschlecht gematched ($n=114$) (13 Männer, 9 Frauen, mittleres Alter 39,2 14) [19]. Die Diagnose wurde auf der Basis der *Structured Clinical Interview for Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* [49] von den behandelnden Ärzten gestellt. Die BDNF-Konzentration im Serum wurde zunächst vor Beginn der neuroleptischen Behandlung (t_0) und 2 (t_1) und 4 (t_2) Wochen später gemessen.

Als Einschlusskriterium definierten wir eine Mindestdauer der fehlenden medikamentösen Behandlung von drei Wochen. Bei sechs Patienten konnte eine Erstmanifestation einer Schizophrenie diagnostiziert werden. Sie waren nie zuvor neuroleptisch behandelt. Die meisten Patienten hatten zum Einschlusszeitpunkt ihre Medikation vor mehr als einem halben Jahr abgesetzt. Zu allen drei Abnahmezeitpunkten erhob ich die *Positive and negative syndrome scale* (PANSS) [50].

Die Studie wurde durch die lokale Ethik-Kommission genehmigt. Von allen Teilnehmern liegen schriftliche Einverständniserklärungen vor.

3.2. Messung der BDNF-Konzentrationen

Die Blutproben wurden vom Zeitpunkt ihrer Gewinnung bis zu ihrer Verarbeitung bei -70°C gelagert. Die Messung des BDNF aus den wieder aufgetauten Seren erfolgte in einem auf die Quantifizierung endogener Neurotrophine spezialisierten Labor von Prof. Dr. Rainer Hellweg (https://psychiatrie-psychotherapie.charite.de/forschung/experimentelle_und_molekulare_psychiatrie/labor_fuer_neurotrophine_und_labor_fuer_klinische_neurobiologie/) mittels eines hochsensitiven fluorometrischen *Enzym-linked immunoabsorbent Assay (ELISA)*, der in diesem Labor

aus einem kommerziellen BDNF-Kit der Firma Promega Inc. entwickelt wurde. Bezüglich der methodischen Details sei hierzu auf Hellweg *et al.* [51] und Ziegenhorn *et al.* [48] verwiesen.

3.3 Die Statistische Analyse

Die Ergebnisse wurden als Mittelwert mit Standardabweichung dargestellt. Um zu evaluieren, ob die BDNF-Konzentration und die PANSS-Scores normalverteilte Werte waren, wurde der Kolmogorov-Smirnov-Test eingesetzt. Die Korrelationen zwischen BDNF-Konzentrationen, PANSS und Alter wurden mit dem Spearman's Stufenkorrelationstest durchgeführt. Die Analysen wurden mit Hilfe der statistischen Software (PASW; SPSS Inc) berechnet.

4. Ergebnisse

Die BDNF-Serumkonzentrationen waren (mit Ausnahme von t_1) ebenso wie die PANSS-Scores approximativ normal verteilt. Die Differenzen zwischen den Messzeitpunkten der Konzentrationen waren ebenso ungefähr normalverteilt wie die Differenzen zwischen den Messzeitpunkten der Scores.

Die BDNF-Serum-Konzentrationen der unbehandelten Patienten mit Schizophrenie waren im Vergleich zu den gesunden Kontrollen signifikant erniedrigt ($p=0,029$). Die mittlere BDNF-Konzentration der Patienten mit Schizophrenie betrug $4,38 \text{ ng/ml} \pm 2,1$ im Vergleich zu $15,39 \text{ ng/ml} \pm 6$ bei gesunden Kontrollen. Die erste Hypothese konnte somit bestätigt werden.

Im Verlauf der antipsychotischen Behandlung war ein signifikanter Rückgang der PANSS-Scores zu verzeichnen (s. Abb. 3). Zum Zeitpunkt t_0 vor der Behandlung betrug sie im Mittel 93 ± 26 . Bereits zwei Wochen nach Behandlung (Zeitpunkt t_1) war ein Rückgang auf 74 ± 29 und nach vier Wochen auf 69 ± 26 zu ermitteln. Der Einfluss der Zeit auf den PANSS war nach dem multivariaten Test (Pillai's Trace) signifikant ($p = 0,032$). Der Rückgang der PANSS-Werte gab Aufschluss darüber, dass die Behandlung klinisch wirksam war. Auf dieser Grundlage konnten wir nun die insgesamt verbesserte Psychopathologie mit den BDNF-Verläufen korrelieren.

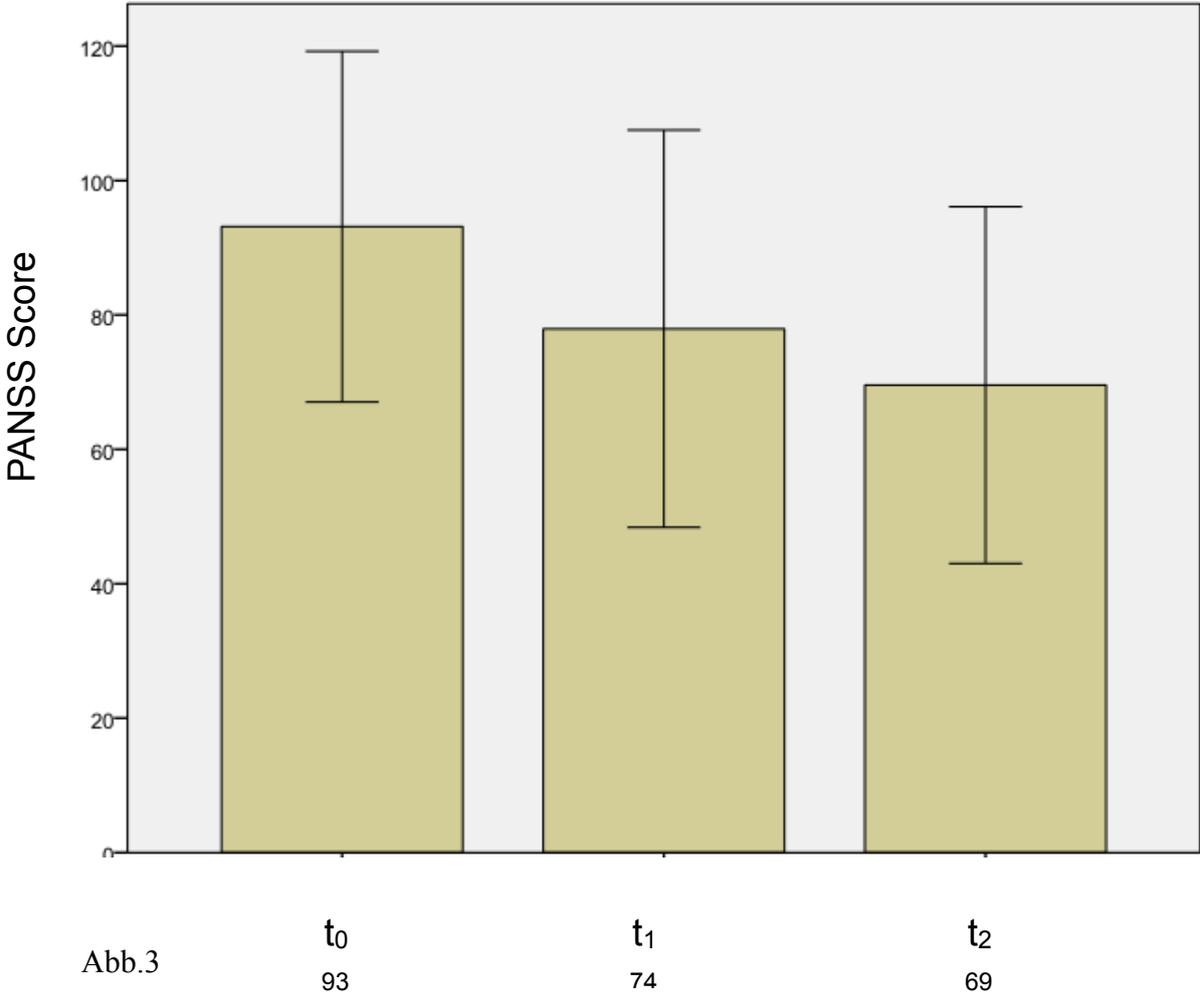
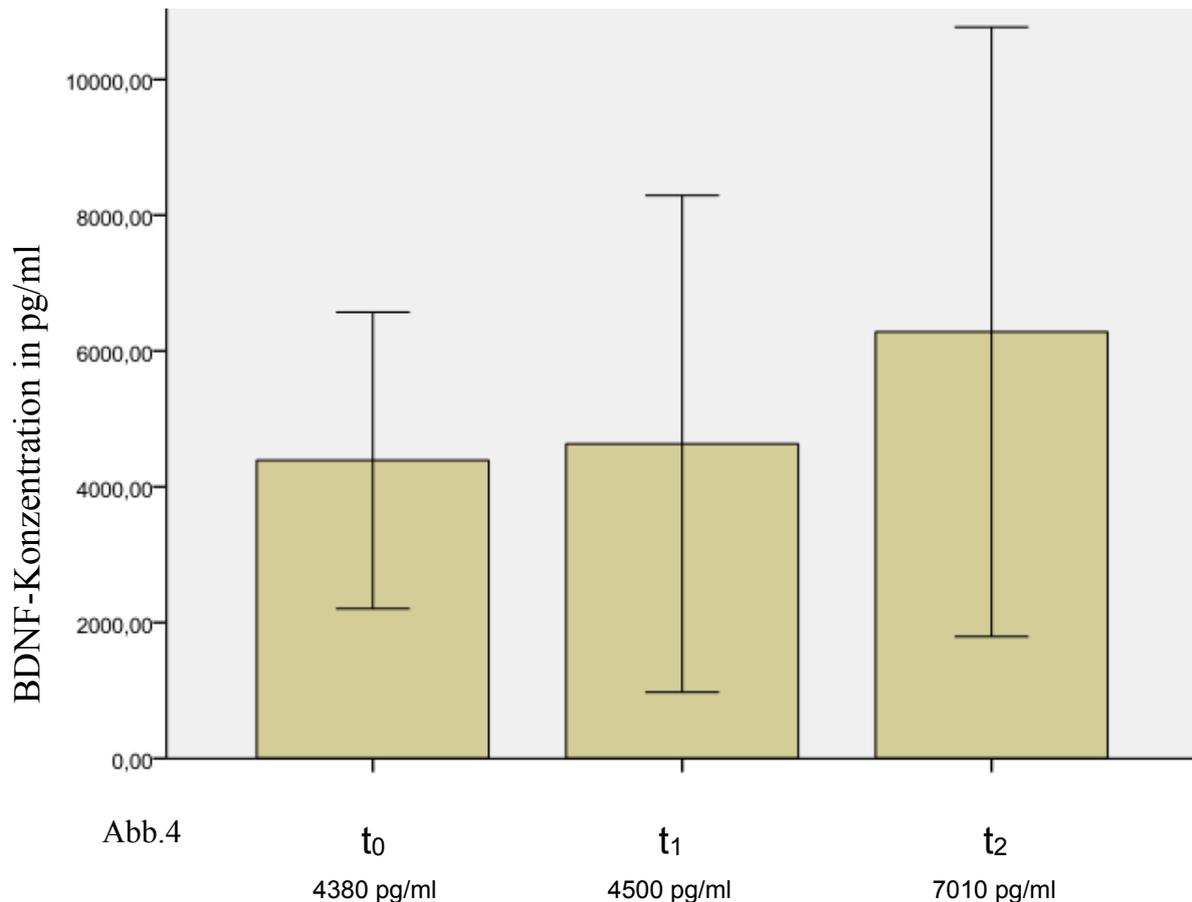


Abb.3



Die einfaktorielle ANOVA zeigte für die wiederholten Messungen der BDNF-Konzentration über die Zeit (t_0 , t_1 , t_2) einen Trend für eine BDNF-Erhöhung während der Behandlung. Der p-Wert ($p=0,06$) war knapp nicht signifikant (s. Abb.4).

In der *mixed-model* Varianzanalyse der Messwerte, in der BDNF zu den drei Zeitpunkten (t_0 , t_1 , t_2) als Zielvariable eingesetzt wurde, wurde eine signifikante BDNF-Erhöhung während der Therapie gefunden ($\chi^2=2,91$; $F=21,59$; $df=1$; $p<0,0001$). Auch die zweite Hypothese war somit bestätigt.

Der im Verlauf der antipsychotischen Behandlung beobachtete prozentuale BDNF-Anstieg ($173\% \pm 110\%$) korrelierte mit der prozentualen Abnahme der PANSS-Scores ($75\% \pm 22\%$) ($n = 18$; $r = -0,55$; $p=0,032$) (s. Tab.1). Somit konnte die dritte Hypothese bestätigt werden.

Die BDNF-Konzentration der unbehandelten Patienten mit Schizophrenie zum Zeitpunkt t_0 vor Therapie korrelierte nur schwach mit dem PANSS-Scores zum Zeitpunkt t_0 ($r=0,25$; $p=0,272$), jedoch mittelmäßig stark mit den PANSS-Scores zum Zeitpunkt t_1 nach zwei Wochen ($r=0,54$;

p=0,037) und zum Zeitpunkt t₂ nach vier Wochen (r=0,56; p=0,024). Die BDNF-Konzentration zum Zeitpunkt t₁ korrelierte mittelmäßig stark mit den PANSS-Scores zum Zeitpunkt t₁ (r=0,51; p=0,050), korrelierte aber nicht signifikant verschieden von 0 mit den PANSS-Scores zum Zeitpunkt t₂ (r=0,51; p=0,064).

Die individuelle Medikation wurde als Kovariate verwendet und zeigte einen Einfluss auf die BDNF-Konzentration (chi²=6,65; F=6,27; df=1; p=0,023). Zur Unterscheidung der Effekte durch die verschiedenen Medikamente wurde der Friedmann-Test verwendet, der einen unterschiedlichen Effekt verschiedener Antipsychotika ergab. Die Gruppe der mit Olanzapin behandelten Patienten zeigte eine signifikante Erhöhung der BDNF-Konzentration (n=10, p=0,032), wohingegen die Gruppen der mit Risperidon (n=5), Quetiapin (n=4), Haloperidol (n=2) und Amisulprid (n=1) behandelten Patienten keine signifikante Veränderung der BDNF-Konzentrationen (n=11, p=0,642) zeigten. Aufgrund der geringen und zwischen den Antipsychotika unterschiedlichen Fallzahlen ist dieser Effekt nur mit Vorsicht zu betrachten.

	Number	BDNF 1	BDNF 2	BDNF 3	BDNF %	PANSS 1	PANSS 2	PANSS 3	PANSS %
Olanzapine	10	3.34 ± 2	3.85 ± 2	5.78 ± 3	188 ± 95	98 ± 28	71 ± 28	62 ± 23	67 ± 22
Risperidone	5	5.73 ± 2	3.47 ± 2	8.60 ± 8	162 ± 190	88 ± 9	94 ± 12	88 ± 23	96 ± 18
Quetiapine	4	4.38 ± 3	6.10 ± 3	5.82 ± 3	123 ± 113	78 ± 17	63 ± 27	59 ± 25	76 ± 23
Amisulpride	1	5.70	2.10	12.45	218	61	28	34	56
Haloperidol	2	5.6 ± 2	8.53 ± 9	7.9 ± 0	156 ± 71	127 ± 22	110 ± 1	101 ± 9	81 ± 21
All	22	4.38 ± 2	4.52 ± 3	7.01 ± 4	173 ± 110	93 ± 26	74 ± 29	69 ± 26	75 ± 22

BDNF (1-3; ng/ml) und PANSS (1-3) wurden vor Behandlung, nach 2 Wochen und nach 4 Wochen Behandlung gemessen

Tabelle 1: A. H. Lee, C. Lange, R. Ricken, R. Hellweg, und U. E. Lang, „Reduced brain-derived neurotrophic factor serum concentrations in acute schizophrenic patients increase during antipsychotic treatment“, *J Clin Psychopharmacol*, Bd. 31, Nr. 3, S. 334–336, Juni 2011.[52]

Die BDNF-Serumkonzentrationen unterschieden sich nicht zwischen Männern (n=13; 4,23 ± 2ng/ml) und Frauen (n=9; 4,60 ± 2 ng/ml) (gesamt: n=22; t=0,38, p=0,708). Es wurde auch keine Korrelation zwischen Alter und BDNF-Konzentration gefunden (n=22; r=0,365; p=0,094).

5. Diskussion

5.1 Erniedrigte BDNF-Konzentration bei Patienten mit Schizophrenie

In unserer Studie fanden wir bei schizophrenen Patienten im unbehandelten akuten Stadium im Vergleich zu gesunden Individuen eine erniedrigte BDNF-Serumkonzentration.

Dieses Ergebnis stimmt mit den Ergebnissen anderer Studien überein, die ebenfalls eine erniedrigte Serum-BDNF-Konzentration bei erstmanifestierten und medikamentös unbehandelten schizophrenen Patienten fanden. Auch in der Meta-Analyse von Green et.al. [46] zeigte sich hierfür eine Evidenz ($p=0,030$).

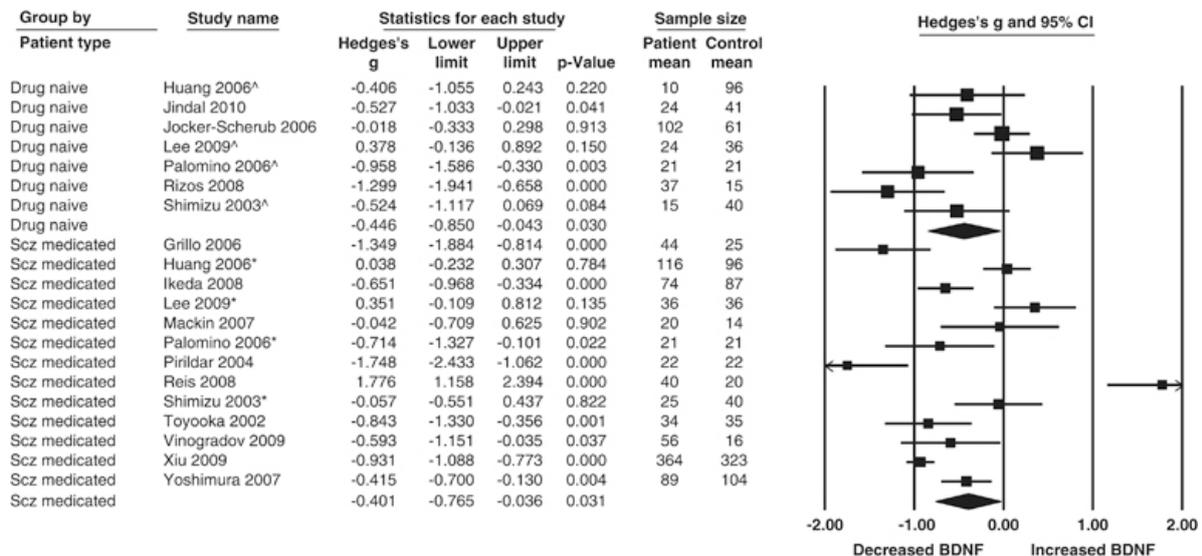


Abbildung 3: M. J. Green, S. L. Matheson, A. Shepherd, C. S. Weickert, und V. J. Carr, „Brain-derived neurotrophic factor levels in schizophrenia: a systematic review with meta-analysis“, *Mol. Psychiatry*, Bd. 16, Nr. 9, S. 960–972, Sep. 2011.

Während die meisten BDNF-Studien bei Patienten mit Schizophrenie erniedrigte Serumspiegel im Vergleich zu gesunden Kontrollen gefunden haben [58, 59], vor allem bei Patienten mit einer Erstmanifestation und unbehandelten Patienten, gibt es bei schon länger erkrankten und antipsychotisch behandelten Patienten mit Schizophrenie divergente Studienergebnisse:

Reis et. al fanden erhöhte BDNF-Spiegel bei schizophrenen Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen [55]. Alle untersuchten 40 Patienten waren zum Untersuchungszeitpunkt bereits mit klassischen Antipsychotika jahrelang in Behandlung.

Shimizu et al. fanden keine signifikanten Unterschiede zwischen BDNF-Konzentrationen von Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu gesunden Kontrollen [56]. In dieser Studie waren 25 behandelte und 15 unbehandelte Patienten eingeschlossen und mit gesunden Kontrollen verglichen worden. Es ist anzumerken, dass es sinnvoll ist, medikamentös behandelte und unbehandelte Zustände voneinander getrennt zu untersuchen, da die Wirkung der Antipsychotika und auch Antidepressiva auf die BDNF-Konzentration nicht unberücksichtigt bleiben kann (s.u.).

Im Gegensatz zu Reis et al. und Shimizu et al. stellte jedoch die Mehrheit der Studien auch bei schon länger erkrankten und medikamentös behandelten Patienten mit Schizophrenie eine erniedrigte BDNF-Konzentration im Serum fest [59, 62, 63].

In Post mortem-Studien wurden signifikant erniedrigte BDNF, trkB-TK-, GAD67-mRNA im Hippocampus [59] und im Präfrontalcortex [42] von Patienten mit Schizophrenie gefunden.

Dies bestätigt das Konzept der Schizophrenie als eine neuronale Entwicklungsstörung, das die kognitiven, affektiven und intentionalen Dysfunktionen auf eine vorausgegangene Dyskonnektivität in den zuständigen Hirnarealen zurückführt. Dyskonnektivität ist mit einem gestörten Neurotrophin- bzw. BDNF-Haushalt mit konsekutiven Funktionsstörungen in den Transmittersystemen vereinbar. Ob gestörte BDNF-Expression der gestörten neuronalen Entwicklung kausal voransteht oder eine sekundäre Folgereaktion darstellt, bleibt offen [44].

Zum besseren Verständnis der divergierenden und heterogenen Ergebnisse ist es nötig, die untersuchten Patienten zu differenzieren, da die Schizophrenie eine chronische Erkrankung darstellt und bei ein- und demselben Patienten in verschiedenen Krankheitsphasen (Erstmanifestation, akut exazerbierte Phase, chronisches Residuum mit und ohne Neuroleptie) eine unterschiedlich ausgeprägte Psychopathologie zeigt.

Da Neurotrophine auch reaktiv als Folge von Nervenschädigungen kompensatorisch ausgeschüttet werden [60], ist ihre Konzentration zu einem bestimmten Zeitpunkt erst in ihrem Krankheitskontext verständlich. Hinzu kommt, dass die Quantität der Ausschüttung von Neurotrophinen in den synaptischen Spalt vom Schädigungszustand der Zielzelle abhängig ist [66, 67].

Die signifikante Erhöhung der BDNF-Konzentration im Serum während der vierwöchigen

antipsychotischen Behandlung war davon beeinflusst, welches Medikament verordnet wurde. Olanzapin-Gabe war mit einer erhöhten BDNF-Konzentration assoziiert, Haloperidol, Risperidon, Amisulprid und Quetiapin hingegen nicht. Zwar war es eine zu kleine Probenanzahl, um die Effekte der verschiedenen Antipsychotika voneinander zu unterscheiden. Eine durch Olanzapin induzierte BDNF-Erhöhung wurde jedoch in der Literatur bereits wiederholt beschrieben [68, 69]. In vielen Studien wiesen Patienten mit Schizophrenie in der Subgruppe, die Olanzapin oder Clozapin erhielten, eine signifikant erhöhte Serum-BDNF-Konzentration im Vergleich zu Patienten, die andere Antipsychotika (Haloperidol, Risperidon, Amisulprid) erhielten [58, 70].

Daraus kann man schlussfolgern, dass 1. die Blockade von dopaminergen Rezeptoren (durch Haldol und Risperidon) eher zur BDNF-Reduktion und 2. Dibenzazepine (Clozapin und Olanzapin), die über muskarinerg-cholinerge und histaminerge Rezeptoren wirken, zu einer Erhöhung von BDNF führen.

Das Ergebnis, dass Clozapin und Olanzapin einen stärkeren Effekt auf BDNF ausüben, lässt vermuten, dass BDNF womöglich bei der Vermittlung der antipsychotischen Effekte eine Rolle spielen könnte (s.5.2.), da beide Medikamente sehr effektiv bei therapieresistenten Schizophrenien eingesetzt werden.

Andere Studien konnten allerdings keinen Zusammenhang zwischen BDNF und antipsychotischer Behandlung feststellen. Grillo et al., fanden sogar reduzierte BDNF-Konzentrationen unter Clozapin [53]. Die Meta-Analyse von Green et. al ergab keine Evidenz für eine Assoziation zwischen BDNF und täglicher Medikamentendosis [46].

5.2. BDNF-Anstieg im Therapieverlauf

Der Anstieg der BDNF- Konzentration im Verlauf der antipsychotischen Behandlung spricht für einen aktivierten oder zumindest kompensatorischen neurotrophen Prozess, der durch die Behandlung in Gang gesetzt wird.

Hierbei sind zwei verschiedene Modelle denkbar.

1. Der Anstieg des BDNF ist Teil des Wirkmechanismus der antipsychotischen Behandlung: Einerseits könnten sowohl die dopaminerge Hyperaktivität im mesolimbischen System als auch die glutamaterge Hypoaktivität im Hippocampus bei Patienten mit Schizophrenie auf die

mangelnde Reifung und Plastizität der Neurone durch reduzierte BDNF-Expression während der Hirnentwicklung zurückzuführen sein. Da im Gyrus dentatus des Hippocampus Stammzellen lokalisiert sind, die zeitlebens proliferieren können [67], könnte das Äquivalent der Besserung der Symptomatik daher in der adulten Neurogenese zu finden sein, wobei das BDNF eine zentrale Rolle spielt. Als ein Beispiel für die gesteigerte Neurogenese sei der *Wnt/beta-catenin*-Signalweg als einer der Signaltransduktionswege der Neurogenese erwähnt.

Die Antipsychotika wirken während der Behandlung einerseits über die D2-Blockade im mesolimbischen/nigrostriatalen System als auch über die Blockade von serotonergen 5-HT_{2c} bzw. Stimulation der 5-HT_{1a} Rezeptoren im Hippocampus. Die Blockade von 5-HT_{2c}-Rezeptoren und die Stimulation von 5-HT_{1a}-Rezeptoren scheinen in vivo u.a. die Neurogenese im Hippocampus [72, 73] über die erhöhte Phosphorylierung der Glykogensynthase-Kinase-3beta (Gsk3beta) zu bewirken [70]. Die Phosphorylierung der Gsk3beta ist in der Signaltransduktion des *Wnt/beta-catenin pathway* einer der zahlreichen Regulierungsmechanismen bei der Proliferation von neuronalen Vorläuferzellen im Gyrus dentatus [71]. Da BDNF massgeblich an der Neurogenese beteiligt ist, liegt die Überlegung nahe, dass die antipsychotische Behandlung über die erhöhte Neurogenese zur vermehrten aktivitätsabhängigen BDNF-Ausschüttung führt. BDNF führt ebenfalls zur erhöhten Phosphorylierung von GSK-3β [72], so dass hier eine synergistische Wirkung von BDNF und Antipsychotika denkbar ist. Die vermehrte Neurogenese mit Ausbildung und –reifung von neuen und funktionellen Neuronen und Synapsen würde die Besserung der Symptomatik erklären [73].

Im Tiermodell senkte die Blockade dopaminerger Rezeptoren durch die Antipsychotika Haloperidol und Risperidon die Synthese der BDNF-mRNA im frontalen und okzipitalen Cortex sowie im Hippocampus signifikant, während Clozapin und Olanzapin zu einer Erhöhung führten [78, 79]. In Analogie zur NGF-Steigerung bei M.Alzheimer als Folge der Degeneration cholinergischer Neurone und konsekutiver Rezeptorreduktion (TrkA) und Akkumulation von NGF [48] könnte die anticholinerge Wirkung der Antipsychotika, v.a. Clozapin und Olanzapin, zu einer regulatorischen BDNF-Ausschüttung führen, da Glutamat und Acetylcholin im Hippocampus über Calmodulin und dessen konsekutiven Ca-Einstrom zu einer Erhöhung der BDNF-Synthese führen.

2. Der Anstieg des BDNF ist ein Epiphänomen, also nicht ursächlich an der Besserung der Symptomatik beteiligt, sondern ein konsekutiver Effekt der verbesserten synaptischen Konnektivität.

5.3. BDNF und PANSS

Interessanterweise fanden wir eine signifikante Korrelation zwischen dem Anstieg der BDNF-Serumkonzentration im Verlauf und des Abfalls des PANSS-Scores. Dieser Befund spricht dafür, dass eine Verbesserung der psychopathologischen Symptome mit einer Erhöhung der BDNF-Konzentration einhergeht.

Die signifikante Abnahme der PANSS-Scores nach zwei und vier Wochen bestätigt die positive klinische Auswirkung der antipsychotischen Behandlung auf die Positiv- und Negativsymptome. Die von uns beobachtete Korrelation zwischen der prozentualen BDNF-Erhöhung und dem prozentualen PANSS-Score-Abfall legt nahe, dass die klinische Besserung der Symptome mit dem Anstieg der BDNF-Konzentration zusammenhängt. Obwohl die vorliegende Studie nur Serum-BDNF untersucht hat und keine kausalen Zusammenhänge nachweisen kann, ist unser Befund vereinbar mit der Neurotrophinhypothese der Schizophrenie, welche besagt, dass BDNF die synaptische Plastizität moduliert. Die BDNF-modulierte Neurotransmitterveränderung könnte zu einer Abnahme der Positiv- und Negativ-Symptomatik führen, die sich in verbesserten klinischen PANSS-Werten abbilden.

In mehreren Studien wurde gezeigt, dass erhöhte BDNF-Spiegel mit verbesserten kognitiven Funktionen und verbesserten Positiv- und Negativsymptomen einhergehen. Auf molekularphysiologischer Ebene spiegelt sich dieses Phänomen in dem positiven feed-back-Mechanismus der aktivitätsabhängigen BDNF-Ausschüttung wider. Bei Lernvorgängen d.h. der Ausbildung von LTP über den TrkB-Rezeptor an glutamatergen Synapsen im Hippocampus wird vermehrt BDNF ausgeschüttet, der wiederum die synaptische Transmission verstärkt [30, 74].

Wir fanden eine signifikant positive Korrelation zwischen den BDNF-Konzentrationen der unbehandelten Patienten (vor Beginn der Behandlung) und den Gesamt-PANSS-Scores an beiden Folgeabnahmezeitpunkten (während der Behandlung).

Dieses Resultat entspricht denen zweier weiterer Studien, in denen eine positive Korrelation zwischen BDNF und schizophrenen Symptomen beschrieben wurde [77].

Dabei wurde eine positive Korrelation zwischen BDNF und den Positivsymptomen gesehen. Ausgehend davon, dass Positivsymptome der Schizophrenie mit einer dopaminergen Hyperaktivität v.a. subcotikalen Cortex assoziiert sind [78] wurde für die positive Korrelation eine abnorme Interaktion zwischen BDNF und dem dopaminergem System postuliert.

Da BDNF sowohl die Dopamin-Freisetzung im mesolimbischen System als auch dopamininduzierte Verhaltensweisen beeinflusst [79], kann die positive Korrelation zwischen den beiden PANSS-Scores und BDNF als ein Zwischenstadium zwischen zwei Prozessen verstanden werden. Demzufolge würde die intrinsische BDNF-Erhöhung sowohl zu hohen dopamininduzierten PANSS-Scores führen als auch - im weiteren Verlauf - zu einer Verbesserung der Symptome. Die intrinsische BDNF-Erhöhung würde somit der klinischen Besserung zeitlich vorangehen.

Im Gegensatz dazu wurden in anderen Studien sowohl positive Korrelationen zwischen BDNF und Negativsymptomen [55] (wobei in dieser Studie ausschließlich hospitalisierte Patienten mit chronifizierter Schizophrenie nach jahrelanger antipsychotischer Behandlung untersucht wurden) als auch negative Korrelationen zwischen BDNF-Konzentrationen von Patienten und den absoluten PANSS-Scores beschrieben [39, 46, 84]. In diesen Studien wird als mögliche Erklärung für die unterschiedlich ausfallenden Korrelationen die unterschiedliche klinische Erkrankungsphase gesehen.

Insgesamt ist als Ergebnis dieser Arbeit festzuhalten, dass eine medikamentöse Behandlung mit atypischen Antipsychotika - ausgenommen Risperidon - in der Frühphase der Schizophrenie zu einer erhöhten BDNF-Konzentration führt. Das Ergebnis, dass die Veränderung des BDNF mit der Veränderung der Symptome negativ korreliert, legt nahe, dass die Verbesserung der synaptischen Konnektivität durch BDNF einen wesentlichen Beitrag zur Besserung der Symptomatik leistet.

Daraus ergibt sich auch die spekulative Schlussfolgerung, dass vorgeschädigte synaptische Konnektivität durch antipsychotische Behandlung z.B. über die Signalwege der adulten Neurogenese der hirneigenen Stammzellen wiederhergestellt werden kann.

Natürlich kann die Darstellung eines solchen Modells nur spekulativ bleiben.

5.4. Limitationen

Ein *Selection bias* war durch die Auswahl von kooperativen Patienten durch das Studiendesign nicht zu vermeiden, da die Einwilligung von unbehandelten akut psychotischen Patienten in eine Studie per se eine praktische Schwierigkeit in sich barg. Außerdem willigten Patienten mit hohem Misstrauen, ausgeprägter Feindseligkeit und vorwiegend paranoid gefärbter Wahnsymptomatik nicht in die Studie ein. Die Frage, inwieweit ein höherer Anteil derjenigen Krankheitsbilder, die mit Spitzen-PANSS-Scores einhergehen, die Ergebnisse beeinflussen würde, kann in dieser Arbeit nicht beantwortet werden.

Die PANSS-Scores sind subjektiv erhobene Befunde, die je nach klinischer Erfahrung des Untersuchers in unterschiedlicher Reliabilität und Objektivität ausfallen.

Da Antipsychotika auf das dopaminerge Neurotransmittersystem und damit auch auf die Plastizität einwirken, sind weitere Studien mit größeren Fallzahlen von unbehandelten Patienten mit Schizophrenie nötig. Vor diesem Problem stehen die post-mortem Studien, die meistens einen Zustand nach jahrelanger Behandlung mit Antipsychotika beurteilen [59].

Die periphere BDNF-Bestimmung lässt zwar nur indirekte Rückschlüsse auf die Hirnaktivität von BDNF-Veränderungen zu. Sartorius *et al.* [39] fanden jedoch bei der Untersuchung von Mäusen nach Elektrokrampftherapie eine Korrelation zwischen erhöhten BDNF-Konzentrationen im Serum und im Hirngewebe (Hippocampus und Präfrontalkortex). Daraus konnte man schließen, dass BDNF die Blut-Hirn-Schranke passiert und periphere BDNF-Messungen Aussagen zu zentralnervösen BDNF-Veränderungen zulassen, wobei die zeitliche Verzögerung mitberücksichtigt werden sollte.

Als weiterer limitierende Faktor sollte erwähnt werden, dass die Seren der gesunden Kontrollproben nicht zeitgleich bestimmt wurden.

Es gibt multiple Faktoren, die die BDNF-Konzentration beeinflussen, sog. Determinanten. Bus *et al.* [66] fanden, dass verspätete Blutabnahmen, lange Lagerung und *binge-drinking* mit niedrigeren BDNF-Konzentrationen und im Gegensatz dazu Rauchen und Leben in der Großstadt mit höheren BDNF-Konzentrationen assoziiert waren. In dieser Arbeit wurden diese Faktoren unberücksichtigt gelassen.

5.5. Ausblick

Es sind weitere Langzeitstudien nötig, um die substanzspezifischen Effekte der unterschiedlichen Antipsychotika auf die BDNF-Konzentration weiter zu untersuchen und ihre klinische Relevanz hinsichtlich der Symptomenspezifität herauszuarbeiten.

Zukünftig ist vorstellbar, periphere BDNF-Spiegel 1. als diagnostischen Marker zu nutzen, um die klinische Einschätzung der Schwere der Symptomausprägung zu objektivieren und 2. als Response-Marker für eine medikamentösen Behandlung zu nutzen [82]. Bei neurodegenerativen Erkrankungen wie Alzheimer und immunologischen Erkrankungen hat BDNF den Eingang als diagnostischen Marker bereits gefunden. Bei der Behandlung mit Antidepressive kann BDNF als Kontrolle und Monitoring bereits bestimmt werden.

Man kann spekulieren, ob BDNF in Zukunft bspw. zusammen mit ZNS-gängigen Proteasen, therapeutisch eingesetzt werden könnte (da BDNF im Blut enzymatisch stabil ist und die Bluthirnschranke passiert [10, 87]) mit dem Ziel, die Gehirnplastizität zu fördern.

Die Arbeitsgruppe um den Nobelpreisträger E. Kandel hatte bereits 1996 in BDNF-knock-out Mäusen ihre Defizite in der Ausbildung von LTP im Hippocampus mit Zufuhr rekombinanter BDNF vollständig aufheben können [84].

Es gibt Studien [85], die synthetische BDNF-Derivate als TrkB-Agonisten zur Neurogenese bei traumatischen Hirnverletzungen therapeutisch einzusetzen versuchen. Auch immunulatorische Behandlungen von neurodegenerativen Erkrankungen wie M.Huntington oder MS zielen auf die Erhöhung der körpereigenen BDNF-Sekretion ab.

Literaturverzeichnis

- [1] H. Thoenen, F. Zafra, B. Hengerer, und D. Lindholm, „The synthesis of nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor in hippocampal and cortical neurons is regulated by specific transmitter systems“, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, Bd. 640, S. 86–90, 1991.
- [2] G. R. Lewin und Y. A. Barde, „Physiology of the neurotrophins“, *Annu. Rev. Neurosci.*, Bd. 19, S. 289–317, 1996.
- [3] R. Levi-Montalcini und V. Hamburger, „Selective growth stimulating effects of mouse sarcoma on the sensory and sympathetic nervous system of the chick embryo“, *J. Exp. Zool.*, Bd. 116, Nr. 2, S. 321–361, März 1951.
- [4] A. Gonzalez, G. Moya-Alvarado, C. Gonzalez-Billaut, und F. C. Bronfman, „Cellular and molecular mechanisms regulating neuronal growth by brain-derived neurotrophic factor“, *Cytoskeleton (Hoboken)*, Bd. 73, Nr. 10, S. 612–628, Okt. 2016.
- [5] M. Korte, H. Kang, T. Bonhoeffer, und E. Schuman, „A role for BDNF in the late-phase of hippocampal long-term potentiation“, *Neuropharmacology*, Bd. 37, Nr. 4–5, S. 553–559, Apr. 1998.
- [6] F. Fumagalli, F. Bedogni, J. Perez, G. Racagni, und M. A. Riva, „Cortico-striatal brain-derived neurotrophic factor dysregulation in adult rats following prenatal stress“, *Eur. J. Neurosci.*, Bd. 20, Nr. 5, S. 1348–1354, Sep. 2004.
- [7] S. L. Andersen und M. H. Teicher, „Delayed effects of early stress on hippocampal development“, *Neuropsychopharmacology*, Bd. 29, Nr. 11, S. 1988–1993, Nov. 2004.
- [8] B. R. Kraemer, S. O. Yoon, und B. D. Carter, „The biological functions and signaling mechanisms of the p75 neurotrophin receptor“, *Handb Exp Pharmacol*, Bd. 220, S. 121–164, 2014.
- [9] P. Kowiański, G. Lietzau, E. Czuba, M. Waśkow, A. Steliga, und J. Moryś, „BDNF: A Key Factor with Multipotent Impact on Brain Signaling and Synaptic Plasticity“, *Cell Mol Neurobiol*, S. 1–15, Juni 2017.
- [10] W. Pan, W. A. Banks, M. B. Fasold, J. Bluth, und A. J. Kastin, „Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood-brain barrier“, *Neuropharmacology*, Bd. 37, Nr. 12, S. 1553–1561, Dez. 1998.
- [11] F. Karege, M. Schwald, und M. Cisse, „Postnatal developmental profile of brain-derived neurotrophic factor in rat brain and platelets“, *Neurosci. Lett.*, Bd. 328, Nr. 3, S. 261–264, Aug. 2002.
- [12] P. Pruunsild, A. Kazantseva, T. Aid, K. Palm, und T. Timmusk, „Dissecting the human BDNF locus: bidirectional transcription, complex splicing, and multiple promoters“, *Genomics*, Bd. 90, Nr. 3, S. 397–406, Sep. 2007.
- [13] K. Sakata *u. a.*, „Role of activity-dependent BDNF expression in hippocampal–prefrontal cortical regulation of behavioral perseverance“, *PNAS*, Bd. 110, Nr. 37, S. 15103–15108, Okt. 2013.
- [14] K. Sakata *u. a.*, „Critical role of promoter IV-driven BDNF transcription in GABAergic transmission and synaptic plasticity in the prefrontal cortex“, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, Bd. 106, Nr. 14, S. 5942–5947, Apr. 2009.
- [15] J. Wong, T. M. Hyde, H. L. Cassano, A. Deep-Soboslay, J. E. Kleinman, und C. S. Weickert, „Promoter specific alterations of brain-derived neurotrophic factor mRNA in schizophrenia“, *Neuroscience*, Bd. 169, Nr. 3, S. 1071–1084, Sep. 2010.
- [16] V. Reinhart, S. E. Bove, D. Volfson, D. A. Lewis, R. J. Kleiman, und T. A. Lanz, „Evaluation of TrkB and BDNF transcripts in prefrontal cortex, hippocampus, and striatum from

- subjects with schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder“, *Neurobiology of Disease*, Bd. 77, S. 220–227, Mai 2015.
- [17] H.-A. Chang, R.-B. Lu, M.-J. Shy, C.-C. Chang, M.-S. Lee, und S.-Y. Huang, „Brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism: association with psychopathological symptoms of schizophrenia?“, *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, Bd. 21, Nr. 1, S. 30–37, 2009.
- [18] M. F. Egan u. a., „The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function“, *Cell*, Bd. 112, Nr. 2, S. 257–269, Jan. 2003.
- [19] U. E. Lang, R. Hellweg, T. Sander, und J. Gallinat, „The Met allele of the BDNF Val66Met polymorphism is associated with increased BDNF serum concentrations“, *Mol. Psychiatry*, Bd. 14, Nr. 2, S. 120–122, Feb. 2009.
- [20] J. Gallinat u. a., „Met carriers of BDNF Val66Met genotype show increased N-acetylaspartate concentration in the anterior cingulate cortex“, *Neuroimage*, Bd. 49, Nr. 1, S. 767–771, Jan. 2010.
- [21] X. Zhao, Y. Huang, K. Chen, D. Li, C. Han, und Q. Kan, „The brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism is not associated with schizophrenia: An updated meta-analysis of 11,480 schizophrenia cases and 13,490 controls“, *Psychiatry Research*, Bd. 225, Nr. 1–2, S. 217–220, Jan. 2015.
- [22] F. Harrisberger u. a., „BDNF Val66Met polymorphism and hippocampal volume in neuropsychiatric disorders: A systematic review and meta-analysis“, *Neurosci Biobehav Rev*, Bd. 55, S. 107–118, Aug. 2015.
- [23] E. J. Huang und L. F. Reichardt, „Trk receptors: roles in neuronal signal transduction“, *Annu. Rev. Biochem.*, Bd. 72, S. 609–642, 2003.
- [24] D. Lindholm, E. Castrén, M. Berzaghi, A. Blöchl, und H. Thoenen, „Activity-dependent and hormonal regulation of neurotrophin mRNA levels in the brain--implications for neuronal plasticity“, *J. Neurobiol.*, Bd. 25, Nr. 11, S. 1362–1372, Nov. 1994.
- [25] N. H. Woo u. a., „Activation of p75NTR by proBDNF facilitates hippocampal long-term depression“, *Nat. Neurosci.*, Bd. 8, Nr. 8, S. 1069–1077, Aug. 2005.
- [26] M. V. Caldeira, C. V. Melo, D. B. Pereira, R. F. Carvalho, A. L. Carvalho, und C. B. Duarte, „BDNF regulates the expression and traffic of NMDA receptors in cultured hippocampal neurons“, *Mol. Cell. Neurosci.*, Bd. 35, Nr. 2, S. 208–219, Juni 2007.
- [27] E. S. Levine, C. F. Dreyfus, I. B. Black, und M. R. Plummer, „Brain-derived neurotrophic factor rapidly enhances synaptic transmission in hippocampal neurons via postsynaptic tyrosine kinase receptors“, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, Bd. 92, Nr. 17, S. 8074–8077, Aug. 1995.
- [28] C. Vicario-Abejón, C. Collin, R. D. McKay, und M. Segal, „Neurotrophins induce formation of functional excitatory and inhibitory synapses between cultured hippocampal neurons“, *J. Neurosci.*, Bd. 18, Nr. 18, S. 7256–7271, Sep. 1998.
- [29] M. K. Yamada u. a., „Brain-derived neurotrophic factor promotes the maturation of GABAergic mechanisms in cultured hippocampal neurons“, *J. Neurosci.*, Bd. 22, Nr. 17, S. 7580–7585, Sep. 2002.
- [30] L. Minichiello, „TrkB signalling pathways in LTP and learning“, *Nat. Rev. Neurosci.*, Bd. 10, Nr. 12, S. 850–860, Dez. 2009.
- [31] G. Favalli, J. Li, P. Belmonte-de-Abreu, A. H. C. Wong, und Z. J. Daskalakis, „The role of BDNF in the pathophysiology and treatment of schizophrenia“, *J Psychiatr Res*, Bd. 46, Nr. 1, S. 1–11, Jan. 2012.
- [32] P. Sokoloff, O. Guillin, J. Diaz, P. Carroll, und N. Griffon, „Brain-derived neurotrophic

- factor controls dopamine D3 receptor expression: implications for neurodevelopmental psychiatric disorders“, *Neurotox Res*, Bd. 4, Nr. 7–8, S. 671–678, Dez. 2002.
- [33] O. Guillin u. a., „Brain-derived neurotrophic factor and the plasticity of the mesolimbic dopamine pathway“, *Int. Rev. Neurobiol.*, Bd. 59, S. 425–444, 2004.
- [34] A. Hasbi u. a., „Calcium signaling cascade links dopamine D1-D2 receptor heteromer to striatal BDNF production and neuronal growth“, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, Bd. 106, Nr. 50, S. 21377–21382, Dez. 2009.
- [35] „WHO | Schizophrenia“, *WHO*. [Online]. Verfügbar unter: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs397/en/>. [Zugegriffen: 05-Nov-2016].
- [36] „Gesundheitsberichterstattung des Bundes - Schizophrenie.pdf“. [Online]. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsT/Schizophrenie.pdf?__blob=publicationFile. [Zugegriffen: 05-Nov-2016].
- [37] „AWMF: Detail“. [Online]. Verfügbar unter: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/038-009.html>. [Zugegriffen: 17-Juni-2017].
- [38] F. Angelucci, S. Brenè, und A. A. Mathé, „BDNF in schizophrenia, depression and corresponding animal models“, *Mol. Psychiatry*, Bd. 10, Nr. 4, S. 345–352, Apr. 2005.
- [39] A. Sartorius u. a., „Correlations and discrepancies between serum and brain tissue levels of neurotrophins after electroconvulsive treatment in rats“, *Pharmacopsychiatry*, Bd. 42, Nr. 6, S. 270–276, Nov. 2009.
- [40] A. Pillai u. a., „Decreased BDNF levels in CSF of drug-naïve first-episode psychotic subjects: correlation with plasma BDNF and psychopathology“, *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, Bd. 13, Nr. 4, S. 535–539, Mai 2010.
- [41] J. T. Coyle, D. T. Balu, M. D. Puhl, und G. T. Konopaske, „History of the Concept of Disconnectivity in Schizophrenia“, *Harv Rev Psychiatry*, Bd. 24, Nr. 2, S. 80–86, Apr. 2016.
- [42] C. S. Weickert, T. M. Hyde, B. K. Lipska, M. M. Herman, D. R. Weinberger, und J. E. Kleinman, „Reduced brain-derived neurotrophic factor in prefrontal cortex of patients with schizophrenia“, *Mol. Psychiatry*, Bd. 8, Nr. 6, S. 592–610, Juni 2003.
- [43] D. R. Weinberger, „Cell biology of the hippocampal formation in schizophrenia“, *Biol. Psychiatry*, Bd. 45, Nr. 4, S. 395–402, Feb. 1999.
- [44] N. Durany u. a., „Brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin 3 in schizophrenic psychoses“, *Schizophr. Res.*, Bd. 52, Nr. 1–2, S. 79–86, Okt. 2001.
- [45] T. Hashimoto u. a., „Relationship of brain-derived neurotrophic factor and its receptor TrkB to altered inhibitory prefrontal circuitry in schizophrenia“, *J. Neurosci.*, Bd. 25, Nr. 2, S. 372–383, Jan. 2005.
- [46] M. J. Green, S. L. Matheson, A. Shepherd, C. S. Weickert, und V. J. Carr, „Brain-derived neurotrophic factor levels in schizophrenia: a systematic review with meta-analysis“, *Mol. Psychiatry*, Bd. 16, Nr. 9, S. 960–972, Sep. 2011.
- [47] E. N. Rizos u. a., „Investigation of serum BDNF levels in drug-naïve patients with schizophrenia“, *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, Bd. 32, Nr. 5, S. 1308–1311, Juli 2008.
- [48] A. A. Ziegenhorn u. a., „Serum neurotrophins--a study on the time course and influencing factors in a large old age sample“, *Neurobiol. Aging*, Bd. 28, Nr. 9, S. 1436–1445, Sep. 2007.
- [49] R. L. Spitzer, J. B. Williams, M. Gibbon, und M. B. First, „The Structured Clinical Interview for DSM-III-R (SCID). I: History, rationale, and description“, *Arch. Gen. Psychiatry*, Bd. 49, Nr. 8, S. 624–629, Aug. 1992.
- [50] S. R. Kay, A. Fiszbein, und L. A. Opler, „The positive and negative syndrome scale

- (PANSS) for schizophrenia“, *Schizophr Bull*, Bd. 13, Nr. 2, S. 261–276, 1987.
- [51] R. Hellweg, C. a. F. von Arnim, M. Büchner, R. Huber, und M. W. Riepe, „Neuroprotection and neuronal dysfunction upon repetitive inhibition of oxidative phosphorylation“, *Exp. Neurol.*, Bd. 183, Nr. 2, S. 346–354, Okt. 2003.
- [52] A. H. Lee, C. Lange, R. Ricken, R. Hellweg, und U. E. Lang, „Reduced brain-derived neurotrophic factor serum concentrations in acute schizophrenic patients increase during antipsychotic treatment“, *J Clin Psychopharmacol*, Bd. 31, Nr. 3, S. 334–336, Juni 2011.
- [53] R. W. Grillo, G. L. Ottoni, R. Leke, D. O. Souza, L. V. Portela, und D. R. Lara, „Reduced serum BDNF levels in schizophrenic patients on clozapine or typical antipsychotics“, *J Psychiatr Res*, Bd. 41, Nr. 1–2, S. 31–35, Feb. 2007.
- [54] Y. Ikeda u. a., „Low serum levels of brain-derived neurotrophic factor and epidermal growth factor in patients with chronic schizophrenia“, *Schizophr. Res.*, Bd. 101, Nr. 1–3, S. 58–66, Apr. 2008.
- [55] H. J. Reis, R. Nicolato, I. G. Barbosa, P. H. Teixeira do Prado, M. A. Romano-Silva, und A. L. Teixeira, „Increased serum levels of brain-derived neurotrophic factor in chronic institutionalized patients with schizophrenia“, *Neurosci. Lett.*, Bd. 439, Nr. 2, S. 157–159, Juli 2008.
- [56] E. Shimizu u. a., „Serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in schizophrenia are indistinguishable from controls“, *Neurosci. Lett.*, Bd. 351, Nr. 2, S. 111–114, Nov. 2003.
- [57] S. Pirildar, A. S. Gönül, F. Taneli, und F. Akdeniz, „Low serum levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with schizophrenia do not elevate after antipsychotic treatment“, *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, Bd. 28, Nr. 4, S. 709–713, Juli 2004.
- [58] K. Toyooka u. a., „Decreased levels of brain-derived neurotrophic factor in serum of chronic schizophrenic patients“, *Psychiatry Res*, Bd. 110, Nr. 3, S. 249–257, Juli 2002.
- [59] M. Thompson Ray, C. S. Weickert, E. Wyatt, und M. J. Webster, „Decreased BDNF, trkB-TK+ and GAD67 mRNA expression in the hippocampus of individuals with schizophrenia and mood disorders“, *J Psychiatry Neurosci*, Bd. 36, Nr. 3, S. 195–203, Mai 2011.
- [60] E. G. Cameron und J. L. Goldberg, „Promoting CNS repair“, *Science*, Bd. 353, Nr. 6294, S. 30–31, Juli 2016.
- [61] P. E. Batchelor u. a., „Activated Macrophages and Microglia Induce Dopaminergic Sprouting in the Injured Striatum and Express Brain-Derived Neurotrophic Factor and Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor“, *J. Neurosci.*, Bd. 19, Nr. 5, S. 1708–1716, März 1999.
- [62] H. Suzuki, F. Imai, T. Kanno, und M. Sawada, „Preservation of neurotrophin expression in microglia that migrate into the gerbil’s brain across the blood–brain barrier“, *Neuroscience Letters*, Bd. 312, Nr. 2, S. 95–98, Okt. 2001.
- [63] H. Hori u. a., „Effects of olanzapine on plasma levels of catecholamine metabolites, cytokines, and brain-derived neurotrophic factor in schizophrenic patients“, *Int Clin Psychopharmacol*, Bd. 22, Nr. 1, S. 21–27, Jan. 2007.
- [64] E. N. Rizos u. a., „Reduced serum BDNF levels in patients with chronic schizophrenic disorder in relapse, who were treated with typical or atypical antipsychotics“, *World J. Biol. Psychiatry*, Bd. 11, Nr. 2 Pt 2, S. 251–255, März 2010.
- [65] Y. L. Tan, D. F. Zhou, L. Y. Cao, Y. Z. Zou, und X. Y. Zhang, „Decreased BDNF in serum of patients with chronic schizophrenia on long-term treatment with antipsychotics“, *Neurosci. Lett.*, Bd. 382, Nr. 1–2, S. 27–32, Juli 2005.
- [66] B. a. A. Bus u. a., „Determinants of serum brain-derived neurotrophic factor“,

Psychoneuroendocrinology, Bd. 36, Nr. 2, S. 228–239, Feb. 2011.

- [67] P. S. Eriksson *u. a.*, „Neurogenesis in the adult human hippocampus“, *Nat. Med.*, Bd. 4, Nr. 11, S. 1313–1317, Nov. 1998.
- [68] S. Jha, R. Rajendran, K. A. Fernandes, und V. A. Vaidya, „5-HT_{2A/2C} receptor blockade regulates progenitor cell proliferation in the adult rat hippocampus“, *Neurosci. Lett.*, Bd. 441, Nr. 2, S. 210–214, Aug. 2008.
- [69] I. Kusumi, S. Boku, und Y. Takahashi, „Psychopharmacology of atypical antipsychotic drugs: From the receptor binding profile to neuroprotection and neurogenesis“, *Psychiatry Clin. Neurosci.*, Bd. 69, Nr. 5, S. 243–258, Mai 2015.
- [70] A. M. Polter, S. Yang, R. S. Jope, und X. Li, „Functional significance of glycogen synthase kinase-3 regulation by serotonin“, *Cell. Signal.*, Bd. 24, Nr. 1, S. 265–271, Jan. 2012.
- [71] C. T. Toro und J. F. W. Deakin, „Adult neurogenesis and schizophrenia: a window on abnormal early brain development?“, *Schizophr. Res.*, Bd. 90, Nr. 1–3, S. 1–14, Feb. 2007.
- [72] M. Hetman, J. E. Cavanaugh, D. Kimelman, und Z. Xia, „Role of glycogen synthase kinase-3 β in neuronal apoptosis induced by trophic withdrawal“, *J. Neurosci.*, Bd. 20, Nr. 7, S. 2567–2574, Apr. 2000.
- [73] A. Reif, A. Schmitt, S. Fritzen, und K.-P. Lesch, „Neurogenesis and schizophrenia: dividing neurons in a divided mind?“, *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, Bd. 257, Nr. 5, S. 290–299, Aug. 2007.
- [74] F. Angelucci, A. A. Mathé, und L. Aloe, „Brain-derived neurotrophic factor and tyrosine kinase receptor TrkB in rat brain are significantly altered after haloperidol and risperidone administration“, *J. Neurosci. Res.*, Bd. 60, Nr. 6, S. 783–794, Juni 2000.
- [75] O. Bai, J. Chlan-Fourney, R. Bowen, D. Keegan, und X.-M. Li, „Expression of brain-derived neurotrophic factor mRNA in rat hippocampus after treatment with antipsychotic drugs“, *J. Neurosci. Res.*, Bd. 71, Nr. 1, S. 127–131, Jan. 2003.
- [76] H. Thoenen, „Neurotrophins and activity-dependent plasticity“, *Prog. Brain Res.*, Bd. 128, S. 183–191, 2000.
- [77] D. C. Chen *u. a.*, „Decreased levels of serum brain-derived neurotrophic factor in drug-naïve first-episode schizophrenia: relationship to clinical phenotypes“, *Psychopharmacology (Berl.)*, Bd. 207, Nr. 3, S. 375–380, Dez. 2009.
- [78] K. L. Davis, R. S. Kahn, G. Ko, und M. Davidson, „Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization“, *Am J Psychiatry*, Bd. 148, Nr. 11, S. 1474–1486, Nov. 1991.
- [79] M. Narita, K. Aoki, M. Takagi, Y. Yajima, und T. Suzuki, „Implication of brain-derived neurotrophic factor in the release of dopamine and dopamine-related behaviors induced by methamphetamine“, *Neuroscience*, Bd. 119, Nr. 3, S. 767–775, Juli 2003.
- [80] P. F. Buckley, S. Mahadik, A. Pillai, und A. Terry, „Neurotrophins and schizophrenia“, *Schizophr. Res.*, Bd. 94, Nr. 1–3, S. 1–11, Aug. 2007.
- [81] M. C. Jockers-Scherübl *u. a.*, „Brain-derived neurotrophic factor serum concentrations are increased in drug-naïve schizophrenic patients with chronic cannabis abuse and multiple substance abuse“, *Neuroscience Letters*, Bd. 371, Nr. 1, S. 79–83, Nov. 2004.
- [82] C. Laske und G. W. Eschweiler, „[Brain-derived neurotrophic factor: from nerve growth factor to modulator of brain plasticity in cognitive processes and psychiatric diseases]“, *Nervenarzt*, Bd. 77, Nr. 5, S. 523–537, Mai 2006.
- [83] J. F. Poduslo und G. L. Curran, „Permeability at the blood-brain and blood-nerve barriers of the neurotrophic factors: NGF, CNTF, NT-3, BDNF“, *Brain Res. Mol. Brain Res.*, Bd. 36, Nr. 2, S. 280–286, März 1996.

- [84] S. L. Patterson, T. Abel, T. A. S. Deuel, K. C. Martin, J. C. Rose, und E. R. Kandel, „Recombinant BDNF Rescues Deficits in Basal Synaptic Transmission and Hippocampal LTP in BDNF Knockout Mice“, *Neuron*, Bd. 16, Nr. 6, S. 1137–1145, Juni 1996.
- [85] M. Wurzelmann, J. Romeika, und D. Sun, „Therapeutic potential of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and a small molecular mimics of BDNF for traumatic brain injury“, *Neural Regen Res*, Bd. 12, Nr. 1, S. 7–12, Jan. 2017.

Danksagung

Ich danke Professor Undine Lang, die mir das Thema dieser Arbeit überlassen hat. Die Umsetzung der Arbeit war nur möglich durch ihre unkomplizierte, großzügige und tatkräftige Anleitung und Betreuung.

Die Fertigstellung der Arbeit ist Prof. BERPPOHL, seinem Wohlwollen und seiner freundlichen Langmut geschuldet. Die Endversion baut auf seinen fundamentalen Korrekturen.

Ich danke Professor Heinz, dem Klinikdirektor, dass ich diese Arbeit an seiner Klinik durchführen konnte.

Ich danke dem Personal der Station 155, Charité Campus Mitte, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, das mir bei der Rekrutierung der Patienten hilfreich und geduldig zur Seite stand und v. a. den ärztlichen Kollegen Dr. med. Florian WertenaueR und Dr. med. Gerd Willmund, die mich bei der Erhebung der PANSS-Scores fachlich berieten. Besonderer Dank gilt Professor Hellweg und dem Team seines Labors, das die BDNF-Werte bestimmte.

Ich danke Dr. Helmut Orawa, der mir bei der statistischen Auswertung kompetent geholfen hat.

Ich danke Dr. med. Tomislav Majic für seinen hartnäckigen Zuspruch und seine wertvollen Korrekturen.

Ich danke meinem Mann Edoardo Viviano, der immer an meiner Seite stand und mir Kraft gegeben hat.

Ich danke meinem Sohn Lukas für seine Geduld.

Ich danke meinen Schwiegereltern Stefania Carosi und Giuseppe Viviano für ihre moralische Unterstützung.

Ich danke meiner Mutter.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Ah Hyun Lee, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Serumkonzentrationen von Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) bei unbehandelten schizophrenen Patienten und im Verlauf der antipsychotischen Behandlung“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Ah Hyun Lee hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Ah Hyun Lee, MD Claudia Lange, MSc Roland Ricken, MD, Rainer Hellweg, MD, PhD, and Undine E. Lang, MD, PhD, Reduced brain-derived neurotrophic factor serum concentrations in acute schizophrenic patients increase during antipsychotic treatment, Journal of Clinical Psychopharmacology , 2011

- Beitrag im Einzelnen (bitte kurz ausführen): Auswertung klinischer Daten, Literaturrecherche, Abfassung

Lebenslauf

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