

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. Peter Falkai

Schizophrenie und oxidativer Stress

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Sophia Friederike Brekner

aus

München

2015

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: PD. Dr. Peter Zill

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Andreas Schuld

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Richard Musil

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 05.02.2015

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	1
1 Einleitung.....	4
1.1 Schizophrenie.....	4
1.1.1 Epidemiologie	4
1.1.2 Klinisches Erscheinungsbild.....	4
1.1.3 Verlauf.....	6
1.1.4 Klassifikation diagnostischer Untergruppen.....	8
1.1.5 Therapie.....	9
1.1.6 Ätiologie.....	11
1.1.7 Oxidativer Stress.....	15
1.2 Oxidativer Stress und Antioxidantien.....	15
1.2.1 ROS.....	16
1.2.2 Antioxidantien	18
1.2.3 Zelluläre Folgen von oxidativem Stress.....	21
1.2.4 Assoziation mit verschiedenen Krankheitsbildern.....	23
1.2.5 Genetische Variabilität beteiligter Enzyme.....	24
1.3 Schizophrenie und oxidativer Stress.....	25
1.4 Fragestellung und Vorgehensweise.....	26
2 Material und Methoden.....	27
2.1 Studiendesign.....	27
2.2 Studienteilnehmer.....	27
2.2.1 Patientenkollektiv	27
2.2.2 Kontrollpersonen.....	28
2.3 Studienablauf	28
2.4 Messinstrumente	29
2.4.1 Positive and Negative Syndrom Scale (PANSS).....	29
2.4.2 Calgary Depression Scale for Schizophrenia (CDSS).....	30
2.4.3 Extrapyramidal Symptom Rating Scale (ESRS).....	30
2.4.4 Clinical Global Impression Scale (CGI)	31
2.4.5 Anamnestischer Fragebogen.....	31
2.4.6 Weitere Messungen	31
2.5 Labor	32
2.5.1 Glutathion	32
2.5.2 Superoxiddismutase (SOD)	33

2.5.3 Glutathion-Peroxidase.....	33
2.5.4 DNA- Präparation	33
2.5.5 Genotypisierung.....	34
2.6 Statistische Auswertung	34
3 Ergebnisse.....	36
3.1 Stichprobenbeschreibung.....	36
3.1.1 Drop Outs	36
3.1.2 Patienten	37
3.1.3 Kontrollen.....	38
3.2 Marker des oxidativen Stresses bei Patienten.....	39
3.2.1 Marker des oxidativen Stresses der gesamten Patientenstichprobe.....	39
3.2.2 Unterschied der Marker bei vorbehandelten und nicht vorbehandelten Patienten.....	39
3.3 Marker des oxidativen Stresses bei Kontrollen	40
3.4 Unterschied der Marker bei Patienten und Kontrollen.....	41
3.4.1 Unterschied der Marker der gesamten Patienten-Stichprobe und der Kontrollen	41
3.4.2 Unterschiede der Marker von vorbehandelten Patienten und Kontrollen	43
3.4.3 Unterschied der Marker bei nicht-vorbehandelten Patienten und Kontrollen ...	45
3.5 Veränderungen der klinischen Beurteilungsskalen.....	46
3.5.1 Veränderungen der PANSS-Werte	46
3.5.2 Veränderung des CDSS-Wertes	47
3.5.3 „Responder“ und „Early-Improver“ von PANSS und CDSS.....	47
3.5.4 Veränderungen des CGI-Wertes.....	48
3.5.5 Veränderung des ESRS-Wertes	49
3.6 Unterschied der Marker bei „Respondern“ und „Early Improvern“	49
3.7 Einfluss der Labormarker	50
3.7.1 Einflussvariable SOD	50
3.7.2 Einflussvariable GPx.....	52
3.7.3 Einflussvariable Quotient von freiem und oxidiertem Glutathion.....	54
3.7.4 Einfluss der Biomarker von V0 auf die Veränderung der Klinik.....	56
3.8 Prädiktionsmodell.....	58
3.9 Genetik	59
3.9.1 Genotypenverteilung bei Patienten und Kontrollen	59
3.9.2 Assoziation zwischen Genotyp und Laborwert.....	60
4 Diskussion	62

4.1 Klinischer Verlauf	62
4.1.1 PANSS	62
4.1.2 CDSS.....	63
4.1.3 CGI	64
4.1.4 ESRS.....	64
4.2 Marker des oxidativen Stresses	65
4.2.1 SOD.....	65
4.2.2 GPx	71
4.2.3 Verhältnis von freiem und oxidiertem Glutathion	75
4.3 Prädiktoreigenschaft der Marker	79
4.4 Genetik	80
4.4.1 SOD2 (Val16Ala)	80
4.4.2 GPX1 (Pro200Leu)	81
4.4.3 GSTP1 (Ile105Val).....	81
4.4.4 CAT (-262C/T)	82
4.5 Limitationen und methodische Einschränkungen	82
4.6 Schlussfolgerung und Ausblick	82
5 Literatur	86
6 Tabellenverzeichnis	103
7 Abbildungsverzeichnis	106
8 Danksagung	108

Abkürzungsverzeichnis

$^1\text{O}_2$	Singulärer Sauerstoff
ClO^-	Hypochlorid
H_2O_2	Wasserstoffperoxid
$\text{O}_2^{\cdot-}$	Superoxid Anion
$\cdot\text{OH}$	Hydroxylradikal
$\cdot\text{HOO}$	Hydroperoxyradikal
A	Adenin
ACT	Akzeptanz- und Commitmenttherapie
ANOVA	Analysis of variance
AODS	Antioxidant defense system
C	Cytosin
CAT	Katalase
CBT	Kognitive-behaviorale Psychotherapie
CDSS	Calgary Depression Scale for Schizophrenia
CGI	Clinical Global Impression Scale
CT	Computertomographie
Cu	Kupfer
DSM	Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EKT	Elektrokrampftherapie
EPS	Extrapyramidalsymptomatik

ESRS	Extrapyramidal Symptom Rating Scale
F	F-Wert
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
G	Guanin
GABA	γ -Aminobuttersäure
GLUT	Gesamt-Glutathion
GPx	Glutathionperoxidase
GR	Glutathionreduktase
GSH	Freies Glutathion
GSSH	Glutathiondisulfid
HPLC	High-pressure liquid chromatography
ICD-10	„International Classification of Diseases and Related Health Problems“
l	Liter
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität München
LOCF	„Last observation carried forward“
LSD	Lysergsäurediethylamid
min	Minuten
ml	Milliliter
Mn	Magnesium
MRT	Magnetresonanztomographie
nm	Nanometer
nmol	Nanomol

p	p-Wert
PCP	Phencyclidine
PET	Positronen-Emissionstomographie
PUFA	Mehrfach ungesättigte Fettsäuren (polyunsaturated fatty acids)
r	Korrelationskoeffizient
ROS	Reactive Oxygen Species
SD	Standardabweichung
SOD	Superoxiddismutase
SPECT	Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie
T	t-Wert
T	Thymin
TAS	Total Antioxidant Status
TAOP	Total Antioxidative Potential
TBA	Thiobarbiturat-Säure
V	Visite
Z	Z-Wert
Zn	Zink
ZNS	Zentrales Nervensystem
μmol	Mikromol

1 Einleitung

1.1 Schizophrenie

1.1.1 Epidemiologie

Die Schizophrenie zeigt eine Lebenszeitprävalenz von etwas unter 1% (Stilo and Murray, 2010, Saha et al., 2005) sowie eine jährliche Inzidenzrate von 0,05% (Möller, 2011). Männer erkranken meist zwischen dem 15. und 30. Lebensjahr, Frauen etwa 3-4 Jahre später (Hafner et al., 1998). Frauen und Männer erkranken gleich häufig (Hafner, 1995).

1.1.2 Klinisches Erscheinungsbild

Laut der „International Classification of Diseases and Related Health Problems“ (ICD-10) „sind schizophrene Störungen im Allgemeinen durch grundlegende und charakteristische Störungen in Denken und Wahrnehmung sowie inadäquate und verflachte Affektivität gekennzeichnet“ (Dilling, 2011). Diese Störungen und das daraus resultierende klinische Erscheinungsbild der Schizophrenie sind sehr vielfältig und variabel. Auf Grund dessen wurden bis heute vielfache Versuche unternommen, um die zahlreichen Symptome zu ordnen und Schwerpunkte zu setzen und somit die Diagnose der Krankheit zu erleichtern.

Erstmals wurden die Symptome der Schizophrenie Ende des 19. Jahrhunderts von Emil Kraepelin beschrieben. Dieser bezeichnete eine Störung, die durch psychotische Symptomatik sowie einen starken intellektuellen Abbau im Krankheitsverlauf gekennzeichnet war und in ungewöhnlich jungem Alter auftrat als „Dementia Praecox“ (Kraepelin, 1899). Der Begriff „Schizophrenie“ (griech. Spaltung des Geistes) wurde 1911 erstmals von Eugen Bleuler benannt. Dieser knüpfte an Kraepelins Erkenntnisse an, differenzierte und konkretisierte diese jedoch neu. So teilte er die psychischen Veränderungen in Grundsymptome und akzessorische Symptome ein (Möller, 2009). In der neueren Diskussion der Psychopathologie der Schizophrenie ist das momentan bedeutendste System, die Einteilung in Positiv- und Negativ Symptomatik (Möller, 2011). Unter den Positivsymptomen sind Kennzeichen der Krankheit zu verstehen, welche sich in Denk- oder Verhaltensweisen äußern, die bei „normalen“, gesunden Menschen nicht zu beobachten sind. Die Negativ- oder Minussymptomatik beschreibt wiederum Verhalten oder Komponenten der Affektivität, welche bei schizophrenen Patienten weniger ausgeprägt sind als bei Gesunden (Zubin, 1985). Zu den Positivsymptomen zählen folglich unter anderem Halluzinationen, Wahnbildung, formale Denkstö-

rungen und Ich-Störungen. Negativsymptome sind beispielsweise Anhedonie (Unfähigkeit Freude zu empfinden), Affektarmut, Aufmerksamkeitsstörungen, sozialer Rückzug, Apathie und Gedankenarmut (Tamminga and Holcomb, 2005, Andreasen, 2000). Tabelle 1 gibt eine Übersicht über die wichtigsten Positiv- und Negativsymptome:

Tabelle 1: Übersicht über Positiv- und Negativsymptome

Positivsymptome	Negativsymptome
Wahn	Anhedonie
Halluzinationen	Affektarmut
Formale Denkstörungen	Apathie
Bizarres oder desorganisiertes Verhalten	Aufmerksamkeitsstörungen

Die Verteilung der einzelnen Symptome im individuellen Krankheitsverlauf eines Patienten ist sehr variabel. So gibt es Patienten, deren Psychopathologie ihren Schwerpunkt in der Positivsymptomatik erkennen lässt und Patienten, die vorrangig von Minussymptomen betroffen sind (Andreasen, 2000). Allerdings konnte gezeigt werden, dass die Negativsymptomatik zu Beginn der Erkrankung im Gegensatz zu floriden psychotischen Symptomen eher in den Hintergrund tritt, dafür aber in der subakuten bzw. chronischen Phase das klinische Bild dominiert (McCreadie et al., 1989, Möller, 2011). Ebenfalls wurde vereinzelt ermittelt, dass ein vorrangiges Leiden an Minussymptomatik, vor allem im frühen Krankheitsstadium, eher mit einem langwierigen Krankheitsverlauf und einer schlechteren Prognose assoziiert ist (Fenton and McGlashan, 1991b, Messias et al., 2007).

Heutzutage werden für die Diagnostik von schizophrenen Störungen operationalisierte Klassifikationssysteme verwendet. Die wichtigsten sind hierbei die der ICD-10 oder der amerikanischen DSM-IV-TR (Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen) ((DSM-IV-TR), 2000). Mittlerweile ist hier bereits die fünfte Version erschienen, die vorliegende Arbeit bezieht sich allerdings auf die vierte Version. Hierbei wird für die Diagnose der Schizophrenie die Erfüllung bestimmter Kriterien gefordert.

Die für diese Untersuchung noch relevante DSM-IV fordert die in Tabelle 2 ersichtlichen Kriterien:

Tabelle 2: Diagnosekriterien nach DSM IV

A: Mindestens zwei der charakteristischen Symptome, bestehend für die Zeitspanne von mind. einem Monat:

- Wahn
- Halluzinationen
- Desorganisierte Sprechweise
- Grob desorganisiertes oder katatonisches Verhalten
- Negative Symptome (flacher Affekt, Alogie...)

BEACHTEN: bei bizarrem Wahn und kommentierenden oder dialogisierenden Stimmen nur ein A-Kriterium notwendig

B: Soziale/berufliche Leistungseinbuße in einem oder mehreren Funktionsbereichen (Arbeit, soziale Beziehungen, Selbstfürsorge)

C: Dauer: Krankheitszeichen anhaltend für mindestens sechs Monate, davon mindestens ein Monat mit florider Symptomatik

In der DSM-IV ist folglich ein Auftreten, der unter A gelisteten Kriterien für die Zeitspanne von einem Monat gefordert, wobei einige Symptome mindestens sechs Monate anhalten sollten (C). Zuzüglich weisen die Patienten Zeichen von sozialer und beruflicher Dysfunktion auf (B) (Saß, 2003).

1.1.3 Verlauf

Der Verlauf der schizophrenen Erkrankung ist sehr variabel (Huber, 1997, Jablensky, 2000, Möller, 2011), sodass kein allgemeines Schema für Entwicklung und Fortgang der Krankheit formuliert werden kann. Dennoch konnten auf Grund von Longitudinalstudien häufige Verlaufs- und Ausgangsmöglichkeiten ermittelt werden.

Erkrankungsbeginn: Der Erkrankungsbeginn erfolgt meist akut bzw. subakut und selten chronisch. So entwickelt sich die erste psychotische Symptomatik häufig innerhalb von

etwa einem Monat, selten ist ein chronischer Beginn im Zeitraum von mehr als sechs Wochen zu beobachten (Huber, 2005).

Prodromalstadium: Dem Auftreten schizophrener Symptomatik geht in vielen Fällen zuerst ein Prodromalstadium voraus, welches sich in unspezifischen Symptomen äußert. Die Kennzeichen reichen von Schlaf- und Konzentrationsstörungen bis zu Ängsten oder plötzlichem Alkohol- oder Drogenmissbrauch (Möller, 2011). Durchschnittlich hat das Prodromalstadium eine Dauer von zwei bis fünf Jahren (Beiser et al., 1993).

Krankheitsverlauf und -ausgang: Das Alter der Erstmanifestation kann im zweiten bis dritten Lebensjahrzehnt angegeben werden. So erkrankten etwa 50% der Patienten vor dem 25. Lebensjahr (Freyberger and Ahrens, 2012). In den meisten Fällen ist die Schizophrenie durch einen langjährigen Krankheitsverlauf mit mehreren Episoden gekennzeichnet. Über Dauer und Anzahl der symptomatischen Episoden sowie der dazwischenliegenden Intervalle ist keine eindeutige Aussage zu machen, zumal sie stark von Dauer und Art der Therapie abhängig sind (Möller, 2011). Eine Langzeitstudie aus dem Jahre 1976 von Ciompi und Möller konnte beispielsweise bei etwa 50% ihrer Probanden einen Verlauf mit zahlreichen Krankheitsepisoden und Rückfällen beobachten, während ein Drittel der Teilnehmer einen chronischen Verlauf mit geringem Ansprechen auf Therapie aufweisen. Eine kurze Krankheitsdauer mit vollständiger Remission wurde nur bei einem kleinen Anteil beobachtet (Ciompi and Muller, 1976). Huber et al. führten 1979 eine ähnliche Verlaufsstudie mit fast 800 Patienten in Deutschland durch. Es wurde bei 48% Prozent der Teilnehmer ein Verlauf mit zahlreichen Krankheitsepisoden, bei 30% ein chronisch progredientes Krankheitsbild und bei 22% ein einmaliger Krankheitsschub ermittelt (Huber, 1997). Beide Studien demonstrierten somit sehr ähnliche Ergebnisse. Die meisten Patienten scheinen folglich an einem schubweisen, episodischen Verlauf zu leiden. Hierbei können zwar in jeder Episode jede Art von Symptomen, ob positiv oder negativ, auftreten, allerdings wurde insgesamt während des Krankheitsverlaufes eine Abnahme der paranoid-halluzinatorischen Symptomatik und eine Zunahme der Negativsymptomatik beobachtet (Möller, 2011). In Bezug auf den Krankheitsausgang ermittelten Huber et al., dass nach einer Beobachtungszeit von etwa 20 Jahren 22% der Probanden völlig symptomlos waren, während 78% an unterschiedlich schwerwiegenden Residualzuständen litten. Insgesamt waren zu diesem Zeitpunkt 39% der Patienten wieder fähig einen Beruf auszuüben (Freyberger and Ahrens, 2012). Cutting et al. fassten 1986 einige Studien zum Krankheitsausgang zusammen und kamen zu dem Ergebnis, dass 13% einen guten und 45% einen schlechten Ausgang vorwiesen. Die restlichen 42% erreichten ein mittleres Niveau (Möller 2006).

1.1.4 Klassifikation diagnostischer Untergruppen

Schon Bleuler hatte 1911 von der „Gruppe der Schizophrenien“ (Bleuler, 1911) gesprochen und damit angedeutet, dass das Krankheitsbild in weitere Untergruppen zu unterteilen ist. So kann die Schizophrenie, abhängig davon welche Symptomatik die Psychopathologie dominiert, in weitere Unterformen eingeteilt werden, die jedoch im Verlauf der Erkrankung ineinander übergehen können. ICD-10 und DSM-IV definieren die Untergruppen auf unterschiedliche Weise (Dilling, 2011, Saß, 2003). Die Schnittmenge der beiden Systeme ergibt die klassische Einteilung in paranoide, hebephrene und katatone Schizophrenie sowie die Schizophrenia simplex (Fenton and McGlashan, 1991a). Diese Formen werden im Folgenden kurz erläutert:

Paranoider Typ (295.30): Dieser Typ ist durch das Auftreten von Wahn und Halluzinationen gekennzeichnet. Das Wahngeschehen wird oft durch Verfolgungs- oder Beziehungswahn bestimmt. Bei den Halluzinationen treten am häufigsten die akustischen in Form von kommentierenden oder imperativen Stimmen auf. Der paranoide Typ ist die häufigste Form der Schizophrenie (Dilling, 2011).

Hebephrener (desorganisierter) Typ (295.10): Bei der hebephrenen Schizophrenie stehen Symptome des Affekts und des Antriebs im Vordergrund und der Krankheitsausbruch ist häufig schon auf das 15.-25. Lebensjahr verschoben (Freyberger and Ahrens, 2012).

Katatoner Typ (295.20): Dieses Krankheitsbild ist von psychomotorischer Symptomatik wie Hyper- und Hypokinesien geprägt, wobei Symptome wie Wahn oder Affektstörungen zusätzlich auftreten können (Huber, 2005).

Schizophrenia simplex: Diese seltene Form ist schwer zu diagnostizieren, da psychotische Symptome nicht auftreten und die Psychopathologie beispielsweise durch mangelnde Leistungsfähigkeit und Veränderung von Persönlichkeitsmerkmalen gekennzeichnet ist. Negativsymptomatik wird ebenfalls beobachtet (Dilling, 2011). Die Diagnose der Schizophrenia simplex wird heutzutage nicht mehr empfohlen (Möller, 2011).

Wie oben erwähnt, können einzelne, individuelle Krankheitsbilder von einem in den anderen Typ übergehen, beziehungsweise eine Mischung aus mehreren Typen darstellen. So ist die Psychopathologie von 55-75% der schizophrenen Patienten zu Beginn durch ein paranoid-halluzinatorisches Initialstadium geprägt und zeigt im späteren Verlauf Symptome aus anderen Untergruppen (Huber, 2005). Insofern die Symptoma-

tik Kennzeichen von mehreren Subtypen zu einem Zeitpunkt aufweist, kann auch ein undifferenzierter Typ bestimmt werden.

Des Weiteren ist die Begrifflichkeit der schizoaffektiven Störung (DSM IV: 295.70) zu erwähnen. Diese wurde 1933 erstmals von Kasanin als „akute schizoaffektive Psychose“ (Kasanin, 1933) beschrieben und vermochte damals keiner der beiden Gruppen zugeordnet werden, da sie sowohl durch psychotische als auch affektive Symptomatik zu gleichen Teilen charakterisiert war. Dieser Begriff gab fortan Anlass zu kontroversen Diskussionen und es werden bis in die heutige Zeit zahlreiche unterschiedliche Hypothesen geliefert, ob es sich bei einem solchen Symptomkomplex um eine eigene nosologische Entität oder einen Subtyp der schizophrenen beziehungsweise affektiven Störungen handelt (Evans et al., 1999, Benabarre et al., 2001, Maier, 2006, Cheniaux et al., 2008).

1.1.5 Therapie

Die moderne Therapie der Schizophrenie ist multimodal und umfasst psychopharmakologische, psychotherapeutische und psychosoziale beziehungsweise soziotherapeutische Strategien. Zudem sind weitere Behandlungsmöglichkeiten wie die Elektrokrampftherapie oder transkranielle Magnetstimulation (TMS) vorhanden. Zu unterscheiden ist zwischen therapeutischen Maßnahmen bei akuten Krankheitsepisoden und Langzeittherapien (Falkai et al., 2006).

1.1.5.1 Psychopharmakotherapie

Die wichtigste pharmakologische Gruppe in der medikamentösen Therapie der Schizophrenien stellen die Neuroleptika, in der neueren Bezeichnung Antipsychotika, dar (Möller, 2011). In therapeutischer Hinsicht sind diese in „klassische“ und „atypische“ Antipsychotika einzuteilen, wobei die neueren atypischen Präparate durch eine geringere Ausprägung von Extrapyramidal symptomatik (EPS) charakterisiert sind (Möller, 2011). Als wichtige klassische Antipsychotika sind unter anderen zu nennen: Haloperidol, Flupentixol, und Benperidol. Zu den atypischen Präparaten gehören beispielsweise Olanzapin, Clozapin, Quetiapin, Ziprasidon und Risperidon (Karow and Lang-Roth, 2010). Beide Gruppen wirken antipsychotisch und mindern so Symptomatik wie Halluzinationen, Wahn und formale Denkstörungen, wobei diese Art der Wirkung erst nach einer Gabe der Medikation von einigen Tagen einsetzt. Eine akute Wirkung in Form von Sedation, sowie psychomotorischer Dämpfung wird bei einigen Präparaten schon von Beginn an der Therapie erreicht (Karow and Lang-Roth, 2010). Der Wirkungsmechanismus der klassischen Antipsychotika beruht im Besonderen auf ihrer Affinität zu

D2 Dopaminrezeptoren (Miyamoto et al., 2005) und somit in ihrer Funktion als Dopaminantagonist. Atypische Präparate weisen darüber hinaus eine hohe Affinität zu anderen Rezeptoren beispielsweise serotonerge-5-HT_{2a}-Rezeptoren auf, was sehr wahrscheinlich ihr günstigeres Nebenwirkungsprofil, in Form von weniger Extrapyramidal-symptomatik (EPS), begründet (Lieberman, 1993). Als EPS werden Symptome der Motorik wie Dystonie, Akathisie, Parkinsonismus sowie Früh- und tardive Dyskinesien zusammengefasst (Falkai et al., 2006). Ein weiterer Nachteil der klassischen Präparate ist ihr insuffizienter Einfluss auf die Negativsymptomatik. So werden produktive Symptome oftmals ausreichend eingedämmt, jedoch leiden die Patienten im weiteren Verlauf beispielsweise an Dysphorie (Hasan et al., 2012). Der Behandlung mit atypischen Antipsychotika konnte außerdem ein positiver Einfluss auf kognitive Störungen sowie eine Verbesserung der Lebensqualität nachgewiesen werden (Meltzer, 1999). Zu den wichtigsten unerwünschten Wirkungen der neuen Antipsychotika gehören Gewichtszunahme sowie Störungen des Lipid- und Glucosestoffwechsels (Nasrallah, 2008).

1.1.5.2 Sozio- und Psychotherapie

Bei der sozio- bzw. psychotherapeutischen Komponente der Therapie schizophrener Patienten können verschiedene Interventionen zur Anwendung kommen. Nach Puschner et al. werden diese vor allem zu zwei Zwecken genutzt: zum einen als adjuvante Maßnahme neben der pharmakologischen Therapie. Hier soll die Psychotherapie die pharmakologische Behandlung unterstützen, indem das Bewusstsein und Wissen über das eigene Krankheitsbild verbessert wird, wobei die Compliance in Bezug auf die Medikation gestärkt werden kann. In einer zweiten Funktion wird die Psychotherapie als integrative Maßnahme genutzt, wenn sich herausstellt, dass ein rein pharmakologischer Therapieplan nicht die gewünschte Besserung erzielen kann. In diesem Fall stellen Sozio- und Psychotherapie eigenständige Maßnahmen zur Reduktion der Symptomatik dar (Puschner et al., 2006).

1.1.5.3 Akut- und Langzeittherapie

Im Falle einer akut-psychotischen Episode steht die pharmakologische Behandlung im Vordergrund und sollte ohne Verzögerung eingeleitet werden, um eine schnelle Linderung der Symptome zu erreichen und schlimmere Folgen wie die Gefährdung des Patienten oder Anderer zu vermeiden (Hasan et al., 2012). Natürlich sind Unterschiede in der Therapie einer Erstmanifestation oder eine aktuelle Exazerbation der vorbestehenden Erkrankung zu beachten. Jedoch können einige Grundsätze verallgemeinert werden: So sollte vorerst eine Monotherapie angestrebt werden, wobei in Bezug auf die Auswahl des Präparats früher in mehreren Leitlinien Atypika als Präparate erster Wahl

genannt wurden (Wobrock et al., 2004, Falkai et al., 2006, Miyamoto et al., 2005, Hasan et al., 2012), heute jedoch diese Vorrangstellung nur noch im Bezug auf bestimmte Aspekte wie die Negativsymptomatik gesehen wird (Hasan et al., 2012). Zusätzlich können adjuvant andere Medikamentengruppen bei entsprechenden Symptomen dazugegeben werden. So sind beispielsweise Benzodiazepine zur Anxiolyse bzw. zur Behandlung von Agitiertheit kurzzeitig sinnvoll (Hasan et al., 2012). Die Psycho- bzw. Soziotherapie sollte in der akuten Phase der Erkrankung vorrangig das Ziel verfolgen ebenfalls Symptome zu lindern. Hierbei kann beispielsweise eine Stressreduktion durch tagesstrukturierende Maßnahmen erreicht werden. Ebenfalls ist die Weitergabe von Informationen an den Patienten in Bezug auf das Krankheitsbild sowie den folgenden Therapieplan wichtig, um ein vertrauensvolles Arzt-Patienten-Verhältnis zu schaffen (Wobrock et al., 2004). Eine Elektrokrampftherapie (EKT) kann indiziert sein, wenn ein lebensbedrohlicher neuroleptikaresistenter katatoner Stupor vorliegt (Wobrock et al., 2004). Da die schizophrenen Störungen oftmals einen episodischen Verlauf mit mehreren Rezidiven vorweisen (siehe 1.1.2), ist eine Langzeitbehandlung sowohl auf pharmakologischer wie auch auf psychotherapeutischer Ebene für alle Patienten empfehlenswert. Diese dient der Stabilisierung des Patienten durch weitere Behandlung der Symptomatik und der Rückfallprophylaxe (Hasan et al., 2012).

1.1.6 Ätiologie

Bei der Ätiologie der Schizophrenie wird von einer multifaktoriellen Genese ausgegangen. Viele, teils noch unzureichend erforschte Faktoren, sind am Ausbruch der Krankheit beteiligt. Zubin und Spring entwickelten 1977 das „Vulnerabilitäts-Stress Modell“ (Zubin and Spring, 1977), welches versucht, die Entstehung der Krankheit bei einem einzelnen Individuum zu erläutern. Demnach kommt es prä- bzw. perinatal zu genetischen bzw. anderen exogenen Einflüssen, die zu einer Vulnerabilität oder, anders gesagt, zu einer Prädisposition für den Ausbruch der schizophrenen Erkrankung führen. Ist diese gegeben, können spätere Stressoren, die auf ein „nicht-prädisponiertes“ Individuum keine Auswirkungen hätten, zum Erkrankungsbeginn der Schizophrenie führen (Stamm and Buhler, 2001). Zu den Vulnerabilitätsfaktoren zählen vor allem genetische Veränderungen sowie prä- und perinatale Schäden, zum Beispiel im Rahmen von Virusinfektionen während der Schwangerschaft (Freyberger and Ahrens, 2012). Diese können dann hirnstrukturelle oder biochemische Veränderungen hervorrufen und so eine Prädisposition bedingen. Im Folgenden soll auf einzelne Theorien und Befunde näher eingegangen werden.

1.1.6.1 Genetische Alterationen

Eine genetische Vulnerabilität gilt mittlerweile als zweifelsfrei belegt, was durch zahlreiche Zwillings- und Adoptionsstudien ermittelt werden konnte. Das Erkrankungsrisiko von Verwandten schizophrener Patienten ist höher. Laut Berger et al. erkrankten 12% der Kinder eines Patienten selbst an Schizophrenie und 50% zeigen andere psychische Symptome (Berger, 2012). Sind beide Elternteile erkrankt, steigt das Risiko schon auf 40-68% (Huber, 2005). Für die Konkordanzrate monozygoter Zwillinge kann ein durchschnittlicher Wert von etwa 50% angegeben werden, während die Rate dizygoter Zwillinge nur bei etwa 10-15% liegt (Farmer et al., 1987, Onstad et al., 1991, Cannon et al., 1998). Durch Adoptionsstudien konnte gezeigt werden, dass das Erkrankungsrisiko adoptierter Kinder mit schizophrenen biologischen Eltern höher ist als von Kindern mit gesunden biologischen Eltern und schizophrenen Adoptiveltern (Jablensky, 2000). Kendler et al. zeigten, dass vor allem bei Patienten, die vorwiegend unter Negativsymptomatik leiden, eine dementsprechende familiäre Belastung vorhanden zu sein scheint (Kendler et al., 1995). Der aktuelle Fokus der Wissenschaft richtet sich nun darauf, die verantwortlichen Chromosomen bzw. Genloci anhand von genomweiten Studien zu identifizieren (Stefansson et al., 2009). Neuere Hypothesen gehen davon aus, dass einzelne Gene mit geringer Häufigkeit und großem Einfluss und häufige Polymorphismen mit geringerem Einfluss gleichermaßen das Erkrankungsrisiko beeinflussen (Svrakic et al., 2013).

1.1.6.2 Perinatale Schäden

Als weiterer Faktor, der zu einer erhöhten Vulnerabilität eines Individuums führen könnte, werden Komplikationen während Schwangerschaft und Geburt diskutiert. So sind schizophrene Patienten öfter von prä- und perinatalen Schäden betroffen (Geddes et al., 1999). Zu den häufigsten Komplikationen zählen Präeklampsie sowie postnatale intensivmedizinische Betreuung des Neugeborenen (Kendell et al., 1996). Man nimmt an, dass diese und weitere Faktoren, wie beispielsweise Hypoxie oder Frühgeburtlichkeit, zu feinsten Hirnschäden führen, die später den Krankheitsausbruch begünstigen könnten (Naber and Briken, 2004). Auch frühe Entzündungen des ZNS, beispielsweise durch eine Virusinfektion, wurden mit einem späteren Erkranken an Schizophrenie assoziiert (Rantakallio et al., 1997).

1.1.6.3 Neurochemische Veränderungen

Abgeleitet von der Wirksamkeit der Antipsychotika, welche als Dopaminantagonisten im zentralen Nervensystem (ZNS) fungieren, sowie von der Verursachung psychoti-

scher Nebenwirkungen durch Dopaminagonisten, entwickelte van Rossum 1966 die Theorie, dass schizophrene Symptome durch eine Hyperaktivität dopaminergere Bahnen in limbischen Hirnregionen verursacht werden (van Rossum, 1966). Dieser Vorschlag wurde später durch die Erkenntnis unterstützt, dass die klinische Dosis der Präparate mit ihrer Fähigkeit D2-Rezeptoren zu blockieren, korrelierte (Seeman and Lee, 1975). Da die Negativsymptomatik nicht ebenso gut wie die produktiven Symptome auf die Therapie mit Dopaminantagonisten ansprachen (Andreasen and Olsen, 1982), wurde die Hypothese in Frage gestellt. Es folgte eine erweiterte These, welche eine Dysbalance zwischen dem mesokortikalen und dem mesolimbischen, striatalen dopaminergen System vorschlug. Hierbei wurde eine Hypofrontalität, im Rahmen einer dopaminergen Unteraktivität mesokortikaler Bahnen für die Negativsymptomatik verantwortlich gemacht, während die Überaktivität im mesolimbischen System zu Positivsymptomatik führe (Davis et al., 1991). Neuere PET (Positronen-Emissionstomographie) und SPECT (Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie) Untersuchungen stützen diese Hypothese (Laruelle and Abi-Dargham, 1999, Abi-Dargham, 2004).

In den letzten Jahren wurden diese Thesen hinsichtlich einer Beteiligung anderer Transmittersysteme erweitert. Dadurch, dass bei der Einnahme von Glutamatantagonisten wie dem Anästhetikum Ketamin und der Droge Phencyclidine (PCP) oftmals Zustände zu beobachten waren, die sowohl positive als auch negative und kognitive Symptome einer Schizophrenie umfassten, wurde angenommen, dass einer Unterfunktion des glutamatergen Systems ebenfalls eine Rolle in der Psychopathologie der Erkrankung zuzuschreiben sei (Tamminga and Holcomb, 2005). Auch der Denkanstoß über die Rolle des Serotonins wurde durch die psychotische Wirkung einer Droge gegeben. So kann, durch die Tatsache, dass Lysergsäurediethylamid (LSD), welches eine ähnliche Struktur wie Serotonin aufweist und schizophrene Symptome verursacht, davon ausgegangen werden, dass der Neurotransmitter selbst zumindest teilweise psychopathologische Relevanz hat (Carlsson, 2006). Auch der Wirkungsmechanismus neuerer atypischer Antipsychotika, welche nicht nur an dopaminergere sondern auch an serotonergere Rezeptoren als Antagonisten fungieren, spricht für die Beteiligung des Neurotransmitters (Breier, 1995). Bekräftigt wird diese These ebenfalls durch Studien, die einen antipsychotischen Effekt bei Präparaten feststellten, welche lediglich als 5HT_{2a}-Antagonisten, aber keineswegs als Dopaminantagonisten wirken (Tamminga and Holcomb, 2005). Des Weiteren wird momentan auch eine Beteiligung des alphaadrenergen und des muskarinergere Systems diskutiert (Cerovecki et al., 2013).

1.1.6.4 Morphologische und funktionelle Hirnveränderungen

Mit bildgebenden Verfahren wie der Computertomographie (CT) sowie der Magnetresonanztomographie (MRT) konnten in zahlreichen Studien morphometrische Hirnveränderungen bei schizophrenen Patienten beschrieben werden. So konnte eine Verkleinerung des gesamten Gehirns (Meisenzahl et al., 1999, Lawrie and Abukmeil, 1998) sowie eine Erweiterung der Hirnventrikel festgestellt werden (Lawrie and Abukmeil, 1998, Van Horn and McManus, 1992). Diese Veränderungen wurden auch bei unbehandelten Patienten in der ersten Episode beobachtet, was die medikamentöse Behandlung als Ursache der strukturellen Unterschiede ausschließt (Harrison, 1999). Ebenfalls wurden strukturelle Veränderungen einzelner Hirnregionen nachgewiesen: Die Amygdala-Hippocampusregion sowie andere Teile des Temporallappens wiesen im Vergleich zu gesunden Kontrollen ein reduziertes Volumen auf (Honea et al., 2005, Wright et al., 2000) und auch für das Corpus Callosum konnte eine Verkleinerung nachgewiesen werden (Meisenzahl et al., 1999). Auf neuropathologischer, mikroskopischer Ebene konnten diese Befunde mit Erniedrigungen von Dichte und Größe der Neuronen assoziiert werden (Arnold and Trojanowski, 1996). Einige Studien ergaben, dass die Veränderungen im Verlauf der Krankheit fortschreiten. So wurde eine Zunahme der Ventrikelvergrößerung bei Patienten mit einem schlechten Krankheitsverlauf nachgewiesen (Lieberman et al., 2001, Cahn et al., 2006). Durch bildgebende Verfahren wie PET und die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) konnten hirnfunktionelle Veränderungen untersucht werden. Hierbei wird bei schizophrenen Patienten eine sogenannte Hypofrontalität beobachtet, welche sich in den Untersuchungen sowohl durch eine Minderperfusion des frontalen Cortex als auch durch einen verminderten Glukoseumsatz äußert (Berger, 2012). Allerdings wurden auch Befunde für eine Hyperfrontalität vorgestellt, sodass diese Thematik kritisch diskutiert wird (Falkai et al., 2001).

1.1.6.5 Psychosoziale Faktoren

Verschiedene psychosoziale Faktoren werden als potenzielle Auslösefaktoren für die Krankheit diskutiert. Was die Erstmanifestation angeht, konnten noch wenige explizite Aussagen getroffen werden. Für eine Exazerbation einer weiteren schizophrenen Episode konnten jedoch Trigger gefunden werden: Von großer Bedeutung hinsichtlich der Suche nach psychosozialen Stressfaktoren ist die Life-Event-Forschung. Hierbei wird der Einfluss von extremen und belastenden Lebensereignissen auf den Ausbruch der Krankheit untersucht. Dabei konnte gezeigt werden, dass eine Veränderung der Symptomatik im Sinne einer weiteren schizophrenen Episode, mit solchen Vorkommnissen

korreliert (Norman and Malla, 1993, Malla et al., 1990). Das „Expressed-Emotion“-Konzept stellt einen weiteren möglichen Auslösefaktor dar. Darunter ist eine innerhalb der Familie hohe Anzahl an emotionalen, vor allem aber kritischen Äußerungen, gegenüber dem Patienten zu verstehen, welche die Exazerbation der Krankheit begünstigen sollen. Der Zusammenhang zwischen „Expressed Emotions“ und Rezidiven ist belegt (King, 2000, Kavanagh, 1992), jedoch konnte keine Korrelation zur Erstmanifestation der Krankheit gezeigt werden. Als weiterer psychosozialer Aspekt kann die Zugehörigkeit zu einer bestimmten sozialen Schicht angesehen werden. So wurde ermittelt, dass Menschen aus einem sozial schwächeren Milieu ein höheres Erkrankungsrisiko aufweisen (Möller, 2011). Allerdings muss dieser Umstand als Folge der Krankheit angesehen werden, was mit der „Drift-Hypothese“ erklärt werden kann: Durch die Symptome kommt es zu sozialen und ökonomischen Problemen, welche zu einem „abdriften“ in untere Schichten führen (Huber, 2005).

1.1.7 Oxidativer Stress

Die Annahme, dass oxidativer Stress und die aus ihm resultierenden Veränderungen durch Radikale zum Teil eine pathophysiologische Rolle in Bezug auf die Schizophrenie spielen, wird seit mehreren Jahren diskutiert (Reddy and Yao, 1996, Yao et al., 2001, Do et al., 2009, Boskovic et al., 2011, Abdalla et al., 1986). Es wurden zahlreiche Untersuchungen durchgeführt, welche, sowohl auf zentraler als auch auf peripherer Ebene, zum einen Biomarker des Schadens durch ROS, zum anderen auch das antioxidative System untersuchten. Die genauen Begrifflichkeiten des oxidativen Stresses und des antioxidativen Systems sowie die aktuelle Studienlage zu deren Zusammenhang mit der Erkrankung Schizophrenie werden im Folgenden näher erläutert.

1.2 Oxidativer Stress und Antioxidantien

Als oxidativer Stress wird eine Stoffwechsellage des Körpers bezeichnet, welche durch ein Ungleichgewicht von Produktion und Abbau von sogenannten ROS (Reactive Oxygen Species) charakterisiert ist (Sies, 1993). ROS stellen besonders reaktive Formen des Sauerstoffes dar. So gehören hierzu Radikale, welche durch ein oder mehrere ungepaarte Elektronen im äußeren Orbital gekennzeichnet sind (Berg et al., 2004). Diese Konfiguration führt dazu, dass diese Atome bzw. Moleküle danach streben, andere Atome/Moleküle zu oxidieren, was bedeutet, ihnen Elektronen zu „entreißen“, um Stabilität zu erlangen (Kohen and Nyska, 2002). ROS sind verschiedene physiologische Funktionen zuzuschreiben, jedoch führen sie zahlreichen zellulären Strukturen Schaden zu, der mit verschiedensten Krankheiten assoziiert sein kann (siehe 1.2.3).

Zu den ROS zählen zum einen freie Radikale wie das Superoxid Anion ($O_2^{\cdot-}$), das Hydroxylradikal ($\cdot OH$) und das Hydroperoxylradikal ($\cdot HOO$) und zum anderen ebenso auch Nicht-Radikale wie Wasserstoffperoxid (H_2O_2), singulärer Sauerstoff (1O_2) oder Hypochlorid (ClO^-) (Halliwell, 2006). Nicht-Radikale sind per Definition keine Radikale, besitzen folglich keine ungepaarten Elektronen im äußeren Orbital, jedoch können sie teilweise trotzdem oxidierend wirken oder schnell zu Radikalen reagieren. Tabelle 3 gibt eine Übersicht über die Einteilung von ROS.

Tabelle 3: Einteilung von ROS

Radikale	Nicht-Radikale
Superoxid-Anion ($O_2^{\cdot-}$)	Wasserstoffperoxid (H_2O_2)
Hydroxylradikal ($\cdot OH$)	Singulärer Sauerstoff (1O_2)
Hydroperoxylradikal ($\cdot HOO$)	Hypochlorid (ClO^-)

Unter physiologischen Bedingungen ist es dem Körper möglich, sich gegen die Radikale zu schützen. Hierzu dient das sogenannte AODS (antioxidant defense system), welches aus Molekülen und Enzymen besteht, deren Aufgabe es ist, durch verschiedene Mechanismen die Konzentration von ROS zu senken. So verhindern Antioxidantien beispielsweise deren Bildung, entfernen sie oder binden Metallionen, die bei der Bildung von ROS als Katalysatoren dienen (Bitanirhwe and Woo, 2011). Eine Verminderung dieser Stoffe kann also zu einem vermehrten Anfallen von reaktiven Oxidantien und somit zu oxidativem Stress führen.

1.2.1 ROS

Die Rolle des Sauerstoffs im menschlichen Körper kann als Paradox angesehen werden. So ist er zum einen als Energielieferant essenziell, wirkt aber zum anderen hochgiftig (Davies, 1995). Molekularer Sauerstoff wird aufgrund seiner chemischen Struktur als Diradikal bezeichnet. Er besitzt zwei ungepaarte Elektronen in seinem äußeren Orbital. Diese Elektronenkonfiguration macht ihn zu einem häufigen Reaktionspartner bei Radikalreaktionen (Riley, 1994): Im Rahmen der Atmungskette wird Sauerstoff zu Wasser reduziert wobei die ROS Superoxid-Anion ($O_2^{\cdot-}$), Hydroperoxylradikal ($\cdot HOO$), Wasserstoffperoxid (H_2O_2) und Hydroxylradikal ($\cdot OH$) gebildet werden (Yu, 1994):



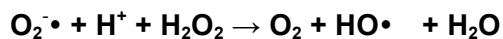
ROS sind folglich Nebenprodukte physiologischer Stoffwechselfvorgänge des Körpers. So werden bei der Verstoffwechslung von Sauerstoff im Rahmen der Energiegewinnung in jeder Körperzelle in den Mitochondrien durch Nebenreaktionen ROS generiert. Diese Vorgänge sind vermehrt in den Komplexen I (NADH-Ubiquinon-Reduktase) und III (Ubiquinol-CytochromC-Reduktase) der Atmungskette zu beobachten (Miwa and Brand, 2003). Die Produktion von ROS kann aber auch durch exogene und andere endogene Faktoren begünstigt werden. Zu den exogenen Faktoren gehören zum einen verschiedene Medikamente, Nahrungsbestandteile und Xenobiotika, zum anderen können aber auch γ -Strahlung, UV-Strahlung, Ultraschall und Luftschadstoffe einen Anstieg von ROS generieren (Kohen and Nyska, 2002, Sies, 1997). Endogen wird die Produktion von Radikalen durch verschiedenste Krankheiten gefördert (Kohen and Nyska, 2002). Trauma oder Ischämie können einen Anstieg bedingen, aber auch physiologische Prozesse, beispielsweise Phagozytenaktivierung, können zu einem vermehrten Anfallen von ROS führen (Viriri et al., 2009). Etwa 90% der ROS werden jedoch in den Mitochondrien als Nebenprodukte der oxidativen Phosphorylierung in der Atmungskette produziert (Balaban et al., 2005). Hierbei wird Sauerstoff, wie oben beschrieben, zur Energiegewinnung schrittweise zu Wasser reduziert.

Im ersten Reduktionsschritt entsteht dabei das Superoxidradikal ($\text{O}_2^{\cdot -}$). Es entsteht durch die Reduktion von molekularem Sauerstoff, was zum einen, wie oben beschrieben durch verschiedene Enzyme (z.B. NADPH-Oxidasen) und zum anderen in der mitochondrialen Membran vonstattengehen kann. Das Superoxidradikal ist selbst eher von geringerer Reaktivität, jedoch kann es auf Grund seiner Beschaffenheit zu der Bildung verschiedener anderer Radikale führen. So kann es als Brönsted-Base wirken, wobei durch Aufnahme eines Protons ein weiteres Radikal, das Hydroperoxyradikal ($\text{HOO}\cdot$) entsteht (Yu, 1994). Beide Radikale können sowohl als Oxidations- wie auch als Reduktionsmittel wirken. $\text{HOO}\cdot$ hat allerdings besonders schädigende Wirkung, da es zum einen als ungeladenes Molekül Membranen leicht passieren kann und hier besonders effektiv Lipidperoxidation bewirkt, zum anderen ist eine spontane Mutation von $\text{HOO}\cdot$ zu H_2O_2 häufiger zu beobachten als von $\text{O}_2^{\cdot -}$ (Brookes et al., 2004).

Wasserstoffperoxid ist bei der Reduktion des Sauerstoffs das zweite Zwischenprodukt. Es entsteht durch spontane Dismutation des Superoxidradikals oder häufiger katalysiert durch die Superoxiddismutase (SOD). Wasserstoffperoxid ist selbst per Definition kein Radikal, kann aber als Oxidations- oder Reduktionsmittel fungieren. Es ist gut membrangängig, jedoch nur leicht reaktiv (Nordberg and Arner, 2001). Nur selten schadet es Molekülen direkt (Yu, 1994). Der Schaden durch Wasserstoffperoxid ist meist von indirektem Charakter, da aus ihm, in der sogenannten Fenton-Reaktion, unter Beteiligung von Metallkomplexen, das wohl reaktivste Radikal das Hydroxylradikal entsteht (Thomas et al., 2009):



Des Weiteren kann das Hydroxylradikal bei Kontakt von Wasserstoffperoxid mit dem Superoxidradikal ebenfalls durch die sogenannte Haber-Weiss-Reaktion generiert werden (Liochev and Fridovich, 2002):

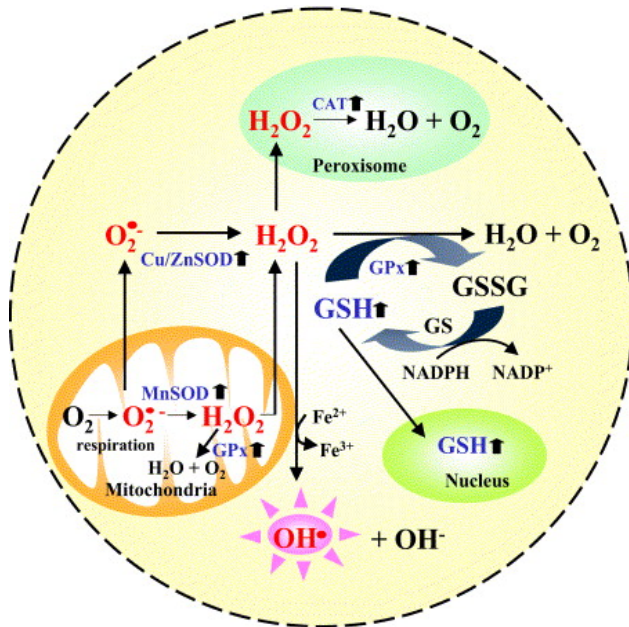


Es kann als hochreaktiv bezeichnet werden, was seiner kurzen Halbwertszeit zuzuschreiben ist, und setzt weitere Kettenreaktionen in Gang, die weitere Radikale generieren. Es reagiert wohl mit fast jedem Biomolekül in Form von Abspaltung von Wasserstoff und Elektronentransfer (Hancock et al., 2001).

1.2.2 Antioxidantien

Die Bestandteile des AODS können in enzymatische und nicht-enzymatische Komponenten eingeteilt werden. Zu den enzymatischen Antioxidantien gehören die Superoxiddismutase (SOD), die Katalase (CAT) und die Glutathion-Peroxidase (GPx). Diese Enzyme lassen die Radikale zu weniger reaktiven Molekülen reagieren. Wichtige nicht-enzymatische Antioxidantien sind Albumin, Harnsäure, Bilirubin, Vitamin C und E sowie Glutathion (GSH). Sie können selbst mit Radikalen reagieren, ohne dass hierbei erneut weitere Radikale entstehen (Yao and Keshavan, 2011). Im Folgenden wird näher auf einige Komponenten des AODS eingegangen.

Abbildung 1: Übersicht über die wichtigsten Antioxidantien.
Modifiziert aus Jang, 2003



(*MnSOD*= Mangan-Superoxiddismutase, *Cu/Zn-SOD*= Kupfer/Zink-Superoxiddismutase, *CAT*= Katalase, *GPx*= Glutathionperoxidase, *GSH*= Glutathion)

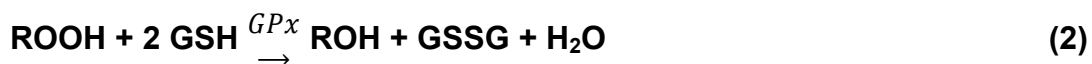
1.2.2.1 Glutathion

Glutathion (GSH) ist ein Tripeptid, welches sich aus den drei Aminosäuren Glutaminsäure, Cystein und Glycin (Glu-Cys-Gly) zusammensetzt. Glutathion ist reichlich im Zellkern und den Mitochondrien, aber auch im Zytosol vorhanden (Berk et al., 2008b), was es zu dem am häufigsten vorkommenden löslichen Redox-Puffer macht (Schafer and Buettner, 2001) und ihm somit eine unverzichtbare Rolle in der Abwehr von ROS zuzuschreiben ist. An seiner Cysteinyl-Seitenkette besitzt das Glutathion seine reaktivste funktionelle Gruppe, die Sulfhydrylgruppe. Diese kann als Elektronendonator und somit als Reduktans von reaktiven Sauerstoffradikalen dienen (Dringen, 2000). So trägt Glutathion auf verschiedene Weisen zur Aufrechterhaltung reduzierter Bedingungen bei: Zum einen kann es direkt mit Radikalen reagieren, zum anderen dient es als Elektronendonator bei der Reduktion von Peroxiden. So wird es bei der Reaktion der Glutathion-Peroxidase (siehe 1.2.2.2), welche der Detoxifikation von Wasserstoffperoxid zu Wasser dient, zu Glutathiondisulfid (GSSH) oxidiert. Durch die Glutathion-Reduktase kann GSSH dann wieder zu GSH regeneriert werden (Dringen, 2000). Eine weitere Funktion ist die Bereitstellung von anderen nicht-enzymatischen Antioxidantien

wie Vitamin C und E, welche durch Glutathion wieder zu ihrer aktiven Form reagieren (Do et al., 2009)

1.2.2.2 Glutathionperoxidase (GPx)

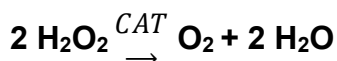
Die abgebildeten Reaktionen 1 und 2 zeigen die, bereits unter 1.2.2.1 beschriebenen, Reaktionen der Glutathionperoxidase. Bei beiden Prozessen wird GSH als Substrat verwendet und somit zu Glutathiondisulfid (GSSH) oxidiert (Epp et al., 1983):



Es sind vier verschiedene Formen der GPx bekannt (GPx 1-4). Bei der GPx 1 und 3 handelt es sich um Enzyme, die vorrangig im Zytosol ansässig sind und in nahezu allen Gewebetypen vorkommen. GPx 2 und 4 sind hauptsächlich im Gastrointestinaltrakt sowie in der Niere anzutreffen. Alle Subtypen sind Selenocystein-Metalloenzyme, welche die oben beschriebenen Reaktionen katalysieren können (Nordberg and Arner, 2001). Noch ist unklar, welchen Stellenwert die GPx in der Abwehr von ROS einnimmt. So zeigte eine US-amerikanische Studie, dass Knock-Out-Mäuse sich auch bei fehlender GPx normal entwickelten (Ho et al., 1997).

1.2.2.3 Katalase

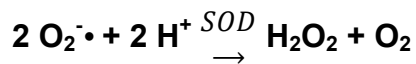
Die Katalase ist ein, vor allem in den Mitochondrien, den Lysosomen und den Peroxisomen vorhandenes, Häm enthaltendes Enzym (Mahadik and Mukherjee, 1996). Es eliminiert Wasserstoffperoxid zu Wasser und molekularem Sauerstoff und wirkt somit der Entstehung des gefährlichen Hydroxylradikals über die Fenton-Reaktion entgegen (Nordberg and Arner, 2001).



Im Zytosol und auf Kernebene kann der Katalase jedoch keine antioxidative Wirkung zugeschrieben werden, da sich Wasserstoffperoxid hier spontan in das Hydroxylradikal verwandeln kann (Mahadik and Mukherjee, 1996).

1.2.2.4 Superoxiddismutase (SOD)

Die Superoxiddismutase katalysiert die Reaktion, in welcher zwei Moleküle des Superoxidradikals zu Hydrogenperoxid und molekularem Sauerstoff reagieren:



Im menschlichen Organismus sind drei verschiedene Gruppen von Superoxiddismutasen zu unterscheiden: Die SOD1 ist ein Kupfer-Zink-Metalloenzym (Cu/Zn), welches vorwiegend im Zytosol anzutreffen ist, unter der SOD2 versteht man ein Mangan-Metalloenzym (Mn), welches ausschließlich in den Mitochondrien ansässig ist und die SOD3, ebenfalls Kupfer-Zink-haltig, befindet sich im extrazellulären Bereich (D'Alessandro and Zolla, 2011). Die oben beschriebene Reaktion katalysieren allerdings nur SOD1 und 2 (Nordberg and Arner, 2001). Die SOD1 und 2 können folglich als die zellulären Superoxiddismutasen zusammengefasst werden, wobei jedoch die SOD2 einen Anteil von fast 60% ausmacht, da in den Mitochondrien, aufgrund der Atmungskette, doppelt so viel Superoxid produziert wird wie im Zytosol (Mahadik and Mukherjee, 1996). Die Bedeutung und Relevanz dieses Enzyms verdeutlicht ebenso eine Studie aus den USA, bei welcher Knock-Out-Mäuse, denen die SOD2 fehlte, kurze Zeit nach der Geburt verstarben (Melov et al., 1998).

1.2.2.5 Weitere Antioxidantien

Ebenfalls zu den Antioxidantien zählen Vitamin E (alpha-Tocopherol) und Vitamin C (Ascorbinsäure). Vitamin E gehört zu den fettlöslichen Vitaminen und kann somit Lipidperoxidation und Kettenreaktionen in den Zellmembranen entgegenwirken, wobei es selbst oxidiert wird. Das wasserlösliche Vitamin C kann das durch die Oxidation entstandene Vitamin E-Radikal regenerieren, allerdings auch direkt mit ROS reagieren, indem es wie Vitamin E oxidiert wird (Ryan et al., 2010). Weitere wichtige Bestandteile des AODS sind Bilirubin und Albumin, wobei letzteres den größten Anteil der Antioxidantien im menschlichen Plasma ausmacht (Roche et al., 2008, Kim and Park, 2012).

1.2.3 Zelluläre Folgen von oxidativem Stress

ROS können dem Organismus bei Überproduktion oder verminderter Beseitigung durch das AODS auf verschiedenste Weise Schaden zu fügen. Dennoch darf nicht außer Acht gelassen werden, dass Sauerstoffradikale durchaus auch wichtigen physiologischen Funktionen nachkommen. So spielen ROS eine bedeutende Rolle für das Immunsystem: Bei Infektionen produzieren aktivierte Phagozyten ROS, welche der Abwehr von Mikroorganismen dienen. Beispielsweise eignet sich das Hydroxylradikal gut zur Elimination von Bakterien (Thomas et al., 1988). Außerdem verhindern sie eine Überaktivierung des Immunsystems und damit chronische Entzündungsreaktionen (Halliwell, 2011). Auch die Produktion von Interleukin-2 wird durch Sauerstoffradikale gefördert (Roth and Droge, 1991). Im Bereich der Signaltransduktion wird den Radika-

len ebenso eine wesentliche Bestimmung zugeschrieben: Sie können Apoptose und Nekrose induzieren und die Expression von verschiedenen Genen kontrollieren (Hancock et al., 2001). Viele Hormone und Zytokine nutzen ROS als second messenger (Nordberg and Arner, 2001) und durch Änderungen des intrazellulären Calciumspiegels nehmen sie ebenfalls Einfluss auf die Signaltransduktion (Mahadik and Mukherjee, 1996).

Sauerstoffradikale sind folglich durchaus von physiologischer Relevanz, jedoch führt ein Ungleichgewicht von Produktion und Abbau, und somit das Ereignis des oxidativen Stresses, zu vielfältigem Schaden. Hierbei wirken ROS durch verschiedenste Mechanismen, jedoch sind drei besonders hervorzuheben. So sind DNA-Schäden, Lipidperoxidation und Oxidation von Proteinen häufig beobachtete Folgen von oxidativem Stress und werden nun näher erläutert.

DNA-Schäden:

ROS können mutagene Schäden der DNA bewirken, indem sie ihre Bestandteile oxidieren (Maes et al., 2011). Am gefährlichsten für das Erbgut ist hierbei das reaktive Hydroxylradikal (OH^\bullet), welches direkte Veränderungen an Purin- und Pyrimidinbasen hervorruft, Doppel- und Einzelstrangbrüche produziert und zu Basenverlust und DNA-Protein-Crosslinks führen kann (Cadet et al., 1999). Das Hydroxylradikal greift hierbei die DNA unmittelbar an, jedoch können ROS auch indirekt zu Mutationen führen, da sie beispielsweise durch einen Anstieg des intrazellulären Calciumspiegels Proteasen und Nukleasen aktivieren, welche dann wiederum Zytoskelett und DNA angreifen (Halliwell and Chirico, 1993). Werden die Schäden nicht rasch von den Reparatursystemen beseitigt, entstehen bei der Replikation durch fehlerhafte Basenpaarung Mutationen (Nordberg and Arner, 2001). Jedoch können ROS im Rahmen der Proteinoxidation auch negative Auswirkung auf die Reparaturenzyme haben und diese inhibieren (Maes et al., 2011).

Lipidperoxidation:

Lipide und Fettsäuren werden von ROS oxidiert. Hierbei greifen die Radikale Fettsäuren oder fetthaltige Seitenketten an, indem sie ein Wasserstoffatom entfernen, wobei wiederum ein neues Radikal entsteht und folglich eine Kettenreaktion initiiert wird (Halliwell and Chirico, 1993). Im Besonderen die mehrfach ungesättigten Fettsäuren (polyunsaturated fatty acids, PUFAS), die wichtige Bestandteile der Plasmamembran darstellen, sind aufgrund ihrer Doppelbindungen verstärkt anfällig für die Oxidation (Maes et al., 2011). Dies führt zu Änderungen in der Beschaffenheit der Zellmembran.

So kommt es zu einem Verlust an Fluidität und Rezeptoren innerhalb der Membran können inaktiviert werden, was immense Auswirkungen auf den Zellstoffwechsel mit sich ziehen kann (Dalle-Donne et al., 2006). So wurde die Lipidperoxidation durch Sauerstoffradikale beispielsweise mit Veränderungen in der synaptischen Übertragung im Rahmen eines verminderten Dopamin- und GABA-Transports in Verbindung gebracht (Mahadik and Mukherjee, 1996).

Oxidation von Proteinen:

ROS greifen sowohl das Rückgrat wie auch die Aminosäureseitenketten von Proteinen an, was fehlerhafte Funktionen und veränderte Aktivität von Enzymen zur Folge haben kann (Nordberg and Arner, 2001, Davies, 2005). Die Oxidation bewirkt eine Veränderung der Proteinstruktur, wobei es durch das Entfernen von Wasserstoffatomen zur Spaltung von Peptidbindungen, einer Modulation von Seitenketten und Quervernetzungen kommen kann (Stadtman and Berlett, 1997). Da diese Umstrukturierung oftmals irreversibel ist, kann sie weitreichende Konsequenzen für den Zellstoffwechsel nach sich ziehen: Proteine können in ihrer enzymatischen- sowie in ihrer Bindungskapazität verändert sein, Proteolyse und Aggregation können vermehrt auftreten und die Aufnahme von Proteinen in die Zelle kann auf Grund von Strukturänderungen zu- oder abnehmen (Dalle-Donne et al., 2006).

1.2.4 Assoziation mit verschiedenen Krankheitsbildern

Oxidativer Stress wird mittlerweile in der Pathogenese zahlreicher Krankheiten mitunter als ausschlaggebender Faktor genannt. So soll der Schaden durch Sauerstoffradikale beispielsweise an der Entstehung einer Insulinresistenz beteiligt sein und wird somit als mitverantwortlich für die Erkrankung an Diabetes mellitus und dessen Komplikationen gesehen (Maritim et al., 2003). Auch in der Ätiologie kardiovaskulärer Krankheiten spielt oxidativer Stress und im Besonderen die durch ihn hervorgerufene Lipidoxidation eine wichtige Rolle (Dhalla et al., 2000). Hierbei sind vor allem die Zellen des Gefäßendothels Ziel der Angriffe durch ROS, was die Bildung von Arteriosklerose fördert (Kyaw et al., 2004). Ebenso werden durch Radikale ausgelöste Mutationen mit der Entwicklung von chronisch entzündlichen Erkrankungen, beispielsweise aus dem rheumatischen Formenkreis, in Verbindung gebracht (Tak et al., 2000, Ames et al., 1999) und sollen auch zur Entstehung von Krebskrankheiten beitragen (Halliwell, 2007, Valko et al., 2006). Die wohl bekannteste Folge von oxidativem Stress ist die von Denham Harman bereits 1956 vorgeschlagene "Free-Radical Theory Of Aging" (Harman, 1956), die ROS als Ursache des natürlichen Alterungsprozesses ansieht und heute noch ein überaus relevantes Thema der Forschung darstellt (Balaban et al., 2005,

Sohal and Orr, 2012). Im Bereich der neurodegenerativen Krankheiten wird ebenfalls eine Assoziation mit oxidativem Schaden diskutiert (Bowling and Beal, 1995, Andersen, 2004). Ein Zusammenhang mit der amyotrophen Lateralsklerose ist mittlerweile gut belegt (Barber et al., 2006) und auch bei Morbus Alzheimer scheinen die Patienten vermehrt unter oxidativem Stress zu leiden (Markesbery, 1997). Im psychiatrischen Fachgebiet zeigt sich bei mehreren Krankheitsbildern eine Verbindung zu oxidativem Stress: Sowohl Patienten mit einer majoren Depression (Maes et al., 2011), einer bipolaren Störung (Steckert et al., 2010) oder einer schizophrenen Erkrankung (siehe 1.3) weisen zum Teil auffällige Werte in Bezug auf das AODS und Produkte des oxidativen Stresses auf.

1.2.5 Genetische Variabilität beteiligter Enzyme

Innerhalb der Gene, welche wichtige Komponenten des enzymatischen antioxidativen Systems kodieren, wurden einige Einzelnukleotid-Polymorphismen (single nucleotide polymorphisms (SNPs)) identifiziert, die z.T. funktionellen Charakter aufweisen und somit zu einer veränderten Abwehr von Sauerstoffradikalen beitragen könnten. Einige in der Literatur näher untersuchte Polymorphismen in den Genen der Superoxiddismutase 2 (SOD2), der Glutathionperoxidase 1 (GPx1), der Glutathion S-Transferase sowie der Katalase sollen im Weiteren näher beschrieben werden. Das Mn-Superoxiddismutase kodierende Gen liegt auf Chromosom 6 und weist mehrere SNPs auf. Der rs4880 SNP führt zu einem Austausch von Alanin durch Valin (Val16Ala). Studien zeigten, dass das Val-Allel durch strukturelle Änderungen des Enzymes zu Fehlfunktionen in Bezug auf den Transport innerhalb der Mitochondrien führen kann (Elsakka et al., 2007). Es konnten Assoziationen zu verschiedenen Erkrankungen ermittelt werden (Choi et al., 2008, Mitrunen et al., 2001, Shimoda-Matsubayashi et al., 1996). Einzelne Studien postulieren, dass das Ala-Allel einen protektiven Effekt in Bezug auf tardive Dyskinesien haben könnte, jedoch gibt es hierzu auch widersprüchliche Ergebnisse (Hori et al., 2000, Galecki et al., 2006, Thelma et al., 2007).

Bei dem für die Glutathionperoxidase kodierenden Gen auf Chromosom 20 wurde ein funktioneller Polymorphismus (rs1050450) identifiziert, welcher einen Austausch von Prolin zu Leucin (599 C/T; Pro200Leu) bedingt. Hierbei konnte das Leu-Allel mit einem erhöhten Krebsrisiko in Zusammenhang gebracht werden (Zhao et al., 2005, Hu and Diamond, 2003), was möglicherweise durch eine geringere Sensitivität auf Stimulation des Enzyms begründet sein könnte (de Oliveira Hiragi et al., 2011).

Im Glutathion-S-Transferase kodierenden Gen auf Chromosom 11 führt der SNP rs1695 zu einem Austausch von L-Isoleucin zu Valin (Ile105Val). Hierbei scheint das Val-Allel

in vitro eine verminderte Aktivität der Glutathion-S-Transferase zu bedingen (Hu et al., 1998) und des Weiteren zu einer instabileren Form zu führen (Lang et al., 2012).

Der Polymorphismus rs1001179 auf Chromosom 11 betrifft eine Promotor-Sequenz des Katalase kodierenden Genes (262 C/T). Studien zeigten eine Assoziation des T-Allels mit erhöhten (Forsberg et al., 2001), aber auch mit erniedrigten Katalase-Aktivitäten (Nadif et al., 2005). Inwieweit die genannten genetischen Varianten durch eine Veränderung der antioxidativen Abwehr das Auftreten einer Schizophrenie begünstigen oder einen Einfluss auf die Psychopathologie bzw. mögliche Nebenwirkungen im Rahmen einer antipsychotischen Medikation ausüben, ist bislang noch unzureichend erforscht.

1.3 Schizophrenie und oxidativer Stress

Das Gehirn gilt als besonders vulnerabel für oxidativen Stress (Dringen, 2000). Dies ist zum einen durch seinen hohen Bedarf an Sauerstoff begründet, welcher für die Energieversorgung der neuronalen Prozesse benötigt wird (Mahadik and Scheffer, 1996). So beträgt sein Anteil des vom Körper genutzten Sauerstoffs trotz des vergleichsweise geringen Gewichts 20% (Bitanhirwe and Woo, 2011). Zum anderen ist das neuronale Gewebe reich an Metallen wie Eisen und Kupfer, welche als Cofaktoren in ROS-produzierenden Reaktionen fungieren können (Bitanhirwe and Woo, 2011). Weiter machen die mehrfach-ungesättigten Fettsäuren, welche Angriffspunkte für den Schaden durch ROS darstellen, einen großen Anteil des Gewebes aus (Boskovic et al., 2011). Es ist somit verständlich, dass oxidativer Stress insbesondere im Zusammenhang mit neuropsychiatrischen Krankheitsbildern diskutiert wird. So zeigten einige Studien einen erhöhten Anteil an Produkten der Lipidperoxidation wie Malondialdehyd und Thiobarbiturat Säuren (TBA) sowohl peripher als auch im neuronalen Hirngewebe und Liquor schizophrener Patienten (Mahadik and Scheffer, 1996, Zhang et al., 2010, Boskovic et al., 2011, Dietrich-Muszalska and Olas, 2009). Des Weiteren wurde eine Verminderung der PUFAs im Gehirn von Patienten nachgewiesen (Horrobin et al., 1991). Dies wurde sowohl bei vorbehandelten wie auch bei neuerkrankten Patienten beobachtet (Mahadik and Mukherjee, 1996). Ebenso bildet das antioxidative System den Focus zahlreicher Studien. In Bezug auf die nicht-enzymatische Komponente wurde eine Verminderung von Antioxidantien des Plasmas wie Vitamin C, Albumin und Bilirubin festgestellt (Reddy et al., 2003, Suboticanec et al., 1990, Yao et al., 2000). Auch für das Glutathion wurde sowohl peripher als auch zentral mehrfach ein Defizit bei erkrankten Probanden ermittelt (Altuntas et al., 2000, Pavlovic, 2002, Do et al., 2000). Präklinische Studien hatten in diesem Zusammenhang am Tiermodell eine As-

soziation zwischen einer verminderten Glutathion-Konzentration und Verhaltensänderungen sowie kognitiven Störungen gezeigt (Dean et al., 2009, Cabungcal et al., 2007). Des Weiteren wurden bei schizophrenen Patienten vielfach Veränderungen der enzymatischen Antioxidantien SOD, GPx und CAT im Vergleich zu gesunden Kontrollen ermittelt. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind jedoch vielfach widersprüchlich. So konnten teilweise höhere (Reddy et al., 1991, Wu et al., 2012, Altuntas et al., 2000, Kuloglu et al., 2002, Herken et al., 2001), niedrigere (Ranjekar et al., 2003, Raffa et al., 2009, Dadheech et al., 2008) und auch unveränderte (Sinet P. M., 1983, Srivastava et al., 2001, Yao et al., 1999, Zhang et al., 2010) Enzymaktivitäten nachgewiesen werden. Um die genaueren Auswirkungen dieser Veränderungen auf die Ausprägung und den Verlauf der Krankheit besser zu verstehen, wurden bereits einzelne Studien veröffentlicht, welche den Einfluss der Werte auf die Symptomatik untersuchten (Zhang et al., 2009, Raffa et al., 2009). Hierbei wurden bislang jedoch nur einzelne Symptomkomplexe zu einem Zeitpunkt gemessen, sodass Verlaufsuntersuchungen aktuell noch fehlen.

1.4 Fragestellung und Vorgehensweise

Bei der vorliegenden Untersuchung wurden Komponenten des enzymatischen antioxidativen Systems (SOD und GPx) sowie das nicht enzymatische Antioxidans GSH schizophrener Patienten zu Beginn der stationären Aufnahme und vier Wochen später im Verlauf einer Behandlung untersucht. Diese Werte wurden jeweils mit den Werten einer gesunden Kontrollgruppe verglichen. Außerdem wurden alle zwei Wochen, im Zeitraum von insgesamt sechs Wochen, klinische Ratings durchgeführt, welche die Positiv- und Negativsymptomatik der Erkrankung sowie die allgemeine Psychopathologie und extrapyramidale Nebenwirkung evaluierten. Ziel war es zum einen a) mögliche Unterschiede des antioxidativen Systems zwischen schizophrenen PatientInnen und gesunden Kontrollen aufzudecken, b) mögliche Veränderungen im Verlauf einer stationären Therapie zu ermitteln und c) Assoziationen zwischen den Antioxidantien und der klinischen Symptomatik und deren Verlauf zu untersuchen. Eine Genotypisierung aller Probanden in Bezug auf die oben beschriebenen funktionellen Polymorphismen in den Genen für SOD2, GPX1, GSTP1 und CAT diente der Analyse von möglichen Zusammenhängen zwischen den unterschiedlichen Genotypen und der Höhe der Laborwerte.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine prospektive klinische Verlaufsstudie zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen dem Krankheitsverlauf schizophrener Patienten und oxidativem Stress, welcher an Hand von biochemischen Markern im Blut bestimmt wird. Dies wurde mittels einer Follow-up Erhebung mit mehreren Messzeitpunkten untersucht. Die Studie wurde in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwig-Maximilians-Universität München durchgeführt und von der Ethikkommission bewilligt. Die Rekrutierung der Probanden wurde von Februar 2010 bis März 2011 durchgeführt. Alle Teilnehmer wurden umfassend über den Ablauf, Nutzen und die Risiken der Studienteilnahme aufgeklärt, erhielten eine Informationsbroschüre und unterzeichneten eine Einverständniserklärung. Die Probanden wurden explizit darauf hingewiesen, dass sie sich zu jedem Zeitpunkt, ohne Angabe von Gründen, gegen eine Teilnahme entscheiden können.

2.2 Studienteilnehmer

2.2.1 Patientenkollektiv

Es wurden Patienten aus dem stationären sowie ambulanten Betrieb der Klinik ausgewählt.

Einschlusskriterien:

- Alter 18 – 70 Jahre
- Schriftliche Einwilligungsfähigkeit oder mit gesetzlichem Betreuer
- Patienten mit einer schizophrenen Erkrankung nach DSM-IV (DSM-IV: 295.x, außer 295.40 (schizophrenieforme Störung))

Ausschlusskriterien:

- Vorliegen einer DSM- IV Achse I Störung, die nicht in den Einschlusskriterien definiert ist
- Patienten mit einem aktuellen Substanzabusus oder aktuellem Konsum bei Substanzabhängigkeit
- Patienten mit komorbider Borderline-Persönlichkeitsstörung oder dissozialer Persönlichkeitsstörung
- Signifikante somatische Komorbidität

Die Behandlung der eingeschlossenen Patienten erfolgte unter naturalistischen Bedingungen.

2.2.2 Kontrollpersonen

Um die Ergebnisse mit einer gesunden Population vergleichen zu können, wurden 48 Kontrollprobanden rekrutiert. In die Studie eingegangen sind Männer und Frauen zwischen 18 und 70 Jahren, bei denen keine aktuelle psychiatrische Diagnose nach ICD-10 vorliegt.

2.3 Studienablauf

Die Studiendauer betrug im Idealfall sechs Wochen. In diesem Zeitraum wurden die Patienten vier Mal visitiert. Die erste Visite wurde als V0 definiert. Es folgten V1-V3 in je einem Abstand von 14 Tagen.

Im Folgenden soll auf die Untersuchungen der einzelnen Visiten eingegangen werden.

An allen vier Terminen wurde mit den Patienten ein strukturiertes Gespräch mit Hilfe von mehreren Skalen geführt, auf welche im Verlauf noch eingegangen wird. Dieses diente unter anderem der Bestimmung der aktuellen Symptomatik sowie von Nebenwirkungen und somit der Krankheitsschwere bzw. dem -verlauf. Außerdem wurde bei allen Visiten die aktuelle medikamentöse Behandlung festgehalten.

Bei der sogenannten Baseline-Visite (V0) erfolgte die erste Blutabnahme, bei welcher die Marker des oxidativen Stresses Superoxiddismutase (SOD), Glutathionperoxidase (GPx) und Glutathion bestimmt wurden. Des Weiteren wurde die Symptomatik anhand der klinischen Skalen erhoben und anamnestische Daten festgehalten. Außerdem wurde das Genetik-Labor abgenommen.

Im Rahmen der V1 wurde lediglich das klinische Rating anhand der Skalen durchgeführt. Die V2 beinhaltete erneut die Abnahme der Marker des oxidativen Stresses und das Rating. Bei der letzten Visite (V3) wurde wieder nur die Symptomatik erhoben. Die folgende Grafik (Abbildung 2) gibt eine Übersicht über die Inhalte der einzelnen Visiten:

Abbildung 2: Übersicht über die Inhalte der einzelnen Visiten

Baseline (V0)	Visite 1	Visite 2	Visite 3
<ul style="list-style-type: none"> • Labor oxidativer Stress (SOD, GPx, GSH/GSSG) • Genetik-Labor • PANSS, CDSS, CGI, ESRS • anamnestischer Fragebogen 	<ul style="list-style-type: none"> • PANSS, CDSS, CGI, ESRS 	<ul style="list-style-type: none"> • Labor oxidativer Stress (SOD, GPx, GSH/GSSG) • PANSS, CDSS, CGI, ESRS 	<ul style="list-style-type: none"> • PANSS, CDSS, CGI, ESRS

(SOD= Superoxiddismutase, GPx= Glutathionperoxidase, GSH= freies Glutathion, GSSG= oxidiertes Glutathion, PANSS= Positive and Negative Syndrome Scale, CDSS= Calgary Depression Scale for Schizophrenia, CGI= Clinical Global Impression Scale, ESRS= Extrapiramidal Symptom Rating Scale)

Mit den gesunden Kontrollen wurden zu zwei Zeitpunkten die Parameter des oxidativen Stresses (s.o.) abgenommen.

2.4 Messinstrumente

Bei jeder Visite wurde mit den Patienten ein strukturiertes Interview geführt. Hierbei wurde der Krankheitsverlauf mit Hilfe verschiedener standardisierter Ratingskalen charakterisiert, welche im Folgenden näher beschrieben werden.

2.4.1 Positive and Negative Syndrom Scale (PANSS)

Die Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) von Kay (Kay et al., 1987) gehört seit ihrer Entwicklung weltweit zu den maßgebenden Skalen zur Erfassung der Psychopathologie an Schizophrenie leidender Patienten. Sie umfasst 30 Symptome, welche den drei Skalen Positivsymptomatik, Negativsymptomatik und allgemeine Psychopathologie zugeordnet werden können. Die sieben Symptome der Positivskala umfassen Wahnideen, formale Denkstörungen, Halluzinationen, Erregung, Größenideen, Misstrauen/ Verfolgungsideen und Feindseligkeit. Die sieben Symptome der Negativskala sind Affektverflachung, emotionaler Rückzug, mangelnder affektiver Rapport, soziale Passivität/ Apathie, Schwierigkeiten beim abstrakten Denken, Mangel an Spontaneität/ Flüssigkeit der Sprache sowie stereotype Gedanken. Die Skala der Allgemeinpsychopathologie wird aus folgenden 16 Items gebildet: Sorge um die Gesundheit, Angst, Schuldgefühle, Anspannung, Manierismen und unnatürliche Körperhaltung, Depression, motorische Verlangsamung, unkooperatives Verhalten, ungewöhnliche Denkinhalte, Desorientiertheit, mangelnde Aufmerksamkeit, Mangel an Urteilsfähigkeit und Einsicht, Willensschwäche, mangelnde Impulskontrolle, Selbstbezogenheit sowie akti-

ves soziales Vermeidungsverhalten. Jedes der 30 Items kann vom Untersucher mit einem siebenstufigen System beurteilt werden (1: nicht vorhanden, 7: extrem ausgeprägt), so dass eine Gesamtpunktzahl von mindestens 30 und höchstens 210 Punkten erreicht werden kann. Auch die Gesamtwerte der einzelnen drei Skalen können angegeben werden. Das Rating wird einerseits durch das direkte Gespräch mit dem Patienten und somit dessen subjektiver Einschätzung durchgeführt, wird aber auch durch Fremdanamnese von Ärzten und Pflegepersonal bei einigen Items vervollständigt.

2.4.2 Calgary Depression Scale for Schizophrenia (CDSS)

Um die Depressivität der Patienten zu erfassen, wurde die Calgary Depression Scale eingesetzt (Addington et al., 1990). Dieser Fragbogen zu Einschätzung von depressiven Symptomen wurde eigens für Patienten mit Schizophrenie entwickelt um eine Überschneidung mit deren Negativsymptomatik zu vermeiden. Die insgesamt neun Items umfassen Depression, Hoffnungslosigkeit, Selbstabwertung, schuldhafte Beziehungsideen, pathologische Schuld, frühmorgendliches Erwachen, Suizidalität sowie die vom Untersucher beobachtete Depression. Jedes Item kann mit einer vierstufigen Skala bewertet werden (0: fehlend, 3: schwer), was einer Gesamtpunktzahl von wenigstens 0 und höchstens 27 Punkten entspricht.

2.4.3 Extrapiramidal Symptom Rating Scale (ESRS)

Die Extrapiramidal Symptom Rating Scale (ESRS) (Chouinard and Ross-Chouinard, 1979) wurde 1979 von Chouinard et al. entwickelt und dient insbesondere der Beurteilung einer möglichen Entwicklung extrapyramidaler Bewegungsstörungen während einer antipsychotischen Therapie. Die Skala besteht aus acht Teilen. Der erste Teil dient der Befragung des Patienten und soll dessen Einschätzung der extrapyridalen Symptomatik festhalten. Die restlichen Skalen werden mittels Untersuchung durch den Arzt ausgefüllt. Hierbei werden in den Unterskalen II-IV verschiedene Symptome von Parkinsonismus, Dystonie sowie Dyskinesien exploriert. Die Teile V bis VII dienen erneut der Einschätzung des Schweregrades von Parkinsonismus, Dystonie und Dyskinesie (nicht vorhanden-sehr stark). In der letzten Subskala (VIII) soll das Stadium des Parkinsonismus nach Hoehn und Yahr bestimmt werden. In der vorliegenden Studie wurden lediglich die Unterskalen I bis IV beachtet und deren Summenwerte für jede Visite gebildet.

2.4.4 Clinical Global Impression Scale (CGI)

Die Clinical Globale Impression Scale (Guy, 1976) dient zur ganzheitlichen Beurteilung des Schweregrades der psychiatrischen Erkrankung des Patienten, des Krankheitsverlaufs und der therapeutischen Wirksamkeit. Anhand einer siebenstufigen Skala (1: Patient ist überhaupt nicht krank, bis 7: Patient gehört zu den extrem schwer Kranken, zusätzlich 0: nicht beurteilbar) wird die aktuelle Symptomatik beurteilt. Dabei ist der Untersucher aufgerufen, seinen gesamten zu dieser Krankheit gesammelten Erfahrungsschatz in Betracht zu ziehen. Das zweite Item bewertet die Zustandsänderung des Patienten. Mittels einer ebenfalls siebenstufigen Skala (1: Zustand ist sehr viel besser, bis 7: Zustand ist sehr viel schlechter, zusätzlich 0: nicht beurteilbar (bei Erstbewertung)) wird hierbei der aktuelle Zustand mit dem zu Beginn der Studie verglichen. Das dritte Item umfasst den „Wirksamkeitsindex“. Dieser setzt sich zusammen aus der Beurteilung der therapeutischen Wirksamkeit (1: sehr gut - umfassende Besserung, vollständige oder fast vollständige Remission aller Symptome, bis 4: Zustand unverändert oder verschlechtert, zusätzlich 0: nicht beurteilbar) sowie der unerwünschten Wirkungen (1: keine, bis 4: Überwiegen der therapeutischen Wirksamkeit, zusätzlich 0: nicht beurteilbar). Bei der CGI-Skala wird jedes Item einzeln bewertet und kein Gesamtwert angegeben.

2.4.5 Anamnestischer Fragebogen

Im Rahmen der Baselinevisite (V0) wurde mit jedem Patienten eine fundierte Anamnese anhand eines Fragebogens erhoben. Dieser gliederte sich in Angaben zu Therapie und Verlauf der jetzigen Krankheit (Anzahl und Dauer früherer stationärer/ambulanter Behandlungen, Art der psychischen Störung, Dauer früherer und der jetzigen Episode, Alter bei Erstmanifestation, aktuelle/frühere medikamentöse Behandlung, Suizidversuche und psychische Auffälligkeiten in der Verwandtschaft), soziodemographische Angaben (ethnische Herkunft, Familienstand, Kinder, Wohnsituation und Rauchgewohnheiten) sowie eine somatische Anamnese.

2.4.6 Weitere Messungen

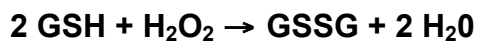
Bei jeder Visite wurde die aktuelle pharmakologische Therapie der Patienten festgehalten. Es wurden die Vitalparameter (Puls und Blutdruck) gemessen, sowie das aktuelle Gewicht erhoben.

2.5 Labor

Alle Messungen wurden in der Laborsektion für Psychiatrische Genetik und Neurochemie (Leiter: PD Dr. P. Zill) der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der LMU München durchgeführt.

2.5.1 Glutathion

Glutathion dient im menschlichen Organismus unter anderem der Aufrechterhaltung von reduzierten Bedingungen. Hierbei fungiert es als Elektronendonator zur Reduktion von Wasserstoffperoxid (H_2O_2). Durch diese, im Folgenden dargestellte Reaktion, welche durch das Enzym Glutathionperoxidase katalysiert wird, entsteht aus zwei Molekülen freiem Glutathion (GSH) ein Molekül oxidiertes Glutathion (GSSG).



Das Verhältnis von GSH und GSSG (GSH/GSSG) dient als guter Parameter zur Einschätzung des oxidativen Stresses. So ist ein Verhältnis von 10/1, also ein Anteil von über 90% an freiem Glutathion, physiologisch. Einen Hinweis auf vermehrten oxidativen Stress gibt also eine Verschiebung des Gleichgewichts in Richtung GSSG an. Auch in dieser Studie wurde der Quotient genutzt um die Stoffwechsellage der Probanden zu beurteilen und folglich GSH und GSSG bestimmt.

Hierfür wurde die HPLC-Methode (Hochdruckflüssigkeits-Chromatographie, Gerät: Shimadzu Japan) eingesetzt. Das verwendete Reagenzienkit stammte von der Firma Chromsystems Instruments & Chemical GmbH, München, Deutschland, nach deren Herstellerangaben vorgegangen wurde.

Dabei wurde Vollblut der Probanden verwendet. Im ersten Schritt wurde das freie Glutathion (GSH frei) bestimmt. Da es mit der Chromatographie ausschließlich möglich ist GSH zu messen, wurde im nächsten Schritt die Probe mit einem Reduktionsmittel versetzt, um das vorhandene oxidierte Glutathion (GSSG) zu je zwei Molekülen GSH zu reduzieren. Danach wurde erneut die GSH Konzentration bestimmt. Der Wert für das GSSG konnte nun durch die folgende Rechnung ermittelt werden:

$$\text{GSSG } \mu\text{mol/l} = (\text{GSH}_{\text{gesamt}} \mu\text{mol/l} - \text{GSH}_{\text{frei}} \mu\text{mol/l}) : 2$$

Nun konnte das molekulare Verhältnis von freiem und oxidiertem Glutathion durch folgenden Term berechnet werden:

$$\text{GSH/GSSG} = (2 \times \text{GSH}_{\text{frei}} \mu\text{mol/l}) : (\text{GSH}_{\text{gesamt}} \mu\text{mol/l} - \text{GSH}_{\text{frei}} \mu\text{mol/l})$$

2.5.2 Superoxiddismutase (SOD)

Die Aktivität der Superoxiddismutase wurde mittels des „Superoxide Dismutase Assay Kit“ der Firma Cayman Chemical Company Michigan, USA gemessen, wobei nach Angaben des Herstellers vorgegangen wurde. Die SOD katalysiert die Dismutation des Superoxid-Anions zu Wasserstoffperoxid und molekularem Sauerstoff. Das Kit bedient sich einer kolorimetrischen Methode, bei welcher ein Tetrazolium Salz unter Reduktion eines Superoxids generiert wird und durch die Xanthinoxidase und Hypoxanthin, zu einem Formazan-Farbstoff reagiert. Dieser Vorgang wird durch die Aktivität der SOD gehemmt, so dass die Farbreaktion umso geringer ausfällt, je höher die SOD Aktivität ist. Hierbei werden alle drei Arten der SOD (Cu/Zn, Mg und Fe SOD) bestimmt (siehe Abbildung 1).

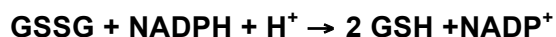
2.5.3 Glutathion-Peroxidase

Zur Bestimmung der Aktivität der Glutathion-Peroxidase (GPx) wurde der „Glutathion-Peroxidase Assay“ der Firma Cayman Chemical Company Michigan, USA verwendet, wobei ebenfalls nach Angaben des Herstellers vorgegangen wurde.

Die GPx reduziert ein Hydroperoxid zum jeweiligen Alkohol und Wasser. Hierbei wird GSH zu GSSH reduziert:



Bei der verwendeten Methode wird die Aktivität der GPx indirekt anhand einer gekoppelten Reaktion, nämlich der Glutathion-Reduktase (GR), gemessen. Die GR reduziert mit NADPH das entstandene oxidierte Glutathion (GSSG) zu reduziertem Glutathion (GSH):



Die dabei ablaufende Oxidation von NADPH zu NADP⁺ geht mit einer Erniedrigung der Absorptionsrate einher, die spektralphotometrisch bei 340 nm erfasst wird. Der NADPH + H⁺ Stoffmengenverbrauch kann als direkt proportional zur Aktivität der GPx angesehen werden.

2.5.4 DNA- Präparation

Aus 7,5ml EDTA-Blut wurde die DNA mittels des „Invosorb Blood Giga“- Kits der Firma Invitex (Invitex, Berlin, Deutschland) nach Herstellerangaben präpariert.

2.5.5 Genotypisierung

Die SNPs rs1050450 (599 C/T; Pro200Leu) im Glutathion Peroxidase Gen (GPX1), rs1695 (Ile105Val) im Glutathion S-Transferase Gen, rs4880 (Val16Ala) im Mangan Superoxid Dismutase Gen (MnSOD) und rs1001179 (-262C/T) im Catalase Gen (CAT) wurden mittels der TaqMan® Methode mit Hilfe kommerziell erhältlicher „Assays-on-Demand, bzw. Assays-on-Design“ am ABI7000 System (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) durchgeführt (Assay-IDs: rs1050450: AHQJHIY; rs1696: C_3237198_20; rs4880: C_8709053_10; rs1001179: C_11468118_10.).

Die PCR-Reaktion wurde jeweils nach Herstellerangaben mit 50 ng DNA und TaqMan® Genotyping Master Mix in 10 µl Gesamtvolumen ausgeführt.

Alle Auswertungen erfolgten unter einfach blinden Bedingungen durch zwei unabhängige Personen. Das Laborpersonal hatte keinerlei Informationen zur Herkunft der DNA-Proben und wurde nicht über die Diagnosen der Patienten informiert.

2.6 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem SPSS (Superior Performance Software System) Programmsystem der Version 21. Im Rahmen der deskriptiven Statistik wurden für die nominalen Variablen Häufigkeitsverteilungen erstellt und für stetige Variablen wurden zusätzlich Mittelwerte und Standardabweichungen berechnet. Um die Veränderungen der Marker sowie der, anhand der Skalen gemessenen, Symptomatik im zeitlichen Verlauf zu berechnen, wurde der Wilcoxon-Test verwendet, bei welchem es sich um einen Test zum nichtparametrischen Vergleich zweier abhängiger Stichproben handelt. Bei den klinischen Ratings wurde hier die Veränderung von V0 zu V1 sowie von V0 zu V2 berechnet. Die Werte von V3 wurden im Rahmen der „last observation carried forward“-Methode benutzt, bei welcher der letzte von einem Patienten vorliegende Wert für die Endauswertung verwendet wird (Mallinckrodt et al., 2003). Im Falle der ESRS wurde ein Summenwert aus den Subskalen I, II, III und IV der ESRS gebildet. Die Skalen V, VI und VII wurden nicht berücksichtigt. Für die klinischen Skalen PANSS und CDSS wurden Responder und Early-Improver ermittelt. Es wurden diejenigen Patienten als „Responder“ definiert, deren PANSS- beziehungsweise CDSS-Gesamtpunktzahl sich von der ersten Visite (V0) bis zur letzten Visite (V3) um 50% verminderte (Leucht et al., 2007). Als „Early-Improver“ wurden die Patienten bezeichnet, bei denen es nach zwei Wochen (V1) zu einem Abfall der Symptomatik um 20% kam (Kinon et al., 2010). Im Falle der PANSS wurden hierbei vor der Berechnung von prozentualen Veränderungen immer 30 Punkte subtrahiert (Obermeier et al., 2010).

Mittels des T-Tests für unabhängige Stichproben, welcher Unterschiede zweier Stichprobenmittelwerte ermittelt, wurden die Marker des oxidativen Stresses bei vorbehandelten und nicht-vorbehandelten Patienten sowie Patienten und Kontrollen verglichen. Des Weiteren wurde hiermit untersucht ob sich die Marker des oxidativen Stresses bei „Respondern“ und „Early Improvern“ und den übrigen Patienten unterschieden. Auch die Ergebnisse der Ratingskalen von vorbehandelten und nicht vorbehandelten Patienten wurden mittels des T-Tests verglichen. Die Geschlechterverteilung sowie die Verteilung der Genotypen wurden mit dem χ^2 -Test ermittelt. Um Zusammenhänge zwischen den Blutmarkern und der klinischen Symptomatik zu erfassen, wurde eine Korrelationsanalyse nach Spearman durchgeführt. Hierbei wurden einerseits mögliche Zusammenhänge zwischen den Markern und der Klinik zum jeweils selben Zeitpunkt sowie andererseits Zusammenhänge zwischen den Blutwerten bei Baseline und der Veränderung der klinischen Symptomatik untersucht. Dabei wurde die Veränderung der Klinik von V0 zu V2 bestimmt, da zu V3 bereits einige Werte auf Grund von Drop Outs fehlten.

Zur genaueren Untersuchung der Marker auf das Outcome der Patienten wurde ein globales Prädiktionsmodell mittels einer Regressionsanalyse verwendet. Als Covariaten gingen die Werte der klinischen Ratings bei Baseline und das Alter in das Modell ein. Das Modell wurde für die Werte der Ratings (PANSS Gesamtwert, PANSS positiv, PANSS negativ, PANSS global, CDSS, CGI, ESRS) nach sechs Wochen (V3) erstellt. War auf Grund eines Dropouts kein Wert für die Untersuchung von V3 vorhanden, wurde stattdessen der Wert von V2 verwendet. Über den AIC (Akaike Informationskriterium) wurde eine Variablenselektion durchgeführt. Da in diesem Prädiktionsmodell lediglich das Alter der Patienten sowie der PANSS-Gesamtwert zur Baselinevisite, jedoch kein Blutwert mehr enthalten war, wurde zu dem selektierten Modell jeweils ein Blutwert hinzugefügt, um so den Einfluss der Marker, adjustiert für Alter und Baseline-Wert, auf den PANSS Score zu messen. Assoziationen zwischen Genotypen und der Höhe der Marker wurden mittels ANOVA (analysis of variance) berechnet. Ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ wurde als statistisch signifikant gewertet und in den Tabellen fett gedruckt. Da als primäre Hypothese der vorliegenden Studie der Vergleich der Marker des oxidativen Stresses von Patienten und gesunden Kontrollen festgelegt wurde und die restlichen Analysen von explorativem Charakter waren, wurde auf die Korrektur für multiples Testen verzichtet.

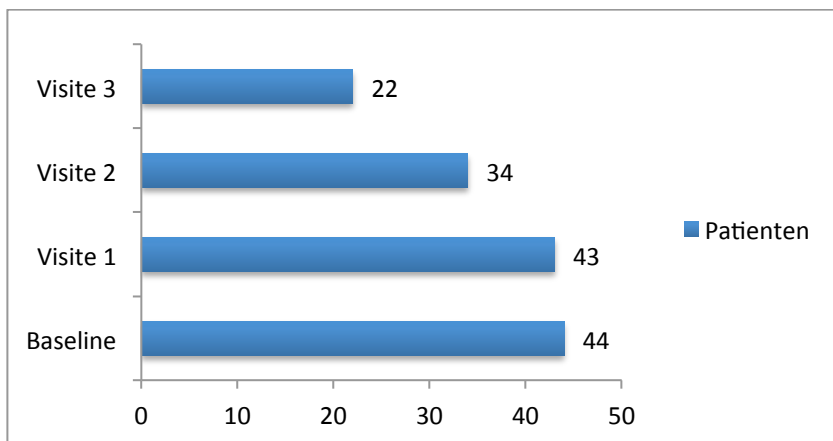
3 Ergebnisse

3.1 Stichprobenbeschreibung

3.1.1 Drop Outs

Es wurden 46 Patienten in die Studie eingeschlossen. Die Daten von zwei Patienten konnten nicht in die Auswertung mit einbezogen werden, da ihre Diagnosen im weiteren Behandlungsverlauf nicht mehr mit den Einschlusskriterien übereinstimmten. Von den verbliebenen 44 Patienten schieden 22 (50%) vorzeitig aus, wobei 1 Patient nach Visite 0, 9 Patienten nach Visite 1 und 12 Patienten nach Visite 2 ausschieden. Folglich nahmen 22 Patienten (50%) an allen vier Visiten teil. Von den 22 Drop-Outs waren 13 durch Entlassung bedingt und 9 Patienten traten aus eigenem Wunsch aus der Studie aus. Abbildung 3 gibt eine Übersicht über die Patientenzahlen der einzelnen Visiten. Es willigten 32 Patienten ein auch an der Genotypisierung teilzunehmen.

Abbildung 3: Übersicht der Patientenzahl bei den einzelnen Visiten



3.1.2 Patienten

In Tabelle 4 ist eine Übersicht der wichtigsten demographischen Daten der Patientenstichprobe dargestellt.

Tabelle 4: Übersicht über die anamnestischen Daten der Patientenstichprobe

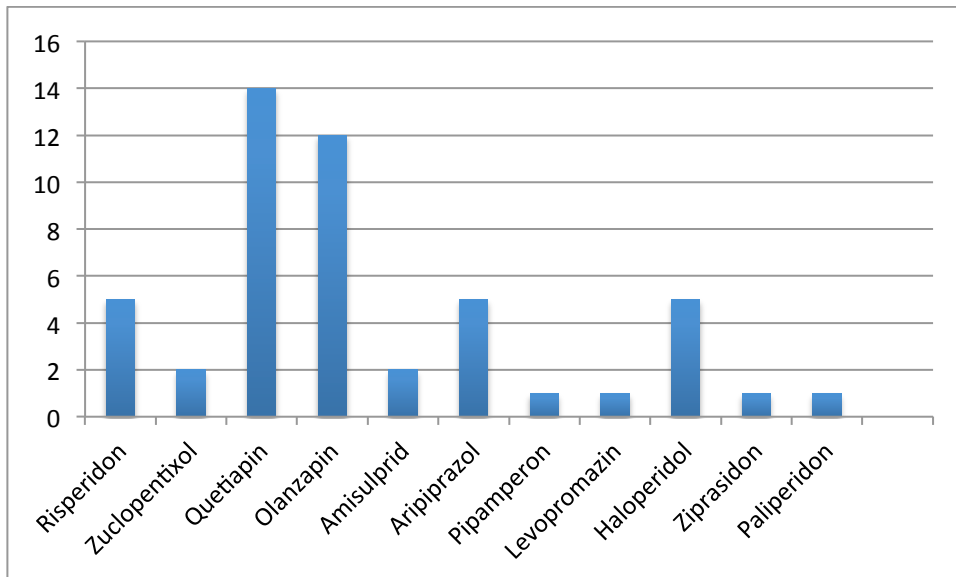
		n	%
Anzahl der Patienten		44	100,0
Geschlecht	männlich	27	61,4
	weiblich	17	38,6
Diagnose (DSM IV)	295.30	33	75,0
	295.10	1	2,3
	295.70	8	18,2
	295.90	2	4,5
Erstmanifestation	Ja	9	20,5
	nein	35	79,5
Familienanamnese (psychische Erkrankung)	positiv	15	34,1
	negativ	29	65,9
Herkunft	Europäer	37	84,1
	Amerikaner	1	2,3
	Afrikaner	1	2,3
	Keine Angabe	5	11,4
Medikamentöse Vorbehandlung	ja	30	68,2
	nein	14	31,8

(295.30= paranoider Typus, 295.10= desorganisierter Typus, 295.70= schizoaffektive Störung, 295.90= undifferenzierter Typus)

Die Probanden waren zwischen 19 und 66 Jahre alt. Das Durchschnittsalter betrug 37,95 Jahre (SD 13,6). Die Patienten waren bei Erstmanifestation der Krankheit zwischen 13 und 46 Jahre alt, wobei das durchschnittliche Alter bei 25,6 Jahren (SD 8,75) lag. Aus der Gruppe der Patienten bejahten 15 (34,1%) das Auftreten von psychischen Erkrankungen in der Familie ersten Grades, wobei es sich bei zwei Patienten um eine schizophrene Störung handelte, 5 Patienten von depressiven Erkrankungen berichteten, bei 3 Patienten bipolare Störungen in der Familie zu verzeichnen waren und 5 Patienten andere psychiatrische Krankheitsbilder angaben. Von den 44 Patienten hatten 14 (31,8%) bei Studienbeginn bislang keine medikamentöse Therapie erhalten. Die restlichen 30 (68,2%) waren zu Beginn der Untersuchung bereits vorbehandelt. Hier von hatten 27 eine Therapie mit Antipsychotika erhalten, wobei 15 Atypika, 6 nur Typika und ebenfalls 6 sowohl Atypika wie auch Typika eingenommen hatten. In Abbildung 4 ist eine Übersicht der Häufigkeit der einzelnen Antipsychotika dargestellt. Eine antidepressive Vorbehandlung wurde bei 6 der 30 vorbehandelten Patienten verzeichnet. Mit Stimmungsstabilisierern waren 4 Probanden vorbehandelt worden und 3 Patienten hatten im Rahmen der Vorbehandlung Benzodiazepine erhalten. Im T-Test zeigten

vorbehandelte Patienten bei gleichen Varianzen ($F=1,849$, $p=0,182$) eine signifikant höhere Anzahl an Episoden in der Krankengeschichte als nicht vorbehandelte Patienten ($t=2,309$, $p=0,027$).

Abbildung 4: Häufigkeit der verwendeten Antipsychotika



(Anzahl der Patienten, welche das Medikament einnahmen)

Während der Teilnahme an der Studie erhielten 33 Patienten eine Therapie mit ausschließlich atypischen Präparaten, während 4 Patienten mit einem oder mehreren typischen Antipsychotika behandelt wurden. Eine Kombination aus sowohl typischen wie auch atypischen Präparaten nahmen 6 Patienten ein. Zusätzlich zu der antipsychotischen Therapie erhielten 19 Patienten Benzodiazepine, 5 Patienten nahmen das Anticholinergikum Biperiden ein und ebenfalls 5 Patienten erhielten das Hypnotikum Zopiclon. Lediglich ein Patient erhielt zusätzlich ein Antidepressivum (Doxepin).

3.1.3 Kontrollen

Es wurden 48 gesunde Kontrollen rekrutiert. Davon waren 22 (45,8%) weiblich und 26 (54,2%) männlich. Die Geschlechterverteilung von Patienten und Kontrollen zeigte keinen signifikanten Unterschied ($\chi^2=0,487$, $p=0,485$). Die Probanden waren zwischen 22 und 69 Jahre alt. Das Durchschnittsalter betrug 37,27 Jahre (SD 15,05). Der t-Test zeigte keinen signifikanten Unterschied des Durchschnittsalters in der Patienten- und der Kontrollgruppe ($t=0,221$, $p=0,826$).

3.2 Marker des oxidativen Stresses bei Patienten

3.2.1 Marker des oxidativen Stresses der gesamten Patientenstichprobe

In Tabelle 5 sind die einzelnen Werte der Marker ersichtlich. Der Wilcoxon-Test ergab für die Veränderung der SOD-Aktivität kein signifikantes Ergebnis (Wilcoxon: $Z=-0,912$, $p=0,362$). Durchschnittlich war eine Zunahme des Wertes um 171,13 U/ml (SD 756,06) zu beobachten. Auch für die Glutathionperoxidase ergab sich keine signifikante Veränderung (Wilcoxon: $Z=-1,095$, $p=0,273$). Der Wert nahm von V0 zu V2 um 46,50 nmol/min/ml zu (SD 77,57). In Bezug auf das Verhältnis von freiem und oxidiertem Glutathion ermittelte der Wilcoxon-Test eine signifikante Veränderung ($Z=-2,173$; $p=0,030$). Die Zunahme betrug 6,15 (SD 27,38).

Tabelle 5: Marker des oxidativen Stresses der Patienten zu V0 und V2

	V0		V2	
	MW	SD	MW	SD
SOD-Aktivität	1940,95	541,47	2162,43	655,26
GPx-Aktivität	515,44	149,92	608,25	46,08
GSH/GSSG	23,04	21,55	27,12	27,62

(V=Visite, MW= Mittelwert, SD=Standardabweichung)

3.2.2 Unterschied der Marker bei vorbehandelten und nicht vorbehandelten Patienten

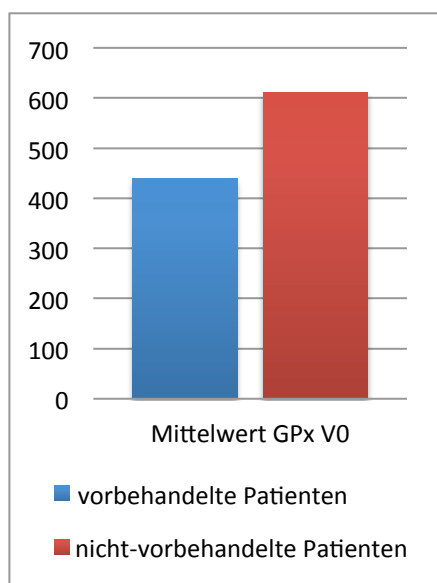
Bei dem Vergleich der Parameter der vorbehandelten und nicht-vorbehandelten Patienten von Visite 0 unterschieden sich die Aktivitäten der Glutathionperoxidase signifikant. Bei gleichen Varianzen ($F=3,193$, $p=0,093$) zeigten die vorbehandelten Patienten eine signifikant niedrigere Aktivität (t-Test: $t=-2,886$, $p=0,011$) als die nicht-vorbehandelten Patienten (Abbildung 5). Die Werte der Aktivität von SOD sowie das Verhältnis von freiem zu oxidiertem Glutathion zeigten keine signifikanten Unterschiede. Tabelle 6 gibt eine Übersicht über die Ergebnisse des t-Tests.

Tabelle 6: t-Test zum Vergleich der Biomarker von vorbehandelten und nicht-vorbehandelten Patienten zu V0

Biomarker	Mittelwertdifferenz	SD	t-Wert	p-Wert
SOD V0 (U/ml)	-82,93	176,87	-0,47	0,64
GPX V0 (nmol/min/ml)	-171,55	59,45	-2,89	0,01
GSH/GSSG V0	2,58	7,13	0,36	0,72

(V=Visite, SD=Standardabweichung)

Abbildung 5: GPx V0 bei vorbehandelten und nicht-vorbehandelten Patienten



Bei der Betrachtung der Marker zum Zeitpunkt V2 unterscheiden sich die Werte von keinem Marker signifikant (Tabelle 7).

Tabelle 7: t-Test zum Vergleich der Biomarker von vorbehandelten und nicht-vorbehandelten Patienten zu V2

Biomarker	Mittelwertdifferenz	SD	t-Wert	p-Wert
SOD V2 (U/ml)	-0,98	339,05	-0,003	0,99
GPX V2 (nmol/min/ml)	-43,50	98,03	-0,92	0,46
GSH/GSSG V2	7,35	13,59	0,54	0,595

(V=Visite, SD=Standardabweichung)

3.3 Marker des oxidativen Stresses bei Kontrollen

Tabelle 8 zeigt die einzelnen Werte der Kontrollen. Bei den gesunden Kontrollen wurden die Biomarker zwei Mal im Abstand von zwei Wochen abgenommen. Aus den beiden Werten wurde der Mittelwert gebildet, welcher für die weiteren Berechnungen verwendet wurde. Die beiden Mittelwerte unterscheiden sich nicht signifikant (SOD: $t=0,814$, $p=0,420$; GPx: $t=-0,372$, $p=0,713$; GSH/GSSG: $t=-1,581$, $p=0,125$).

Tabelle 8: Marker des oxidativen Stresses der Kontrollprobanden

	Abnahme 1		Abnahme 2		Gesamt
	MW	SD	MW	SD	MW
SOD-Aktivität (U/ml)	1887,84	590,70	1833,53	511,10	1860,69
GPx-Aktivität (nmol/min/ml)	571,33	135,92	581,13	190,91	576,23
GSH/GSSG	12,49	9,03	14,81	5,77	13,65

(V=Visite, MW= Mittelwert, SD=Standardabweichung)

3.4 Unterschied der Marker bei Patienten und Kontrollen

3.4.1 Unterschied der Marker der gesamten Patienten-Stichprobe und der Kontrollen

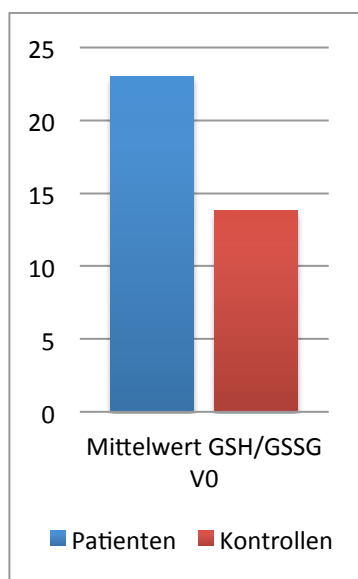
Um die Marker des oxidativen Stresses der Patienten und der Kontrollprobanden zu vergleichen, wurden die Mittelwertunterschiede im t-Test für unabhängige Stichproben geprüft. Hierzu wurden jeweils die Werte der Marker der Patienten von Visite 0 und von Visite 2 mit dem Mittelwert der Werte der beiden Abnahmen der Kontrollgruppe verglichen. Bei dem Vergleich der Parameter von Visite 0 mit dem Durchschnittswert der Kontrollabnahmen unterschied sich das Verhältnis von freiem und oxidiertem Glutathion signifikant zwischen Patienten und Kontrollen. Bei ungleichen Varianzen ($F=8,011$, $p=0,006$) zeigten die Patienten einen signifikant höheren Wert des Quotienten ($t=2,610$, $p=0,012$) als die Kontrollen (Abbildung 6). Die Werte der Aktivität von SOD und GPx ergaben keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten und Kontrollen. Tabelle 9 gibt eine Übersicht über die Ergebnisse des t-Tests.

Tabelle 9: t-Test zum Vergleich der Biomarker der Patienten von V0 mit den Biomarkern der Kontrollen

Biomarker	Mittelwertdifferenz	SD	t-Wert	p-Wert
SOD V0 (U/ml)	80,27	112,53	0,71	0,48
GPX V0 (nmol/min/ml)	-60,79	44,56	-1,36	0,18
GSH/GSSG V0	9,22	3,53	2,61	0,012

(V=Visite, SD=Standardabweichung)

Abbildung 6: GSH/GSSG V0 bei Patienten und Kontrollen



Bei dem Vergleich der Werte von Visite 2 mit dem Durchschnittswert der Kontrollabnahmen zeigte sich bei dem Wert der SOD-Aktivität bei gleichen Varianzen ($F= 0,650$, $p=0,423$) ein signifikanter Unterschied zwischen den Werten der Patienten und denen der Kontrollen ($t=2,077$, $p=0,042$). Die Patienten wiesen hierbei eine höhere Aktivität auf (Abbildung 7). Auch bei dem Verhältnis von freiem Glutathion zu oxidiertem Glutathion ergab sich erneut ein signifikantes Ergebnis. So konnte bei ungleichen Varianzen ($F=9,185$, $p=0,004$) ein signifikanter Unterschied ($t=2,189$ $p=0,004$) ermittelt werden (Abbildung 8). Für die Glutathionperoxidase ergab der t-Test keine signifikanten Unterschiede. Tabelle 10 gibt eine Übersicht über die Ergebnisse des t-Tests mit den Werten von V2:

Tabelle 10: t-Test zum Vergleich der Biomarker der Patienten von V2 mit den Biomarkern der Kontrollen

Biomarker	Mittelwertdifferenz	SD	t-Wert	p-Wert
SOD V2 (U/ml)	301,75	145,30	2,077	0,042
GPX V2 (nmol/min/ml)	32,02	75,96	0,422	0,676
GSH/GSSG V2	13,47	6,15	2,189	0,040

(V=Visite, SD=Standardabweichung)

Abbildung 7: SOD V2 bei Patienten und Kontrollen

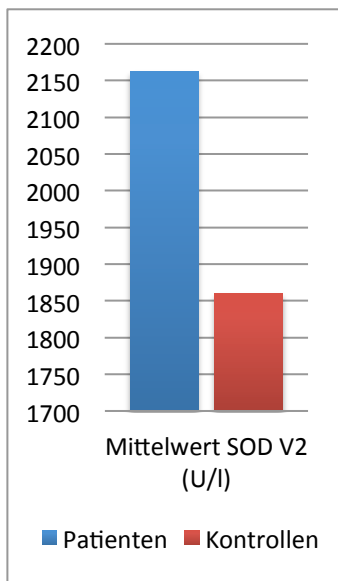
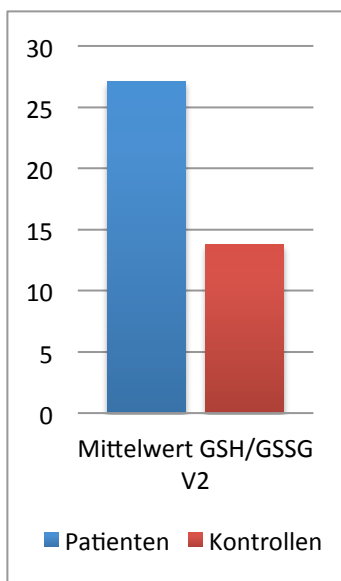


Abbildung 8: GSH/GSSG V2 bei Patienten und Kontrollen



3.4.2 Unterschiede der Marker von vorbehandelten Patienten und Kontrollen

Es wurden außerdem die Werte der Kontrollen mit den Werten derjenigen Patienten, welche vor der Teilnahme an der Studie eine medikamentöse Vorbehandlung erhalten hatten, verglichen. Tabelle 11 zeigt die Ergebnisse des t-Tests der Werte von V0. Dabei zeigten die vorbehandelten Patienten bei gleichen Varianzen ($F=1,012$, $p=0,321$) eine signifikant niedrigere Aktivität der Glutathionperoxidase ($t=2,685$, $p=0,011$) (Abbildung 9). Ebenso unterschied sich der Quotient von freiem und oxidiertem Glutathion signifikant. Hier wiesen die Patienten bei ungleichen Varianzen ($F=8,002$, $p=0,007$)

signifikant höhere Werte auf als die Kontrollen ($t=2,205$, $p=0,035$). Die Werte der Aktivität der SOD unterschieden sich nicht signifikant.

Tabelle 11: t-Test zum Vergleich der Biomarker der vorbehandelten Patienten von V0 mit den Biomarkern der Kontrollen

Biomarker	Mittelwertdifferenz	SD	t-Wert	p-Wert
SOD V0 (U/ml)	53,88	154,86	0,424	0,627
GPX V0 (nmol/min/ml)	-137,03	51,04	-2,685	0,011
GSH/GSSG V0	10,08	4,57	2,205	0,035

(V=Visite, SD=Standardabweichung)

Abbildung 9: GPx V0 bei Patienten und Kontrollen

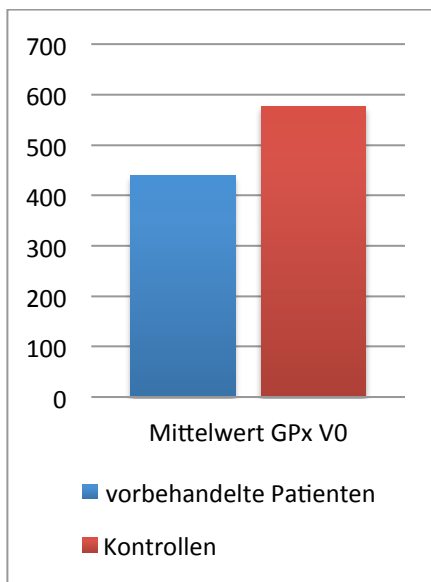
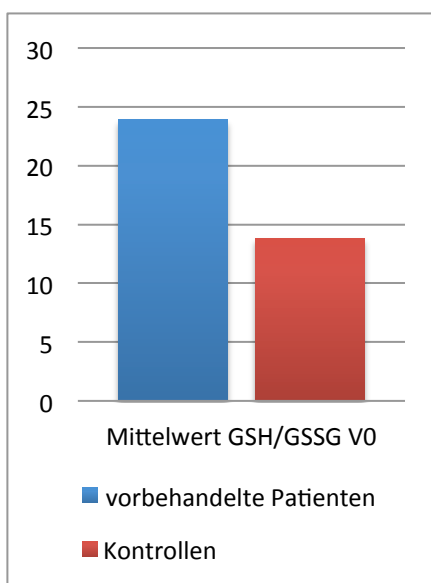


Abbildung 10: GSH/GSSG V0 bei vorbehandelten Patienten und Kontrollen



Zum Zeitpunkt von Visite 2 zeigten die Laborwerte von den bereits vorbehandelten Patienten und den Kontrollen keine signifikanten Unterschiede. Der Wert der Aktivität der SOD zeigte jedoch eine Tendenz zu einem signifikanten Ergebnis ($p=0,059$). Tabelle 12 zeigt die Ergebnisse des t-Tests von Visite 2.

Tabelle 12: t-Test zum Vergleich der Biomarker der vorbehandelten Patienten von V0 mit den Biomarkern der Kontrollen

Biomarker	Mittelwertdifferenz	SD	t-Wert	p-Wert
SOD V2 (U/ml)	301,54	156,48	1,927	0,059
GPX V2 (nmol/min/ml)	10,27	107,26	0,096	0,942
GSH/GSSG V2	15,57	8,24	1,89	0,079

(V=Visite, SD=Standardabweichung)

3.4.3 Unterschied der Marker bei nicht-vorbehandelten Patienten und Kontrollen

Die Werte der Patienten, die vor ihrer Teilnahme an der Studie keine medikamentöse Behandlung erhalten hatten, unterschieden sich weder zu Visite 0 noch zu Visite 2 signifikant von den Werten der gesunden Kontrollen. Tabelle 13 und 14 geben eine Übersicht über die Ergebnisse des t-Tests.

Tabelle 13: t-Test zum Vergleich der Biomarker der nicht-vorbehandelten Patienten von V0 mit den Biomarkern der Kontrollen

Biomarker	Mittelwertdifferenz	SD	t-Wert	p-Wert
SOD V0 (U/ml)	136,81	154,86	0,883	0,381
GPX V0 (nmol/min/ml)	34,52	59,30	0,582	0,564
GSH/GSSG V0	7,50	4,98	1,507	0,153

(V=Visite, SD=Standardabweichung)

Tabelle 14: t-Test zum Vergleich der Biomarker der nicht-vorbehandelten Patienten von V2 mit den Biomarkern der Kontrollen

Biomarker	Mittelwertdifferenz	SD	t-Wert	p-Wert
SOD V2 (U/ml)	302,51	248,46	1,218	0,230
GPX V2 (nmol/min/ml)	53,77	107,34	0,501	0,620
GSH/GSSG V2	8,21	3,77	1,330	0,237

(V=Visite, SD=Standardabweichung)

3.5 Veränderungen der klinischen Beurteilungsskalen

3.5.1 Veränderungen der PANSS-Werte

Tabelle 15 gibt eine Übersicht über die durchschnittlichen Ergebnisse der einzelnen Visiten. Die anhand der PANSS gemessene Symptomatik änderte sich im Verlauf signifikant. Der Mittelwert lag bei der Baselinevisite bei 75,02 Punkten (SD 14,71). Sowohl im Zeitraum zu Visite 1 wie auch zu Visite 2 kam es zu einer signifikanten Verminderung (Wilcoxon V1: $Z=-2,140$, $p=0,032$; Wilcoxon V2: $Z=-2,500$, $p=0,012$). Bei Verwendung der LOCF-Methode, bei welcher jeweils der letzte vorhandene Wert eines Patienten berücksichtigt wurde, zeigte sich ebenfalls eine signifikante Veränderung (Wilcoxon: $Z=-2,715$, $p=0,007$). Hier verminderte sich die Punktzahl durchschnittlich um 7,60 Punkte (SD 17,99). Der Durchschnittswert für die Positivsymptome lag zur Baselinevisite bei 19,49 (SD 4,73). Die Symptomatik verbesserte sich sowohl bis zu Visite 1 wie auch bis zu Visite 2 signifikant (Wilcoxon: $Z=-3,572$, $p<0,001$; $Z=-3,915$, $p<0,001$). In beiden Zeiträumen ist eine Verminderung zu beobachten. Auch bei Anwendung der LOCF-Methode ergab sich eine signifikante Verminderung (Wilcoxon: $Z=-3,592$, $p<0,001$) um durchschnittlich 3,48 Punkte (SD 5,33). Im Falle der Negativsymptomatik konnte zwar ebenfalls ein Abfall der Punktezahl, sowohl von der Baselinevisite zur Visite 1 ($Z=-1,274$, $p=0,203$) als auch zu Visite 2 ($Z=-0,890$, $p=0,373$) verzeichnet werden, jedoch war in beiden Fällen keine signifikante Veränderung ersichtlich. Der Mittelwert für den PANSS-Negativwert lag bei der Baselinevisite bei 18,90 Punkten (SD 7,21). In beiden Zeiträumen kam es zu einer Abnahme der Werte. Bei Betrachtung der Veränderung von V0 zu dem mittleren LOCF-Wert wurde keine signifikante Veränderung ersichtlich. Es kam zu einem Abfall von durchschnittlich 1,36 Punkten (SD 8,38). Der durchschnittliche Wert für die allgemeine Psychopathologie zur Baselinevisite betrug 36,64 Punkte (SD 6,75). Diese Unterskala der PANSS zeigte sowohl von Visite 0 zu Visite 1 (Wilcoxon: $Z=-1,139$, $p=0,255$), als auch von Visite 0 zu Visite 2 (Wilcoxon: $Z=-1,955$, $p=0,046$) einen Abfall der Punktzahl, wobei es sich lediglich im letzteren Fall um eine signifikante Verminderung handelte. Vorbehandelte und nicht vorbehandelte Patienten zeigten im t-Test für unabhängige Stichproben keine signifikanten Unterschiede der Werte der PANSS.

Tabelle 15: PANSS- Werte V0-V3

	V0		V1		V2		V3	
	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD
PANSS-Gesamtwert	75,02	14,71	70,13	17,52	66,86	16,19	63,21	16,63
PANSS-Positivwert	19,49	4,73	16,90	4,91	15,67	4,32	14,11	5,02
PANSS-Negativwert	18,90	7,21	17,80	6,64	17,52	5,90	17,68	5,80
PANSS-Globalwert	36,64	6,75	35,43	8,80	33,69	7,97	31,42	8,24

(V=Visite, MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung)

3.5.2 Veränderung des CDSS-Wertes

Tabelle 16 gibt eine Übersicht über die durchschnittlichen Werte der einzelnen Visiten. Der Wert der CDSS betrug bei der Baselinevisite durchschnittlich 6,07 Punkte (SD 4,93). Die depressive Symptomatik verminderte sich sowohl vom Messzeitpunkt der Baselineuntersuchung bis zur Visite 1 als auch von der Baselineuntersuchung zu Visite 2. Allerdings konnte nur im ersten Zeitraum eine signifikante Abnahme beobachtet werden (Wilcoxon: $Z=-2,886$, $p=0,004$), während dies im zweiten Zeitraum nicht der Fall war (Wilcoxon: $Z=-1,311$, $p=0,190$). Von V0 zu V1 nahm die Punktzahl durchschnittlich um 1,94 Punkte ab (SD 3,89). Zwischen V0 und V2 nahm die Punktzahl im Durchschnitt weder ab noch zu (SD 3,60). Von Visite 0 zum LOCF Wert der einzelnen Patienten wurde eine signifikante Veränderung ersichtlich (Wilcoxon: $Z=-2,345$, $p=0,019$). Der CDSS-Wert fiel hierbei um 1,85 Punkte (SD 4,36) ab. Vorbehandelte und nicht vorbehandelte Patienten zeigten im t-Test für unabhängige Stichproben keine signifikanten Unterschiede der Werte der CDSS.

Tabelle 16: CDSS-Wert V0-V3

	Baseline (V0)	SD	V1	SD	V2	SD	V3	SD
CDSS-Wert	6,07	4,93	3,77	2,80	4,78	4,22	4,76	4,50

(V=Visite, MW= Mittelwert, SD=Standardabweichung)

3.5.3 „Responder“ und „Early-Improver“ von PANSS und CDSS

Bei Betrachtung der PANSS zeigten 5 von 21 Patienten eine Verminderung des PANSS-Gesamtwertes um mindestens 50% zu V3. Die verbleibenden 16 Patienten zeigten einen niedrigeren Abfall der Punktzahl. Zu Visite 1 zeigten 17 der 38 untersuchten Patienten eine Verbesserung des Wertes um 20% und waren somit Early-Improver. Die Anwendung der LOCF-Methode ergab, dass von 40 Patienten, lediglich

6 Patienten im Zeitraum ihrer Teilnahme an der Studie eine Verminderung der PANSS-Gesamtpunktzahl um 50% vorwiesen. Von den 16 Patienten, die zu allen vier Visiten mit der CDSS untersucht worden waren, zeigten 7 Patienten im Verlauf eine Verminderung der Punktzahl um 50%. Zu V1 zeigten 7 der 35 Patienten einen Abfall um 20% und können daher als Early-Improver bezeichnet werden. Bei Anwendung der LOCF Methode erhielten wir das Ergebnis, dass es, bei gültigen 35 Patienten, bei 17 im Zeitraum ihrer Teilnahme zu einem Abfall der CDSS-Punktzahl um 50% kam. Tabelle 17 gibt eine Übersicht über die Anzahl der Responder und Early-Improver von PANSS und CDSS.

Tabelle 17: Responder und Early-Improver von PANSS und CDSS

	Responder (Abfall von 50% bei V3)			Early-Improver (Abfall von 20% bei V1)			Responder-LOCF (Abfall von 50% mit LOCF-Methode)		
	n	Responder	%	n	Early-Improver	%	n	Responder	%
PANSS-Gesamtscore	21	5	24	38	18	47	40	6	15
CDSS-Gesamtscore	16	7	44	35	7	20	35	17	49

(n=Anzahl, V=Visite)

3.5.4 Veränderungen des CGI-Wertes

Tabelle 18 gibt eine Übersicht über die durchschnittlichen Werte der einzelnen Visiten. Zum Zeitpunkt der Baselinevisite lag der Mittelwert der CGI bei 4,93 Punkten (SD 0,63). Sowohl im Zeitraum von V0 zu V1 (Wilcoxon: $Z=-3,873$, $p<0,001$) als auch im Zeitraum von V0 zu V2 (Wilcoxon: $Z=-3,933$, $p<0,001$) zeigte sich ein signifikanter Rückgang des Schweregrades der psychiatrischen Erkrankung. Im ersten Zeitraum konnte im Mittel ein Abfall von 0,38 Punkten (SD 0,49) beschrieben werden, während sich im Zeitraum von V0 zu V2 die Punktzahl durchschnittlich um 0,80 Punkte (SD 0,76) verminderte. Vorbehandelte und nicht vorbehandelte Patienten zeigten im t-Test für unabhängige Stichproben keine signifikanten Unterschiede der Werte der CGI-Skala.

Tabelle 18: CGI-Wert V0-V3

	V0		V1		V2		V3	
	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD
CGI-Score	4,93	0,63	4,57	0,78	4,20	1,00	3,80	1,20

(V=Visite, MW= Mittelwert, SD=Standardabweichung)

3.5.5 Veränderung des ESRS-Wertes

Tabelle 19 zeigt die Durchschnittswerte der ESRS. Bei allen Rechnungen wurde ein Summenwert aus den Subskalen I, II, III und IV der ESRS gebildet. Die Skalen V, VI und VII wurden nicht berücksichtigt (siehe Methoden). Zum Zeitpunkt der Baseline Visite lag der Mittelwert der ESRS bei 7,45 Punkten (SD 7,13). Die extrapyramidale Symptomatik änderte sich von der Baselinevisite zu V1 nicht signifikant (Wilcoxon: $Z=-1,256$, $p=0,209$), bis zu Visite 2 konnte eine signifikante Zunahme verzeichnet werden (Wilcoxon: $Z=-2,142$, $p=0,032$). Die Abnahme bis zu V1 betrug durchschnittlich 1,03 Punkte (SD 4,814). Im Zeitpunkt von V0 zu V2 kam es im Mittel zu einer Zunahme des Wertes um 3,48 Punkte (SD 7,392). Bei Anwendung der LOCF Methode zeigte sich keine signifikante Veränderung der Werte zu V0 (Wilcoxon: $Z=-1,34$, $p=0,180$). Der Wert nahm durchschnittlich um 1,58 Punkte zu (6,92). Es zeigte sich im t-Test für unabhängige Stichproben ein signifikanter Unterschied zwischen den ESRS-Werten der vorbehandelten und nicht vorbehandelten Patienten. So wiesen die vorbehandelten Patienten zur Baselinevisite bei ungleichen Varianzen ($F=7,786$, $p=0,008$) signifikant höhere Werte auf als die nicht vorbehandelten Patienten ($t=4,217$, $p<0,001$).

Tabelle 19: ESRS-Wert V0-V3

	V0		V1		V2		V3	
	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD
ESRS-Wert	7,45	7,13	6,97	5,14	11,10	8,04	10,00	7,23

(V=Visite, MW= Mittelwert, SD=Standardabweichung)

3.6 Unterschied der Marker bei „Respondern“ und „Early Improvern“

Um die Marker des oxidativen Stresses der Patienten, welche als „Responder“ und „Early Improver“ definiert wurden, mit denen der Patienten, bei denen dies nicht der Fall war, zu vergleichen, wurden die Mittelwertunterschiede im t-Test für unabhängige Stichproben geprüft. Hierzu wurden jeweils die Werte der Marker der Patienten von Visite 0 und von Visite 2 verglichen. Dabei zeigten sich signifikante Unterschiede der Werte zwischen den Patienten, welche in Bezug auf die PANSS bei Anwendung der LOCF-Methode als Responder definiert wurden und den Patienten, die hier keine Verbesserung um 50% zeigten. Bei dem Vergleich der Parameter zur Baselinevisite zeigten die Responder bei gleichen Varianzen ($F=0,271$, $p=0,605$) eine signifikant höhere SOD-Aktivität ($t=2,721$, $p=0,009$). Dies zeigte sich auch zum Zeitpunkt V2. Hier ergab der t-Test ebenfalls für die Responder bei ungleichen Varianzen ($F=5,351$, $p=0,029$) eine höhere Aktivität der SOD ($t=2,409$, $p=0,041$). Ebenso zeigte sich bei V2 bei gleichen Varianzen ($F=0,895$, $p=0,355$) ein höherer Wert des Quotienten aus freiem und oxidierten Glutathion auf Seiten der Responder ($t= 3,151$, $p=0,005$). Die Werte der Ak-

tivität der GPx ergaben keinen signifikanten Unterschied. Ebenso zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Werten der Responder der CDSS und den anderen Patienten. Dasselbe war in Bezug auf die „Early Improver“ von PANSS und CDSS der Fall. Die Tabellen 20 und 21 geben eine Übersicht über die Ergebnisse des t-Tests zwischen den PANSS-LOCF-Respondern und den übrigen Patienten.

Tabelle 20: t-Test zum Vergleich der Marker zu V0 zwischen Respondern (PANSS) und den übrigen Patienten

Biomarker	Mittelwertdifferenz	SD	t-Wert	p-Wert
SOD V0 (U/ml)	682,78	250,91	2,721	0,009
GPX V0 (nmol/min/ml)	42,38	103,38	0,410	0,687
GSH/GSSG V0	13,66	6,24	1,408	0,190

(V=Visite, SD=Standardabweichung)

Tabelle 21: t-Test zum Vergleich der Marker zu V2 zwischen Respondern (PANSS) und den übrigen Patienten

Biomarker	Mittelwertdifferenz	SD	t-Wert	p-Wert
SOD V2 (U/ml)	1290,00	535,38	2,409	0,041
GPX V2 (nmol/min/ml)	n/a*			
GSH/GSSG V2	21,13	6,70	3,151	0,005

*(V=Visite, SD=Standardabweichung) (*Fallzahl zu gering)*

3.7 Einfluss der Labormarker

Untersucht wurde der Einfluss der einzelnen Biomarker des oxidativen Stresses auf die Symptomausprägung der Patienten zu den Messzeitpunkten V0 und V2. Die Symptomatik wurde, wie in Punkt 2.4 bereits beschrieben, mittels der klinischen Skalen PANSS (gesamt, positiv, negativ und global), CDSS, CGI sowie der ESRS erfasst. Hierbei wurde die Korrelation zwischen den Biomarkern von V0 und V2 mit den Ergebnissen der Ratings zum selben Messzeitpunkt mittels Spearman getestet (3.8.1-3.8.6). Außerdem untersuchten wir mittels einer Korrelationsanalyse den Einfluss der Biomarker zu V0 auf die Veränderung der Werte der Ratings von V0 bis V2 (3.8.7 und 3.8.8).

3.7.1 Einflussvariable SOD

Weder zum Messzeitpunkt V0 noch zu V2 korrelierte der Wert der SOD-Aktivität signifikant mit der Punktzahl eines der verschiedenen Ratings. Tabelle 22 gibt eine Übersicht über die Korrelationskoeffizienten und die dazugehörigen *p*-Werte.

Tabelle 22: Werte der Korrelationsanalyse von SOD-Aktivität und den Ratingskalen zum selben Zeitpunkt (V0 und V2)

Korrelation zwischen	PANSS Gesamt V0/V2	PANSS Positiv V0/V2	PANSS Negativ V0/V2	PANSS Global V0/V2	CDSS V0/V2	CGI V0/V2	ESRS V0/V2
Aktivität SOD V0	r=-0,140 p=0,375	r=-0,205 p=0,186	r=0,093 p=0,559	r=-0,194 p=0,219	r=-0,021 p=0,892	r=0,013 p=0,932	r=-0,163 p=0,314
Aktivität SOD V2	r=-0,227 p=0,309	r=-0,069 p=0,755	r=-0,404 p=0,062	r=-0,158 p=0,484	r=-0,414 p=0,069	r=-0,178 p=0,439	r=-0,190 p=0,386

(V=Visite)

Bei der Korrelationsanalyse der Laborwerte der Baselinevisite mit der klinischen Symptomatik zu einem späteren Zeitpunkt (V2, V3) ergab sich eine signifikante negative Korrelation zwischen dem Baselinewert der Superoxiddismutase und dem der Positivsymptomatik zu V2 ($r=0,484$, $p=0,007$) (siehe Abbildung 11). Mit den Werten der Ratings für V3 zeigten sich keine signifikanten Ergebnisse. Tabelle 23 und 24 zeigen die einzelnen Korrelationskoeffizienten und die dazugehörigen p -Werte.

Tabelle 23: Werte der Korrelationsanalyse der SOD-Aktivität zu V0 mit der Symptomatik zu V2

Korrelation zwischen	PANSS Gesamt V2	PANSS Positiv V2	PANSS Negativ V2	PANSS Global V2	CDSS V2	CGI V2	ESRS V2
Aktivität SOD V0	r=-0,344 p=0,067	r=-0,484 p=0,007	r=-0,241 p=0,207	r=-0,267 p=0,162	r=-0,101 p=0,624	r=0,020 p=0,915	r=-0,182 p=0,336

(V=Visite)

Abbildung 11: Signifikante negative Korrelation zwischen der SOD-Aktivität zu V0 und dem PANSS-Positivwert zu V2

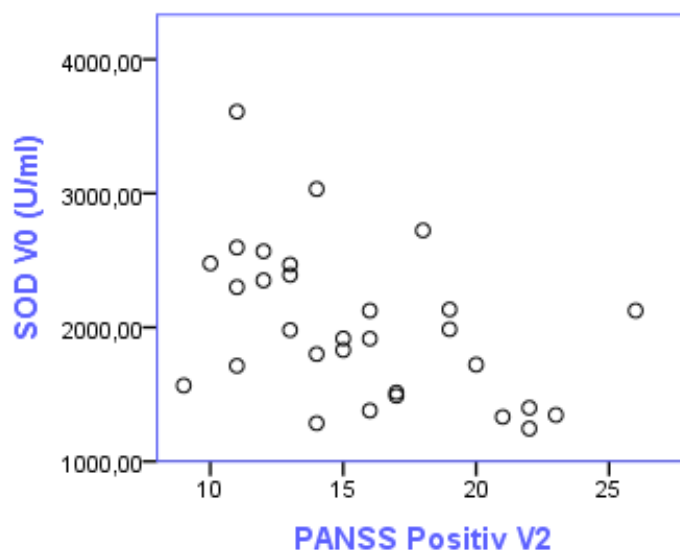


Tabelle 24: Werte der Korrelationsanalyse der SOD-Aktivität zu V0 mit der Symptomatik zu V3

Korrelation zwischen	PANSS Gesamt V3	PANSS Positiv V3	PANSS Negativ V3	PANSS Global V3	CDSS V3	CGI V3	ESRS V3
Aktivität SOD V0	r=-0,011 p=0,965	r=0,046 p=0,853	r=0,086 p=0,725	r=-0,032 p=0,725	r=0,143 p=0,584	r=-0,201 p=0,396	r=-0,014 p=0,951

(V=Visite)

3.7.2 Einflussvariable GPx

Der Wert der Glutathionperoxidase-Aktivität korrelierte zu keinem der beiden Zeitpunkte signifikant mit den Punktzahlen der klinischen Ratingskalen. In Tabelle 25 sind die Korrelationskoeffizienten sowie die *p*-Werte ersichtlich.

Tabelle 25: Werte der Korrelationsanalyse von GPx-Aktivität und den Ratingskalen

Korrelation zwischen	PANSS Gesamt V0/V2	PANSS Positiv V0/V2	PANSS Negativ V0/V2	PANSS Global V0/V2	CDSS V0/V2	CGI V0/V2	ESRS V0/V2
Aktivität GPx V0	r=-0,233 p=0,352	r=0,127 p=0,617	r=-0,412 p=0,089	r=-0,255 p=0,307	r=0,050 p=0,843	r=0,057 p=0,768	r=-0,374 p=0,139
Aktivität GPx V2	r=-0,600 p=0,400	r=-0,800 p=0,200	r=-0,258 p=0,742	r=-0,738 p=0,262	r=0,600 p=0,400	n/a*	r=0,800 p=0,200

(V=Visite) (*Fallzahl zu gering für diese Korrelation)

Bei der Analyse der Aktivität zu V0 mit der Symptomatik zu V2 ergaben sich signifikante negative Korrelationen zwischen der Glutathionperoxidase und dem PANSS-Gesamtwert ($r=-0,728$, $p=0,026$), dem Wert für die Negativsymptome ($r=-0,766$, $p=0,016$) sowie die allgemeine Psychopathologie ($r=0,736$, $p=0,024$) zu V2 (siehe Abbildungen 12,13 und 14). Die Analyse mit den Werten der Ratings zu V3 ergab keine signifikanten Ergebnisse. Tabelle 26 und 27 zeigen die Korrelationskoeffizienten und *p*-Werte:

Tabelle 26: Werte der Korrelationsanalyse der GPx-Aktivität zu V0 mit der Symptomatik zu V2

Korrelation zwischen	PANSS Gesamt V2	PANSS Positiv V2	PANSS Negativ V2	PANSS Global V2	CDSS V2	CGI V2	ESRS V2
Aktivität GPx V0	r=-0,728 p=0,026	r=-0,387 p=0,304	r=-0,766 p=0,016	r=-0,736 p=0,024	r=-0,361 p=0,379	r=0,452 p=0,222	r=-0,561 p=0,116

(V=Visite)

Abbildung 12: Signifikante negative Korrelation zwischen der GPx-Aktivität zu V0 und dem PANSS-Gesamtwert zu V2

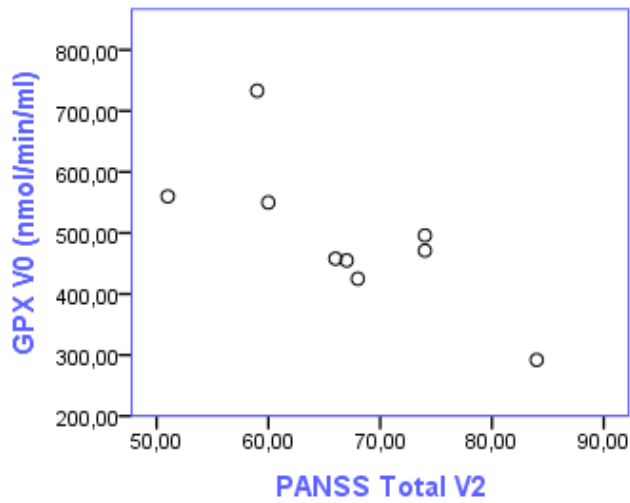


Abbildung 13: Signifikante negative Korrelation zwischen der GPx Aktivität zu V0 und dem PANSS-Negativwert zu V2

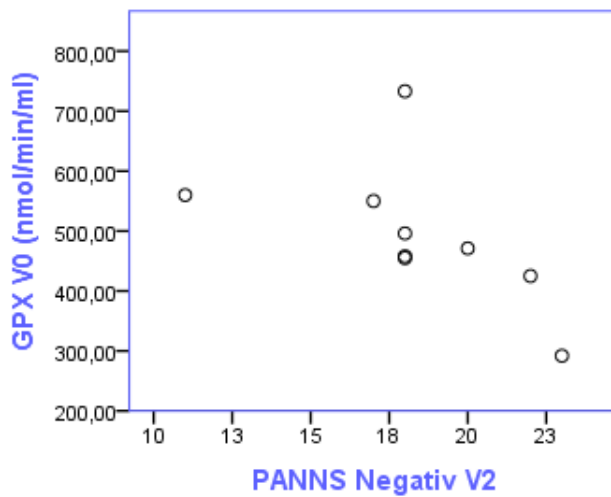


Abbildung 14: Signifikante negative Korrelation zwischen der GPx-Aktivität zu V0 und dem PANSS-Globalwert zu V2

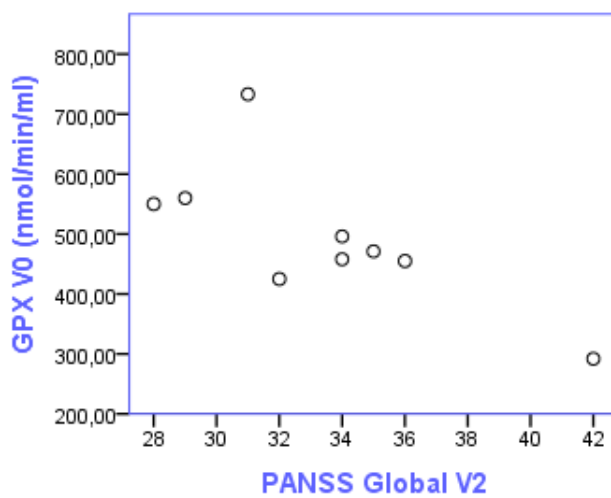


Tabelle 27: Werte der Korrelationsanalyse der GPx-Aktivität zu V0 mit der Symptomatik zu V3

Korrelation zwischen	PANSS Gesamt V3	PANSS Positiv V3	PANSS Negativ V3	PANSS Global V3	CDSS V3	CGI V3	ESRS V3
Aktivität GPx V0	r=0,036 p=0,932	r=0,190 p=0,651	r=0,216 p=0,608	r=-0,503 p=0,204	r=0,500 p=0,667	r=0,258 p=0,742	r=-0,359 p=0,553

(V=Visite)

3.7.3 Einflussvariable Quotient von freiem und oxidiertem Glutathion

Die Werte des Verhältnisses von freiem und oxidiertem Glutathion korrelierten zu keinem der beiden Zeitpunkte mit den Werten der klinischen Ratings. Die Ergebnisse der Analyse zeigt Tabelle 28.

Tabelle 28: Werte der Korrelationsanalyse von GSH/GSSG und den Ratingskalen zum selben Zeitpunkt (V0 und V2)

Korrelation zwischen	PANSS Gesamt V0/V2	PANSS Positiv V0/V2	PANSS Negativ V0/V2	PANSS Global V0/V2	CDSS V0/V2	CGI V0/V2	ESRS V0/V2
GSH/GSSG V0	r=0,159 p=0,320	r=0,146 p=0,355	r=0,203 p=0,202	r=0,091 p=0,572	r=-0,011 p=0,947	r=0,239 p=0,128	r=-0,003 p=0,984
GSH/GSSG V2	r=0,167 p=0,482	r=0,330 p=0,144	r=0,171 p=0,472	r=0,171 p=0,472	r=-0,148 p=0,558	r=0,290 p=0,229	r=-0,222 p=0,343

(V=Visite)

Es ergab sich eine signifikante positive Korrelation zwischen dem Baselinewert des Verhältnisses und der, durch die CGI gemessene, Schwere der psychiatrischen Krankheit zu V2 ($r=0,425$, $p=0,016$) und ebenso zu V3 ($r=0,481$, $p=0,043$) (siehe Abbildung 15 und 16). Die einzelnen Werte der Analysen sind in Tabelle 29 und 30 ersichtlich.

Tabelle 29: Werte der Korrelationsanalyse des Verhältnisses von freiem und oxidiertem Glutathion zu V0 mit der Symptomatik zu V2

Korrelation zwischen	PANSS Gesamt V2	PANSS Positiv V2	PANSS Negativ V2	PANSS Global V2	CDSS V2	CGI V2	ESRS V2
GSH/GSSG V0	r=0,261 p=0,189	r=0,284 p=0,143	r=-0,178 p=0,374	r=-0,276 p=0,163	r=0,028 p=0,895	r=0,425 p=0,016	r=-0,015 p=0,940

(V=Visite)

Abbildung 15: Signifikante positive Korrelation zwischen dem Quotienten von freiem und oxidiertem Glutathion zu V0 und dem CGI-Wert zu V2

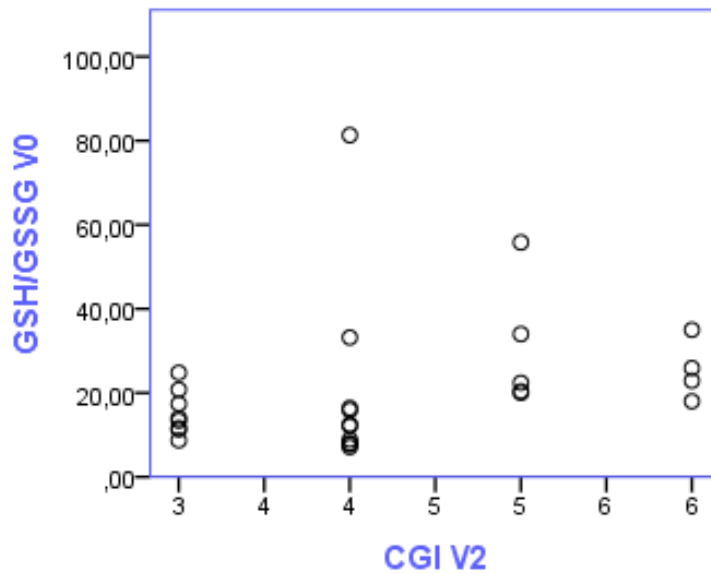
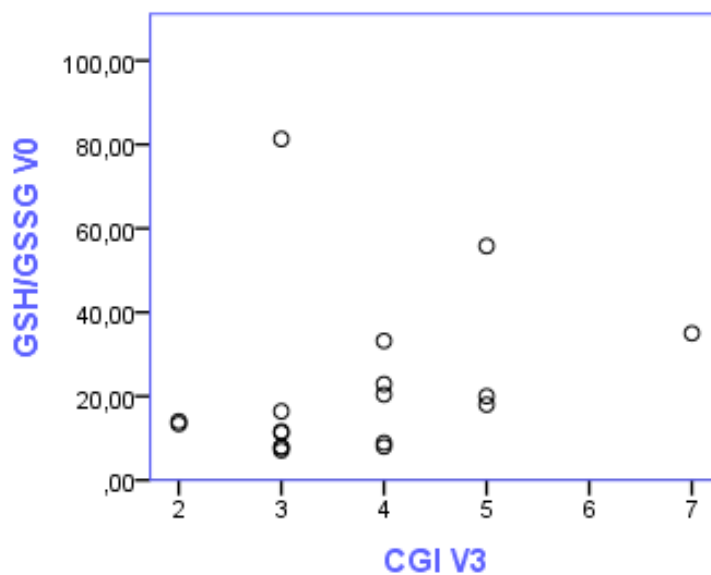


Tabelle 30: Werte der Korrelationsanalyse des Verhältnisses von freiem und oxidiertem Glutathion zu V0 mit der Symptomatik zu V3

Korrelation zwischen	PANSS Gesamt V3	PANSS Positiv V3	PANSS Negativ V3	PANSS Global V3	CDSS V3	CGI V3	ESRS V3
GSH/GSSG V0	r=-0,034 p=0,889	r=0,218 p=0,384	r=0,066 p=0,794	r=-0,176 p=0,509	r=0,044 p=0,877	r=0,481 p=0,043	r=0,184 p=0,451

(V=Visite)

Abbildung 16: Signifikante positive Korrelation zwischen dem Quotienten von freiem und oxidiertem Glutathion zu V0 und dem CGI-Wert zu V3



3.7.4 Einfluss der Biomarker von V0 auf die Veränderung der Klinik

Wie in Tabelle 31 ersichtlich, ergab sich eine negative Korrelation zwischen der Aktivität der SOD und der Veränderung der Subskalen für Positivsymptome ($r = -0,377$, $p = 0,044$) und Negativsymptome der PANSS ($r = -0,381$, $p = 0,045$). Die Werte der Aktivität der Glutathionperoxidase korrelierten ebenso negativ mit dem Wert der globalen Subskala der PANSS ($r = 0,790$, $p = 0,011$). Des Weiteren war eine signifikante positive Korrelation zwischen dem Verhältnis von freiem und oxidiertem Glutathion zu beobachten ($r = 0,386$, $p = 0,042$). Andere signifikante Korrelationen konnten nicht verzeichnet werden. Die signifikanten Ergebnisse sind graphisch in den Abbildungen 17-20 dargestellt.

Tabelle 31: Werte der Korrelationsanalyse der Marker zu V0 mit der Veränderung der Ratingskalen von V0 zu V2

Korrelation zwischen	SOD V0	GPX V0	GSH/GSSG V0
Veränderung PANSS-Gesamtwert V0-V2	$r = -0,364$ $p = 0,057$	$r = -0,650$ $p = 0,058$	$r = -0,063$ $p = 0,754$
Veränderung PANSS-Positivwert V0-V2	$r = -0,377$ $p = 0,044$	$r = -0,485$ $p = 0,185$	$r = -0,209$ $p = 0,286$
Veränderung PANSS-Negativwert V0-V2	$r = -0,381$ $p = 0,045$	$r = -0,435$ $p = 0,242$	$r = -0,125$ $p = 0,536$
Veränderung PANSS-Globalwert V0-V2	$r = -0,231$ $p = 0,237$	$r = -0,790$ $p = 0,011$	$r = 0,130$ $p = 0,519$
Veränderung CGI-Wert V0-V2	$r = -0,229$ $p = 0,242$	$r = -0,249$ $p = 0,517$	$r = 0,386$ $p = 0,042$
Veränderung CDSS-Wert V0-V2	$r = -0,27$ $p = 0,899$	$r = -0,615$ $p = 0,105$	$r = 0,394$ $p = 0,057$
Veränderung ESRS-Wert V0-V2	$r = -0,030$ $p = 0,881$	$r = -0,636$ $p = 0,066$	$r = -0,301$ $p = 0,136$

(V=Visite)

Abbildung 17: Signifikante negative Korrelation zwischen der Aktivität der SOD zu V0 und der Veränderung des PANSS-Positivwertes von V0 zu V2

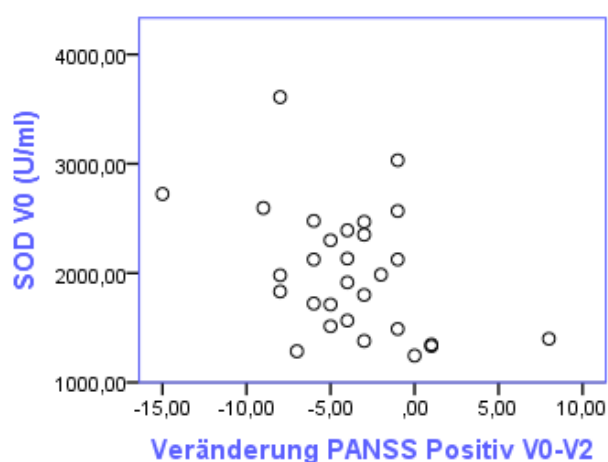


Abbildung 18: Signifikante negative Korrelation zwischen der Aktivität der SOD zu V0 und der Veränderung des PANSS-Negativwertes von V0 zu V2

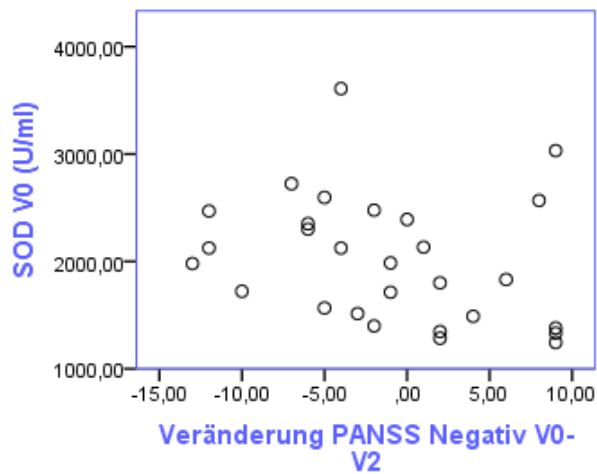


Abbildung 19: Signifikante negative Korrelation zwischen der Aktivität der GPx zu V0 und der Veränderung des PANSS-Globalwertes von V0 zu V2

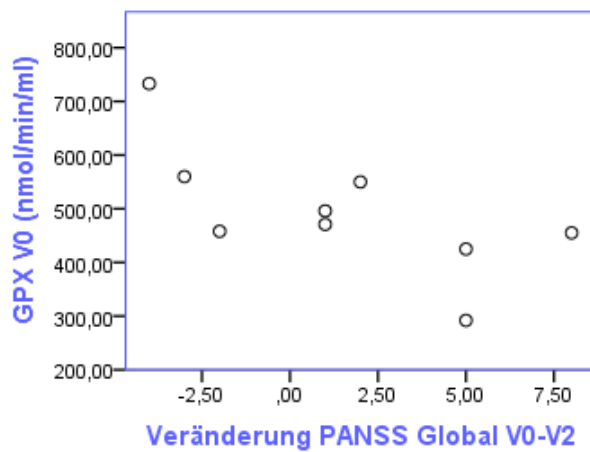
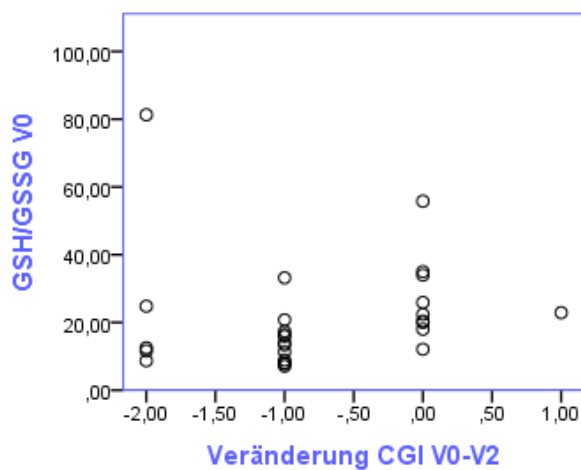


Abbildung 20: Signifikante positive Korrelation zwischen dem Verhältnis von freiem und oxidiertem Glutathion zu V0 und der Veränderung des CGI-Wertes von V0 zu V2



3.8 Prädiktionsmodell

Um den Einfluss der Marker des oxidativen Stresses zur Baselinevisite auf die Werte der klinischen Ratings genauer zu untersuchen, wurde ein globales Prädiktionsmodell verwendet. Das Modell wurde für die Werte der Ratings (PANSS Gesamtwert, PANSS positiv, PANSS negativ, PANSS global, CDSS, CGI, ESRS) nach sechs Wochen (V3) erstellt. Die Tabellen 32-34 zeigen die selektierten Prädiktionsmodelle mit der jeweiligen zusätzlichen Kovariable für den PANSS-Gesamtwert von V3 bzw. V2.

Tabelle 32: Selektiertes Prädiktionsmodell mit zusätzlicher Kovariable SOD V0

	Regressionskoeffizient	SD	t-Wert	p
(Intercept)	18,87	19,13	0,99	0,331
Alter	0,43	0,20	2,18	0,037
PANSS-Gesamtwert V0	0,38	0,18	2,12	0,042
SOD V0	0,001	0,00	0,28	0,785

(V=Visite, SD= Standardabweichung)

Tabelle 33: Selektiertes Prädiktionsmodell mit zusätzlicher Kovariable GPX V0

	Regressionskoeffizient	SD	t-Wert	p
(Intercept)	47,39	22,44	2,11	0,058
Alter	0,32	0,20	1,58	0,141
PANSS-Gesamtwert V0	0,03	0,23	0,15	0,881
GPX V0	0,002	0,02	0,09	0,931

(V=Visite, SD= Standardabweichung)

Tabelle 34: Selektiertes Prädiktionsmodell mit zusätzlicher Kovariable GSH/GSSG V0

	Regressionskoeffizient	SD	t-Wert	p-Wert
(Intercept)	17,07	15,36	1,11	0,275
Alter	0,48	0,19	2,50	0,018
PANSS-Gesamtwert V0	0,44	0,18	2,42	0,021
GSH/GSSG V0	-0,05	0,13	-0,40	0,690

(V=Visite, SD= Standardabweichung)

Wie in den Tabellen 33-35 ersichtlich, konnte für keinen der drei Marker ein signifikanter Einfluss ermittelt werden. Genauso verhielt es sich auch für die anderen Rating Skalen. Auch bei den Subskalen der PANSS, CDSS, CGI und ESRS mussten dem selektierten Modell die Blutwerte hinzugefügt werden. Da sich hierbei ebenfalls für keinen der Marker ein signifikantes Ergebnis ergab, werden die genauen Werte hier nicht mehr gesondert aufgeführt.

3.9 Genetik

3.9.1 Genotypenverteilung bei Patienten und Kontrollen

Es wurde die Genotypenverteilung der funktionellen Polymorphismen rs4880 (SOD2, Val16Ala), rs1050450 (GPX1, Pro200Leu), rs16950 (GSTP1, Ile105Val) und rs1001179 (CAT, 262C/T) zwischen Patienten und Kontrollen mittels des χ^2 -Tests geprüft. Dabei zeigte sich bei keinem der Polymorphismen ein signifikanter Unterschied. In den Tabellen 35-38 sind die Verteilung der Genotypen der einzelnen Polymorphismen sowie die Ergebnisse des χ^2 -Quadrat Tests ersichtlich.

Tabelle 35: Genotypenverteilung des rs4880 Polymorphismus der SOD2 bei Patienten und Kontrollen

rs4880 (SOD2)	Patienten		Kontrollen	
	N	%	n	%
A/A	9	28,1	15	34,1
A/G	16	50,0	20	45,5
G/G	7	21,8	9	20,4

$\chi^2 = 0,307$ $p=0,805$

(n=Anzahl, A=Adenin, G=Guanin)

Tabelle 36: Genotypenverteilung des rs1050450 Polymorphismus der GPX1 bei Patienten und Kontrollen

rs1050450 (GPX1)	Patienten		Kontrollen	
	N	%	n	%
C/C	15	46,8	18	40,0
C/T	14	43,8	22	48,8
T/T	3	9,4	5	11,1

$\chi^2 = 0,366$ $p=0,833$

(n=Anzahl, C=Cytosin, T=Thymin)

Tabelle 37: Genotypenverteilung des rs1001179 Polymorphismus der CAT bei Patienten und Kontrollen

rs1001179 (CAT)	Patienten		Kontrollen	
	N	%	n	%
C/C	21	65,5	24	52,2
C/T	9	28,1	20	43,5
T/T	2	6,3	2	4,3

$\chi^2 = 1,92$ $p=0,383$

(n=Anzahl, C=Cytosin, T=Thymin)

Tabelle 38: Genotypenverteilung des rs1695 Polymorphismus der GSTP 1 bei Patienten und Kontrollen

rs1695 (GSTP 1)	Patienten		Kontrollen	
	N	%	n	%
A/A	13	40,6	18	40,0
A/G	15	46,8	22	48,8
G/G	4	12,5	5	11,1

$\chi^2 = 0,792$ $p=0,673$

(n= Anzahl, A=Adenin, G=Guanin)

3.9.2 Assoziation zwischen Genotyp und Laborwert

3.9.2.1 Genotyp des SOD2 –Genes (rs4880, Val16Ala) und SOD-Aktivität

Der Wert der SOD-Aktivität von V0 und der SOD2-Genotyp (rs4880, Val16Ala) konnte bei 32 Patienten ausgewertet werden (Tabelle 39). Die höchste Aktivität der SOD wiesen dabei die Patienten mit dem Genotyp A/G auf. Träger des Genotypen A/A zeigten die niedrigste Aktivität und die Patienten mit dem Genotyp G/G lagen in der Mitte. Diese Unterschiede waren allerdings nicht signifikant (ANOVA: $F=0,384$, $p=0,685$).

Tabelle 39: ANOVA der SOD2-Genotypen (rs4880, Val16Ala) und der Mittelwerte der SOD- Aktivität zu V0

Genotyp	n	Mittelwert SOD- Aktivität V0	Standardabweichung	F	p
A/A	9	1825,89	839,38	0,384	0,658
A/G	16	2044,75	507,73		
G/G	7	1960,71	392,12		
Gesamt	32	1964,81	587,56		

(n= Anzahl, A=Adenin, G=Guanin, SD= Standardabweichung)

3.9.2.2 Genotyp des GPX 1-Genes (rs1050450, Pro200Leu) und GPX-Aktivität

Der Wert der GPx-Aktivität von V0 und der GPX-1-Genotyp (rs1050450, Pro200Leu) konnten bei 15 Patienten bestimmt werden. Hier zeigten die heterozygoten Träger (C/T) die höchste Aktivität, während die Patienten mit C/C-Genotyp den niedrigsten Wert aufwiesen. Der Wert der Träger des T/T-Genotyps lag in der Mitte. Die Unterschiede waren nicht signifikant ($F=0,646$, $p=0,541$). Die einzelnen Werte sind in Tabelle 40 dargestellt.

Tabelle 40: ANOVA der GPX1-Genotypen (rs1050450, Pro200Leu) und den Mittelwerten der GPx-Aktivität zu V0

Genotyp	n	Mittelwert GPx V0	SD	F	p
C/C	7	462,71	172,71	0,646	0,541
C/T	6	554,83	133,31		
T/T	2	475,50	28,99		
Gesamt	15	501,27	145,80		

(n=Anzahl, C=Cytosin, T=Thymin, SD= Standardabweichung)

4 Diskussion

Die vorliegende Untersuchung hatte den Zweck Marker des oxidativen Stresses bzw. des antioxidativen Systems schizophrener Patienten mit dem gesunder Kontrollen zu vergleichen, sowie die Veränderungen im Rahmen einer stationären Therapie unter naturalistischen Bedingungen zu ermitteln und des weiteren Assoziationen zwischen diesen Markern und der klinischen Symptomatik und deren Verlauf zu untersuchen. Die Ergebnisse der durchgeführten Analysen sollen nun im Folgenden diskutiert werden.

4.1 Klinischer Verlauf

Es werden nun die Ergebnisse der klinischen Ratings mittels der Skalen PANSS, CDSS, CGI und ESRS der einzelnen Visiten sowie deren Veränderung im Verlauf der Untersuchung besprochen.

4.1.1 PANSS

Insgesamt zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Psychopathologie der Patienten im Verlauf der Behandlung. Der PANSS-Gesamtwert nahm sowohl von Visite 0 zu Visite 1 als auch von Visite 0 zu Visite 2 signifikant ab. Ein Gleiches konnte bei der Subskala für die Positivsymptomatik beobachtet werden. In Bezug auf die Werte der Unterskala für Negativsymptomatik konnte zwar ebenfalls in beiden Zeiträumen eine Verminderung des Wertes verzeichnet werden, jedoch war diese nicht signifikant. Folglich kann davon ausgegangen werden, dass bereits eine zwei- (V1) beziehungsweise vierwöchige (V2) stationäre Therapie unter naturalistischen Bedingungen zu einer deutlichen Abnahme der Symptomatik führte, wobei es sich hierbei in erster Linie um eine Verbesserung der Positivsymptomatik handelt. Ebenso verminderte sich auch die Negativsymptomatik, allerdings in einem geringeren Ausmaß. Dies entspricht den Erwartungen, da Negativsymptome häufig mit Verzögerung zum Krankheitsbeginn einsetzen bzw. schwieriger zu behandeln sind (siehe 1.1.2).

Von den Patienten, die an der letzten Visite noch teilnahmen, waren 24% Responder, zeigten also nach sechs Wochen eine Verminderung ihres PANSS-Wertes um 50%.

Die Definition für Response in Therapiestudien bei schizophrenen Patienten wird in der Literatur nicht einheitlich gehandhabt. Eine 50%ige Reduktion der PANSS oder auch BPRS-Skala wurde von einigen Autoren empfohlen (Leucht et al., 2007, Schennach-

Wolff et al., 2010). Es sind aber auch prozentuale Veränderungen von 10, 20, 30 oder 40% üblich (Suzuki et al., 2011).

In einer Untersuchung von Schennach-Wolff et al. (2011) zeigten etwa 45% eine Verbesserung des PANSS-Gesamtwertes um 50%, allerdings wurde dieser bei Entlassung der ebenfalls naturalistisch therapierten Patienten ermittelt. Dabei lag die durchschnittliche stationäre Behandlungsdauer mit 6,5 Wochen zwar nur knapp über dem Zeitraum der vorliegenden Studie (Schennach-Wolff et al., 2011), allerdings wurden die Patienten in unserem Fall auch nicht zwingend entlassen, da sie zu diesem Zeitpunkt möglicherweise noch nicht adäquat auf die Therapie angesprochen hatten. Die niedrige Zahl an Respondern könnte folglich dadurch bedingt sein, dass zahlreiche Patienten noch nicht ausreichend von der stationären Therapie profitierten.

Wir definierten die Patienten als „Early Improver“, die zum Zeitpunkt von Visite 1, also nach zwei Wochen, eine Verminderung des PANSS-Gesamtwertes um 20 % aufwiesen (Kinson et al., 2010). Dies war bei 47% der Patienten der Fall. Im Vergleich mit der Literatur ist unsere Zahl an „Early Improvern“ relativ hoch. In anderen Untersuchungen zeigten höchstens 30% der Patienten nach zwei Wochen eine derartige Verbesserung (Kinson et al., 2010, Chang et al., 2006). Hierbei ist jedoch zu beachten, dass sich diese Studien in Bezug auf die medikamentöse Therapie dahingehend unterschieden, dass die Patienten lediglich eine Monotherapie mit einem Antipsychotikum erhielten, während im unserem Fall ein naturalistisch behandeltes Patientengut vorliegt. Schennach et al. (2011), welche die „Early-Improver“ ebenfalls in einer heterogen behandelten Patientenstichprobe bestimmten, ermittelten einen ähnlichen Anteil an „Early Improvern“ (46%), jedoch wurden diese durch eine Verminderung des Scores um 30% definiert (Schennach-Wolff et al., 2011). Auch bezüglich der „Early Improver“ sind in der Literatur unterschiedliche Definitionen geläufig (Lin et al., 2007, Correll et al., 2003, Schennach et al., 2013).

4.1.2 CDSS

Zum Zeitpunkt der Baselinevisite zeigten die Patienten einen Durchschnittswert von 6,07, was einer klinisch manifesten Depression entspricht (Addington et al., 1994). Auch bei anderen Studien, bei denen sowohl Patienten mit Erstmanifestation als auch einer chronischen Erkrankung bei Aufnahme in die Klinik untersucht wurden, zeigten sich Werte über dieser Grenze (Naidu et al., 2014, Lancon et al., 2001, Lancon et al., 2000). Der Wert der CDSS verminderte sich sowohl im Zeitraum von 14 Tagen wie auch im Zeitraum von vier Wochen, jedoch war der Rückgang nur im ersten Zeitraum signifikant. Die Symptomatik der Patienten ging folglich in den ersten vier Behand-

lungswochen zurück, wobei sich vorrangig in den ersten beiden Wochen die depressive Symptomatik verbesserte. Die akute stationäre Therapie führte also zu einer Reduktion der depressiven Symptome. Dies zeigen auch die Berechnungen der Responder. Von den Patienten, welche an allen vier Visiten teilgenommen hatten, zeigten 44% nach sechs Wochen eine Reduktion der CDSS-Punktzahl um 50%. Bei der Berechnung der „Early-Improver“ zu Visite 1 wiesen 20% einen Abfall der Punktzahl um 20% auf. Bei Schennach et. al (2012), welche eine Studie zum Vergleich der CDSS mit der Hamilton Depression Rating Scale durchführten (278 naturalistisch therapierte Patienten mit Schizophrenie), zeigte sich bei Aufnahme ein durchschnittlicher CDSS-Wert von 6,41 und bei Entlassung im Mittel ein Wert von 2,63. Diese Patienten hatten also zu Beginn einen ähnlichen CDSS Score wie die Patienten in der vorliegenden Studie, wiesen allerdings bei Entlassung einen deutlich niedrigeren Wert auf (vgl. 3.5.2). Hierbei ist natürlich zu beachten, dass das zweite Rating am individuellen Entlassungszeitpunkt jedes einzelnen Patienten (durchschnittlich nach 9 Wochen) durchgeführt wurde, während in der vorliegenden Studie der letzte Wert bereits nach sechs Wochen bestimmt wurde (Schennach et al., 2012).

4.1.3 CGI

Der Wert des CGI nahm sowohl von V0 zu V1 wie auch von V0 zu V2 signifikant ab. Da der CGI der ganzheitlichen Beurteilung des Schweregrades des psychiatrischen Krankheitsbildes dient, spiegelt sich in der signifikanten Abnahme in beiden Zeiträumen sowohl die Reduktion der, durch die PANSS gemessene, Positiv- Negativ- und Allgemeinpsychopathologie als auch die Abnahme der depressiven Symptomatik wieder, welche durch Anwendung der CDSS festgehalten wurde. Andere Untersuchungen zeigten ähnliche Baselinewerte und in z.B. der Studie von Kane et al. zur Wirksamkeit von Haloperidol und Aripiprazol zeigte sich, wie in der vorliegenden Untersuchung, eine durchschnittliche Abnahme des CGI-Wertes um von etwa 0,5 Punkten nach vier Wochen (Kane et al., 2002, Shen et al., 2014).

4.1.4 ESRS

Die durch die ESRS gemessene extrapyramidale Symptomatik der Patienten nahm im Zeitraum von vier Wochen signifikant zu. In den ersten zwei Wochen von Visite 0 zu Visite 1 zeigte sich noch eine leichte, jedoch nicht signifikante Abnahme des Wertes. Dass sich die extrapyramidale Symptomatik von V0 zu V2 insgesamt verstärkte, ist damit zu erklären, dass die Patienten bei stationärer Aufnahme auf Grund einer akuten Episode oder eines erstmaligen Auftretens der Erkrankung eine Veränderung beziehungsweise Erhöhung der antipsychotischen Therapie erhielten oder erstmals mit An-

tipsychotika behandelt wurden. Dass diese Präparate mit Nebenwirkungen solcher Art assoziiert sind, wurde bereits beschrieben (siehe 1.1.5.1). Dies erklärt ebenso, dass der ESRS Wert zur Baseline-Visite bei vorbehandelten Patienten höher war.

4.2 Marker des oxidativen Stresses

4.2.1 SOD

4.2.1.1 Veränderung des Markers während der Studie

Die Aktivität der Superoxiddismutase nahm von Visite 0 zu Visite 2 zu, jedoch war dieser Anstieg nicht signifikant. In den vier Wochen zwischen den beiden Blutabnahmen befanden sich die Patienten in stationärer Behandlung, wo sie medikamentös und teilweise auch psychotherapeutisch behandelt wurden. Diese Behandlung bzw. deren Veränderungen der Psychopathologie schienen folglich keine signifikanten Änderungen bei der Aktivität des Enzyms hervorzurufen. Bislang sind nur wenige vergleichbare Studien bekannt, in welchen die Aktivität der Superoxiddismutase zu mehr als einem Zeitpunkt bestimmt wurde und somit die Veränderungen des Parameters während der Therapie der Krankheit untersucht wurden. Tsai et al. (2013), welche eine Studie mit 27 schizophrenen Patienten durchführten, beobachteten den Verlauf der Enzymaktivität ebenfalls innerhalb eines vierwöchigen stationären Aufenthaltes, in dem die Patienten mit atypischen Präparaten behandelt wurden. Auch hier zeigte sich keine signifikante Veränderung (Tsai et al., 2013). In einer anderen Untersuchung von Ruiz-Litago et al. mit 49 Patienten zeigte sich jedoch eine signifikante Abnahme ($p < 0,01$) der Aktivität innerhalb von vier Wochen (Ruiz-Litago et al., 2012). Zhang et al. (2009) führten in ihrer Untersuchung ebenfalls zwei Bestimmungen der Aktivität durch, einmal vor und einmal nach einer zwölfwöchigen medikamentösen Behandlung mit Risperidon oder Haloperidol. Dabei konnte eine signifikante Abnahme der Aktivität (-6,35 ng/mgHb bzw. -5,89 ng/mgHb; $p < 0,01$) innerhalb dieses Zeitraumes nachgewiesen werden (Zhang et al., 2009). Hierbei ist jedoch zu beachten, dass der Zeitraum zwischen den Abnahmen bei Zhang et al. (2009) deutlich größer bemessen wurde. Die Patienten wurden acht Wochen länger therapiert, bevor die Aktivität erneut bestimmt wurde. Ebenso sollte bedacht werden, dass es sich bei jener Untersuchung lediglich um ein Kollektiv von chronischen Patienten handelte, während wir in der vorliegenden Studie sowohl Patienten mit Erstmanifestation, wie auch Patienten mit einer längeren Krankheitsgeschichte untersuchten. Dakhale et al. (2004) führten eine Studie mit 48 Patienten mit einem Therapiezeitraum von acht Wochen durch. Auch in diesem Fall kam es zu einer signifikanten Abnahme der Aktivität (1,1U/ml; $p < 0,05$), wobei die Behandlung in diesem

Fall lediglich mit atypischen Präparaten durchgeführt wurde (Dakhale et al., 2004). In einer Studie von Vaiva et al. (1994) kam es nach einer dreiwöchigen Therapie ebenfalls zu einer signifikanten Abnahme. In diesem Fall wurden nur 28 Patienten mit akuter Positivsymptomatik miteinbezogen (Vaiva et al., 1994). Die Ergebnisse dieser drei Studien weisen folglich darauf hin, dass die SOD-Aktivität unter medikamentöser Behandlung eine Abnahme zeigen kann. Dies könnte folgendermaßen erklärt werden: Bei schizophrenen Patienten wird unter anderem eine Überfunktion des dopaminergen Systems für die Symptomatik, vornehmlich für Positivsymptomatik, verantwortlich gemacht (siehe 1.1.6.1). Es konnte bereits gezeigt werden, dass die Autooxidation von Katecholaminen, wie Dopamin, die Entstehung von Radikalen fördert (Lohr and Browning, 1995) und somit zu einem erhöhten ROS-Aufkommen führt. Dies könnte wiederum eine kompensatorisch erhöhte SOD-Aktivität bedingen. Durch Behandlung mit Antipsychotika, welche durch Blockade der D2-Rezeptoren wirken, wird der Dopaminstoffwechsel beeinflusst, was wiederum zu weniger Radikalen und somit auch zu einer geringeren SOD-Aktivität führen könnte (Vaiva et al., 1994).

Die Ergebnisse unserer Studie können die der aufgeführten Literatur nicht bestätigen. Dies kann zum einen durch das heterogene Patientenkollektiv bedingt sein, welches sowohl aus neuerkrankten wie auch chronischen Patienten bestand, und nicht nur eine spezifische Patientengruppe untersuchte. Des Weiteren wurden die Patienten nicht mit einer einheitlichen Medikation therapiert, wie es bei Dakhale et al. (2004) der Fall war. Ausschlaggebend für das abweichende Ergebnis ist wahrscheinlich ebenso der kleinere Zeitraum zwischen den beiden Messungen. Bei unserem Studienmodell war dieser möglicherweise zu eng angelegt, um einen therapeutischen Effekt nicht nur in Form von Reduktion der Symptomatik, sondern auch durch eine geringere Aktivität der SOD ersichtlich zu machen. Weiter sollte auf Untersuchungen hingewiesen werden, die belegen, dass typische jedoch auch atypische Antipsychotika die Entstehung von Sauerstoffradikalen begünstigen und somit zu erhöhter Aktivität antioxidativer Enzyme führen können (Lohr et al., 2003, Cadet and Perumal, 1990). Tierversuche zeigten erhöhte SOD und GPx Konzentrationen nach Behandlung mit Antipsychotika (Reddy and Yao, 1996). Zhang et al (2003) konnten wiederum eine Abnahme der SOD-Aktivität bei Therapie mit Risperidon zeigen (Zhang et al., 2003c). Unsere Patienten waren zum größten Teil kurz vor der Baselinevisite neu stationär aufgenommen worden, da entweder eine Erstmanifestation der Krankheit vorlag oder eine erneute Episode aufgetreten war. Diese Umstände haben als therapeutische Konsequenz entweder eine erstmalige Therapie mit Antipsychotika oder eine Veränderung, oftmals Erhöhung, der bestehenden Medikation zur Folge, welche zu einem vermehrten Auftreten von Radikalen und somit zu einer kompensatorischen erhöhten SOD führen könnte. Unter Einbeziehung

der vorliegenden Literatur wäre eine Kombination beider Erklärungsansätze möglich: ein akuter, kompensatorischer Anstieg durch Aufdosierung bzw. Einsatz neuer Antipsychotika und langfristig gesehen eine Abnahme der Aktivität durch den Langzeiteffekt der Medikation. In der vorliegenden Studie hatte sich aber möglicherweise auch ein Gleichgewicht zwischen ROS-Verminderung durch Veränderungen im dopaminergen System und einer ROS-Erhöhung durch die antipsychotische Therapie eingestellt. Dies könnte begründen, warum unser Patientenkollektiv trotz Verbesserung der Symptomatik keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf die SOD Konzentration zeigt. Dieselben Gründe könnten dazu geführt haben, dass sich im Vergleich von vorbehandelten und nicht-vorbehandelten Patienten in der vorliegenden Studie sowohl zur Baselinevisite als auch zu V2 keine Unterschiede in der Aktivität der SOD zeigten. Zu beachten ist hierbei auch, dass lediglich festgehalten wurde, ob vor Aufnahme in die Studie bereits einmal Antipsychotika eingenommen worden waren, jedoch nicht wie lange und in welcher Dosis.

4.2.1.2 Unterschied zwischen Patienten und Kontrollen

Bei dem Vergleich der Aktivität der Superoxiddismutase zwischen der gesamten Patientenstichprobe und den Kontrollen wiesen die Patienten sowohl zum Zeitpunkt V0 wie auch zum Zeitpunkt V2 höhere Aktivitäten auf. Zur Baselinevisite erwies sich der Unterschied jedoch nicht als signifikant. Es wurden zahlreiche Studien durchgeführt, welche einen Vergleich zwischen den Werten für die Aktivität der SOD von Patienten und gesunden Kontrollen vornahmen. Eine Vielzahl dieser Untersuchungen zeigten eine signifikant höhere Aktivität auf Seiten der Patienten (Wu et al., 2012, Zhang et al., 2009, Dakhale et al., 2004, Reddy et al., 1991, Abdalla et al., 1986, Altuntas et al., 2000). Die Ergebnisse anderer Studien zeigten wiederum, dass die SOD-Aktivität der Patienten signifikant niedriger ausfiel (Dadheech et al., 2008, Raffa et al., 2009, Ranjekar et al., 2003), während wieder andere keinen signifikanten Unterschied nachwiesen (Sinet P. M., 1983, Herken et al., 2001, Srivastava et al., 2001). Eine Metaanalyse von Zhang et al. aus dem Jahre 2010, welche in Bezug auf die SOD-Aktivität 14 Studien verwendete, konnte insgesamt keine Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollen nachweisen, sondern lediglich eine niedrigere Aktivität für den desorganisierten Typus (Zhang et al., 2010). Bei Betrachtung dieser unterschiedlichen Resultate, sollte die Heterogenität der genannten Studien bedacht werden. So unterscheiden sich diese durchaus in der Medikation und dem Krankheitsstadium der Patienten oder der Technik zur Messung der Marker. Die vorliegende Untersuchung zeigte zur Baselinevisite entsprechend der Metaanalyse von Zhang et al. keinen signifikanten Unterschied. Jedoch ist zu beachten, dass die Aktivität in der Patientengruppe, wenn auch nicht

signifikant, höher war. Zum Zeitpunkt von Visite 2 wiesen die Patienten dann signifikant höhere Werte auf. Dieses Ergebnis könnte folglich mit einer kompensatorisch leicht erhöhten Aktivität der SOD bereits zu Beginn der Erkrankung beziehungsweise einer Episode erklärt werden, welche sich im Laufe der therapeutischen Intervention durch steigendes Radikalaufkommen, als Folge intensiverer bzw. erstmaliger Medikation mit Antipsychotika (4.2.1), erhöht. Da es in Bezug auf die PANSS, wie oben beschrieben zu V2 lediglich bei 45% der Patienten zu einem Abfall des Wertes um 20% kam, war die Verminderung der Hyperaktivität des dopaminergen Systems womöglich noch von zu geringem Ausmaß, um eine Reduktion des Radikalaufkommens zu bedingen.

Um den Einfluss der medikamentösen Therapie näher zu beleuchten, wurden die Patienten entsprechend ihrer Vorbehandlung in zwei Gruppen eingeteilt und diese ebenfalls mit den Kontrollprobanden verglichen. Hierbei zeigte die bereits vorbehandelte Gruppe zu beiden Messzeitpunkten höhere Werte. Beide Ergebnisse waren jedoch nicht signifikant. Ebenso verhielt es sich für die nicht-vorbehandelte Gruppe. Studien, die ebenfalls diese Einteilung vornahmen, konnten mehrfach signifikant höhere Werte für die bereits vorbehandelten Patienten nachweisen (Wu et al., 2012, Kuloglu et al., 2002). Andere Untersuchungen ergaben wiederum geringere Werte für Patienten, die davor Antipsychotika erhalten hatten (Ben Othmen et al., 2008, Zhang et al., 2006, Ranjekar et al., 2003). Ebenso widersprüchlich sind die Ergebnisse in Bezug auf die nicht vorbehandelten Patienten. So ergaben verschiedene Studien für diese Gruppe höhere (Wu et al., 2012, Zhang et al., 2003b) und auch niedrigere Aktivitäten (Raffa et al., 2009). Dass in der vorliegenden Studie sowohl nicht vorbehandelte als auch vorbehandelte Patienten zu V0, zwar keine signifikante, dennoch eine höhere SOD-Aktivität als die Kontrollprobanden aufwiesen, könnte ein Hinweis sein, dass für den Beginn der Erkrankung beziehungsweise einer Episode, unabhängig von der medikamentösen Therapie, ein erhöhtes Radikalaufkommen verantwortlich sein könnte (Zhang et al., 2006).

4.2.1.3 Unterschied bei „Respondern“ und „Early Improvern“

Die „Responder“ in Bezug auf den PANSS-Gesamtwert wiesen zu beiden Messzeitpunkten eine signifikant höhere Aktivität der SOD auf als die übrigen Patienten. Bei Patienten, welche folglich bei ihrem letzten Rating eine Verbesserung um 50% zeigten, waren sowohl zur Baseline-Visite als auch nach vier Wochen Therapie (V2) höhere Werte messbar. Eine hohe Aktivität scheint hier somit mit einem besseren Therapieansprechen einherzugehen. Fraglich ist, ob dieser Zusammenhang dahingehend gedeutet werden sollte, dass diese Patienten eventuell bessere kompensatorische Mecha-

nismen, im Sinne einer besseren antioxidativen Abwehr zeigten, welche den erfreulichen Verlauf mitbedingen könnte. Zhang et al. (2012), welche eine ähnliche Untersuchung mit 78 chinesischen Patienten durchführten, die mit Risperidon oder Haloperidol therapiert wurden, ermittelten niedrigere Baselinewerte der SOD für die „Responder“ (Zhang et al., 2012). Hierbei ist zu beachten, dass Zhang et al. „Responder“ durch eine Reduktion des PANSS-Wertes um 20% nach zwölf Wochen definierte. Unsere Kriterien waren diesbezüglich mit 50% nach höchstens 6 Wochen folglich weitaus strenger gefasst und können so womöglich eine bessere Darstellung des Therapieansprechens liefern. Beide Ergebnisse weisen darauf hin, dass ein Zusammenhang zwischen der Enzymaktivität und dem Therapieansprechen bestehen könnte, die SOD-Aktivität eventuell sogar hinweisend für den weiteren Therapieverlauf sein könnte. Die widersprüchlichen Resultate zeigen jedoch, dass weitere Studien hier von Nöten sind. Für die „Early Improver“ zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Und auch im Falle der CDSS zeigte die SOD-Aktivität zwischen „Responder“ und „Early Improver“ keine deutlichen Unterschiede im Vergleich mit den anderen Patienten.

4.2.1.3 Korrelation mit klinischen Ratings zu V0 und V2

Die Aktivität der Superoxiddismutase korrelierte in unserer Untersuchung weder zum Zeitpunkt V0 noch zu V2 signifikant mit der Höhe der klinischen Ratings. Es scheint also zu beiden Zeitpunkten keinen Zusammenhang zwischen der Enzymaktivität und der Ausprägung der klinischen Symptome zu geben. Bei Tsai et al. (2013) zeigte sich eine positive Korrelation mit der SOD-Aktivität und dem Gesamt-Score der PANSS (Tsai et al., 2013). Eine hohe Aktivität ging also hier mit verstärkter Symptomatik einher. Li et al. (2011) ermittelten eine negative Korrelation zwischen der Skala für Negativsymptome und dem TAS (total antioxidant status), ein Index, der die Aktivitäten aller antioxidativ wirkenden Enzyme zusammenfasst (Li et al., 2011). Ein ähnliches Ergebnis zeigt die Untersuchung von Pazvantoglu et al. (2009), die ebenfalls eine inverse Korrelation, diesmal mit dem TAOP (total antioxidant potential), ergab (Pazvantoglu et al., 2009). Diese Untersuchungen, bei welchen etwa eine gleich große Fallzahl wie in der vorliegenden Untersuchung vorlag, zeigen folglich einen Zusammenhang zwischen den antioxidativen Enzymen und der Negativsymptomatik auf. Betrachtet man unser Resultat, lässt sich dies zwar nicht durch signifikante Ergebnisse bestätigen, jedoch ist dennoch zu beachten, dass sowohl die Korrelation mit der Unterskala der PANSS für Negativsymptomatik, als auch die Korrelation mit der CDSS zumindest eine Tendenz zu einem signifikant negativen Zusammenhang aufzeigen. Die p -Werte von 0,062 und 0,069 liegen knapp über dem Signifikanzniveau von 0,05. Hier war folglich eine hohe Aktivität der SOD mit einer vergleichsweise geringen depressiven Symptomatik assozi-

iert, was den Ergebnissen von Li et al. (2011) und Pazvantoglu et al. (2009) entspricht. Diese könnten darauf hinweisen, dass es einen Zusammenhang zwischen oxidativem Stress, beziehungsweise dem antioxidativ wirkenden Enzym Superoxiddismutase, und der Psychopathologie, speziell der Negativsymptomatik, der Schizophrenie geben könnte und sich z.B. eine hohe Aktivität förderlich auf Negativsymptome auswirkt. Ungeklärt ist hierbei, warum sich diese Tendenzen nur zum Zeitpunkt V2 und nicht bereits bei der Baselinevisite abzeichneten. Dies könnte unter Umständen mit dem oftmals eher verzögerten Auftreten der Negativsymptome (siehe 1.2.1) in Zusammenhang stehen. Eine andere Möglichkeit, die als Ursache für die inversen Korrelationen in Frage kommt, ist ein weiteres Mal die Dopaminhypothese: Dieser zur Folge gehen Negativsymptome mit einer Hypoaktivität des dopaminergen Systems einher (Davis et al., 1991), wodurch es nicht zu einem erhöhten Radikalaufkommen durch Autooxidation kommt. Eine kompensatorische Erhöhung der Enzymaktivität ist somit nicht von Nöten, was die niedrigeren SOD-Werte erklären könnte (Wu et al., 2012).

Bei der Korrelationsanalyse der Aktivität der SOD zur Baselinevisite mit der Klinik zu V2 ergab sich eine negative Korrelation mit dem Wert der PANSS Positivsubskala. Eine hohe Aktivität der Superoxiddismutase zum Zeitpunkt V0 ging mit niedrigen Positivsymptomen vier Wochen später einher. Dieser Zusammenhang weist möglicherweise darauf hin, dass eine hohe Enzymaktivität zu Beginn der Erkrankung mit einem günstigen Verlauf, in Form von weniger ausgeprägten Positivsymptomen vier Wochen später, assoziiert ist. Auch für die Positivsymptome scheint folglich eine hohe Enzymaktivität eher förderlich zu sein. Zu beachten ist jedoch, dass dieser Zusammenhang weitere zwei Wochen später, zum Zeitpunkt V3, nicht mehr besteht. Andere Untersuchungen hierzu sind nicht bekannt. Wu et al. (2012) ermittelten jedoch ebenfalls einen inversen Zusammenhang zwischen Positivsymptomen und der Aktivität, wobei es sich in diesem Fall zum einen lediglich um unbehandelte Patienten handelte und beide Werte zum gleichen Zeitpunkt bestimmt wurden (Wu et al., 2012), was sich in dieser Studie weder zu V0 noch zu V2 zeigte (siehe oben).

Die vorliegende Untersuchung erbrachte zu keinem Zeitpunkt eine signifikante Korrelation der Aktivität der SOD mit dem Wert der ESRS. Andere Studien hatten eine erniedrigte Enzymaktivität bei Patienten mit tardiven Dyskinesien im Vergleich zu Patienten ohne diese Symptomatik aufgezeigt (Yamada et al., 1997, Zhang et al., 2003a, Lohr et al., 2003), was als Hinweis für eine vermehrte Anfälligkeit der Patienten mit geringeren SOD-Aktivitäten gesehen werden könnte (Yamada et al., 1997). Hier ist jedoch zu beachten, dass erhöhte ESRS-Werte bei Patienten der vorliegenden Studie auf Grund der kurzen Studiendauer eher einem Parkinsonoid als tardiven Dyskinesien zuzu-

schreiben sind. Signifikante Korrelationen mit den Werten von CDSS oder CGI ergaben sich nicht.

4.2.1.4 Korrelation mit Veränderung der klinischen Ratings

Die Analyse ergab eine negative Korrelation zwischen der Aktivität der SOD zu V0 und der Veränderung sowohl des PANSS-Positivwertes wie auch des PANSS-Negativwertes von V0 zu V2. Je höher die Enzymaktivität zum Zeitpunkt V0 desto kleiner war folglich die Veränderung des Wertes der Subskalen für die Positiv- und Negativsymptomatik. Da diese Werte, wie oben beschrieben, von V0 zu V2 abnahmen, kann daraus gefolgert werden, dass eine hohe SOD Aktivität zur Baselinevisite mit einem geringeren Rückgang der Symptomatik einhergeht und niedrigere Werte eine Verminderung von Positiv- und Negativsymptomatik eher fördern. Niedrige Aktivitäten zur Baselinevisite könnten durch ein geringes Radikalaufkommen bedingt sein. Somit hätten Patienten, die zu Beginn weniger unter oxidativem Stress leiden in den vier Wochen stationärer Therapie einen besseren Therapieverlauf in Bezug auf Positiv- und Negativsymptomatik. Dies scheint auf den ersten Blick im Widerspruch zu dem vorangegangenen Ergebnis zu stehen, bei dem eine hohe Enzymaktivität zu V0 mit niedrigen Werten des PANSS-Positivwertes einhergingen (siehe 4.1.2.4). Hierbei sollte jedoch beachtet werden, dass es sich in diesem Fall um die Veränderung des Wertes handelt. Patienten, die zu Beginn der Erkrankung weniger unter oxidativem Stress leiden, sprechen möglicherweise in Bezug auf die Positivsymptome besser auf therapeutische Maßnahmen an. Auch hier sind wenig vergleichbare Daten vorhanden. Zhang et al. (2009), welche ebenfalls im Rahmen einer prospektiv klinischen Verlaufsstudie den Einfluss der SOD-Aktivität auf die Symptomatik anhand eines Prädiktionsmodelles mit 78 Patienten untersuchten, ermittelten, dass eine eher geringe Enzymaktivität zur Baselinevisite mit einem besseren klinischen Outcome einherging. Dies bezog sich allerdings auf den PANSS Gesamtwert und der Zeitraum betrug zwölf Wochen (Zhang et al., 2009).

4.2.2 GPx

4.2.2.1 Veränderung des Markers während der Studie

Insgesamt nahm die Aktivität der Glutathionperoxidase von Visite 0 zu Visite 2 zu. Diese Veränderung war allerdings nicht signifikant. Andere Studien ergaben ebenfalls, dass eine Therapie mit antipsychotischen Präparaten keine Auswirkungen auf die Aktivität des Enzyms hatten (Buckman et al., 1990, Abdalla et al., 1986, Reddy et al., 1991). Eine Studie am Gehirn von Ratten konnte dagegen einen Effekt der Antipsychotika nachweisen. Hierbei kam es zu einem signifikanten Anstieg der Enzymaktivität

(Roy et al., 1984). Studien, welche, wie in der vorliegenden Untersuchung, die Veränderungen der Aktivität innerhalb eines vierwöchigen Therapiezeitraums beobachteten, ergaben widersprüchliche Ergebnisse. So wurde sowohl ein signifikanter Anstieg der Aktivität (Tsai et al., 2013), als auch eine Verminderung nachgewiesen (Ruiz-Litago et al., 2012). Vier Wochen stationäre Therapie scheinen die Aktivität des Enzyms folglich eher nicht zu beeinflussen. Wie bereits in Bezug auf die Superoxiddismutase angesprochen, kann dies möglicherweise durch die relativ kurz bemessene Zeitspanne zwischen den beiden Abnahmen bedingt sein, in welcher sich das Aufkommen der Radikale trotz klinischer Verbesserung und antipsychotischer Therapie nicht signifikant verändert.

Beim Vergleich von vorbehandelten und nicht-vorbehandelten Patienten zeigte die bereits therapierte Gruppe zu V0 eine signifikant niedrigere Aktivität der GPx als die nicht-vorbehandelten Patienten. Zum Zeitpunkt V2 war dieser Unterschied nicht mehr vorhanden. Dieses Ergebnis steht im Widerspruch zu den Thesen bereits erwähnter Studien, welche zeigten, dass eine Therapie mit Antipsychotika zu einer erhöhten Enzymaktivität führt (Lohr et al., 2003, Cadet and Perumal, 1990). Möglicherweise kann davon ausgegangen werden, dass diese Patienten aufgrund der längeren Therapie weniger unter dem Einfluss der Autooxidation der Katecholamine durch die Senkung des Dopamins durch die Medikation standen und daher eine geringere Aktivität gemessen wurde. Außerdem ist zu beachten, dass eine Vorbehandlung gegebenenfalls einen Marker für eine längere Krankheitsdauer darstellt, die dann wiederum durch eine geringere antioxidative Abwehr gekennzeichnet sein könnte. Dass dieser Unterschied bei V2 nicht mehr nachzuweisen ist, könnte der Änderung bzw. Erhöhung der antipsychotischen Therapie im Rahmen der stationären Aufnahme zugeschrieben werden.

4.2.2.2 Unterschied zwischen Patienten und Kontrollen

Im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden wiesen die Patienten zum Zeitpunkt V0 eine niedrigere Aktivität der Glutathionperoxidase auf. Vier Wochen später zeigten sie jedoch eine höhere Aktivität als die gesunden Kontrollen. Beide Unterschiede waren jedoch nicht signifikant. Mehrere Untersuchungen konnten ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Werten von Kontrollen und Patienten ermitteln (Yao et al., 1999, Yao et al., 1998, Zhang et al., 2010, Reddy et al., 1991). In den Studien von Herken et al. (2001) und Kuloglu et al. (2002) zeigten die Patienten jedoch signifikant höhere Werte als die Kontrollen (Kuloglu et al., 2002, Herken et al., 2001) und die Untersuchungen von Ranjekar et al. (2003) und Ben Othmen et al. (2008) ergaben eine signifikant niedrigere Aktivität auf Seiten der Patienten (Ranjekar et al.,

2003, Ben Othmen et al., 2008). Dass die Enzymaktivität zu V0 in der vorliegenden Studie, zwar nicht signifikant, dennoch geringer ausfiel als bei den Kontrollen, könnte möglicherweise auf eine geringere antioxidative Abwehr und einen daraus resultierenden vermehrten oxidativen Schaden hinweisen, welcher unter Umständen zu einem Krankheitsausbruch beitrug (Altuntas et al., 2000). In der durch die Superoxiddismutase katalysierten Reaktion entsteht aus dem Hydroxylradikal Wasserstoffperoxid. Dieses stellt wiederum ein Substrat der Glutathionperoxidase dar. Eine erniedrigte Aktivität der GPx könnte folglich durch ein erhöhtes Wasserstoffperoxidaufkommen und einer daraus resultierenden Degradierung des Enzyms bedingt sein (Zoroglu et al., 2004). Wie bereits beschrieben, wird die Aktivität der GPx folglich von der SOD beeinflusst, welche bereits zu V0, wenn auch nicht signifikant, erhöht war und sich im Verlauf bis zu einem signifikanten Ergebnis steigerte. Dass sich die Aktivität im Laufe der vier Wochen stationären Aufenthaltes wieder steigerte, könnte als eine verspätete kompensatorische Antwort auf die vermehrten Radikale, in diesem Fall auf das Hydrogenperoxid, erklärt werden (Kunz et al., 2008).

Die vorbehandelten Patienten zeigten bei V0 eine signifikant niedrigere Aktivität als die Kontrollprobanden. Dies bestätigen auch andere Untersuchungen (Raffa et al., 2009, Ranjekar et al., 2003). Bei V2 zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Hier wiesen die Patienten wieder höhere Aktivitäten auf. Die Gruppe der nicht vorbehandelten Patienten zeigten weder bei V0 noch bei V2 einen signifikanten Unterschied in Bezug auf die Aktivität der Glutathionperoxidase. Zu beiden Zeitpunkten waren die Werte der Patienten höher. Bei dieser Untergruppe zeigten vergangene Studien abermals vielfach widersprüchliche Ergebnisse. Raffa et al. (2011) ermittelte für die unbehandelten Patienten eine signifikant höhere Aktivität (Raffa et al., 2011), während bei anderen Untersuchungen signifikant niedrigere Werte auf Seiten der Patienten verzeichnet wurden (Stoklasova et al., 1986, Abdalla et al., 1986). Wieder andere Studien ergaben, wie auch die unsere, keinen signifikanten Unterschied (Reddy et al., 1991, Raffa et al., 2009). Da lediglich die vorbehandelten Patienten einen signifikanten Unterschied zeigten, kann dieser möglicherweise auf die Medikation zurückgeführt werden, zumal sich keine Unterschiede in den Ratings zur Baselinevisite zwischen vorbehandelten und nicht vorbehandelten Patienten zeigten. Beide Gruppen wiesen also einen ähnlichen Schweregrad der Symptomatik zur Beginn der Studie auf. Eine kompensatorische Erhöhung durch eine vermehrte ROS-Produktion in Folge von Antipsychotika könnte dies erklären.

4.2.2.3 Korrelationen mit klinischen Ratings zu V0 und V2

Die Korrelationsanalyse ergab keine signifikante Korrelation der Aktivität der GPx zu V0 mit den Werten der Ratings zu diesem Zeitpunkt. Auch zu V2 korrelierten der Marker und die Ratings nicht signifikant. Es ergab sich jedoch eine negative Korrelation der Enzymaktivität von V0 mit dem Gesamt-Wert der PANSS zu V2. Folglich gingen hohe Werte der Aktivität zu V0 mit einem niedrigen PANSS-Gesamtwert vier Wochen später einher. Dieses Ergebnis zeigte sich ebenfalls in Bezug auf die Unterskala für die Negativsymptomatik und die, der globalen Psychopathologie. Wie auch im Falle der SOD scheinen Patienten, die zur Baseline eine hohe Aktivität des Enzyms aufwiesen, sich vier Wochen später mit geringerer Symptomatik, speziell vom negativen Typ, zu präsentieren. Die hohe Enzymaktivität scheint sich auch hier möglicherweise positiv auf das spätere klinische Bild auszuwirken. Ob dies durch ein vermindertes Radikalauftreten oder durch eine adäquate protektive Funktion des Enzyms zu erklären ist, bleibt unklar. Auch in diesem Fall muss angemerkt werden, dass die genannten Zusammenhänge zu V3 allerdings nicht mehr bestehen. Dies könnte mitunter durch die verkleinerte Patientenstichprobe bedingt sein oder aber aufzeigen, dass die Enzymaktivität im späteren Krankheitsverlauf möglicherweise weiteren Veränderungen unterliegt. Bislang sind nur wenige Studien bekannt, welche Korrelationsanalysen zwischen Aktivität der Glutathionperoxidase und Werten von klinischen Ratings vornahmen. Lediglich Raffa et al. (2009) taten dies mit den Werten der Clinical Global Impression Scale (CGI). Hierbei wurde jedoch keine signifikante Korrelation ersichtlich, was bei uns ebenfalls der Fall war (Raffa et al., 2009). Der Zusammenhang bezieht sich folglich eher auf die spezifische, für die Schizophrenie typische Symptomatik, die durch die PANSS erfasst wird, als auf den groben psychiatrischen Zustand des Patienten. Bei Tsai et al. (2013) zeigte sich ebenfalls eine negative Korrelation zwischen der GPx Aktivität der Patienten und dem PANSS-Gesamtscore. Dies war hier allerdings zum selben Zeitpunkt der Fall (Tsai et al., 2013).

4.2.2.4 Korrelation mit Veränderung der Klinik

In Bezug auf die Glutathionperoxidase ergab die Korrelationsanalyse eine negative Korrelation zwischen der Aktivität der GPx zu V0 und der Veränderung der Subskala für die allgemeine Psychopathologie der PANSS von V0 zu V2. Eine hohe Enzymaktivität zur Baselinevisite geht folglich mit einer weniger ausgeprägten Veränderung der Subskala einher. Das Ergebnis für den PANSS-Gesamtwert lag mit 0,058 knapp über dem Signifikanzniveau. Es zeigte sich im Falle der GPx zur Baselinevisite folglich das gleiche Bild wie bei der Superoxiddismutase, diesmal in Bezug auf die allgemeine Psy-

chopathologie und weniger ausgeprägt auf den PANSS-Gesamtwert: Geringe Aktivitäten zur Baselinevisite sind mit einer stärker ausgeprägten Verminderung der Werte der Ratingskalen assoziiert. Auch hier scheinen Patienten mit einer niedrigen Aktivität besser auf die Therapie anzusprechen. Auch in diesem Fall ist ebenfalls zu beachten, dass die, in 4.2.2.3 beschriebene Korrelation der Aktivität zu V0 mit dem klinischen Wert zu V2 eine negative Korrelation ergab. Hier gingen also hohe Enzymaktivitäten mit niedrigen klinischen Werten vier Wochen später einher. Man muss folglich davon ausgehen, dass Patienten mit niedriger Enzymaktivität zu V0 zwar eine stärkere Verbesserung der Symptomatik im Verlauf aufwiesen, jedoch trotzdem zu V2 eher höhere klinische Ratings zeigten. Dies könnte darauf hinweisen, dass sie möglicherweise eine insgesamt stärkere Symptomatik und somit eine schwerere Erkrankung aufwiesen, was wiederum durch die niedrige Enzymaktivität und damit durch den mangelnden Schutz vor oxidativem Stress bedingt sein könnte. Ähnliche Untersuchungen sind uns auch hier bislang nicht bekannt.

Es zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen dem Wert der GPx und der Veränderung des Wertes der ESRS. Folglich war hier kein Zusammenhang zwischen dem Marker und der extrapyramidalen Symptomatik der Patienten ersichtlich. Yamada et al. (1997) hatten in ihrer Untersuchung bei Patienten mit tardiver Dyskinesie niedrigere Werte der Glutathionperoxidase gemessen als bei Patienten ohne Bewegungsstörungen, was sie zu der Frage bewog, ob eine Verminderung der GPx Aktivität eine vermehrte Anfälligkeit für extrapyramidale Bewegungsstörungen bedingen könnte (Yamada et al., 1997). Dieser Zusammenhang zeigte sich in der vorliegenden Untersuchung nicht, jedoch ist zu beachten, dass keiner der Patienten explizit unter tardiven Dyskinesien litt. Es ergaben sich keine signifikanten Ergebnisse zwischen der Enzymaktivität und der Veränderung der Skalen CDSS und CGI.

4.2.3 Verhältnis von freiem und oxidiertem Glutathion

4.2.3.1 Veränderung des Markers während der Studie

Das Verhältnis von freiem zu oxidiertem Glutathion nahm von Visite 0 zu Visite 2 signifikant zu. Wie bereits beschrieben, handelt es sich bei dem Quotienten um einen spezifischen Marker für den oxidativen Status der Zelle (Yao et al., 2006). Dieser veränderte sich innerhalb der vier Wochen hin zu reduzierteren Bedingungen. Eine Zunahme des Wertes, wie es bei der vorliegenden Studie der Fall ist, könnte somit auf eine Verminderung der Radikalbelastung im Laufe der vier Wochen Therapie hinweisen. Unterschiedliche Gründe können zu dieser Entwicklung geführt haben. Es gibt Hinweise, dass der Neurotransmitter Dopamin zu einer starken Verminderung von freiem Gluta-

thion (GSH) führen kann (Grima et al., 2003). Zu Beginn der Erkrankung, vor allem bei Prominenz von Positivsymptomen, wird von einer Überaktivität des dopaminergen Systems ausgegangen. Da die Patienten im Zeitraum von V0 zu V2, wie anhand der PANSS-Werte ersichtlich, eine signifikante Verminderung der Positivsymptomatik zeigten, könnte somit der Anstieg des Quotienten in diesem Zeitraum durch eine Normalisierung des dopaminergen Systems erklärt werden. Andererseits könnte der Zusammenhang ebenso umgekehrt sein, und die Veränderung des oxidativen Status zu vermehrt reduzierten Bedingungen, könnte zu der Reduktion der Symptomatik beigetragen haben. Beide Möglichkeiten könnten auch die Tatsache erklären, dass die „Responder“ in Bezug auf den PANSS-Gesamtwert, also die Patienten, welche bei ihrer letzten Visite eine Reduktion der Symptomatik um 50% zeigten, zu V2 einen signifikant höheren Wert des Quotienten aufwiesen als die übrigen Patienten. Ein hoher Quotient zu V2 ging folglich mit einem stärkeren Ansprechen auf die Therapie einher. Weiter ist es natürlich denkbar, dass die medikamentöse Therapie die Veränderung des Wertes bedingt. Beim Vergleich von vorbehandelten und nicht vorbehandelten Patienten zeigte sich jedoch kein Unterschied in den beiden Gruppen. Dieses Ergebnis zeigte sich auch bei Raffa et al. (2009), wobei hier allerdings nur die Konzentrationen von GSH und nicht des Quotienten bestimmt wurden (Raffa et al., 2009). Die medikamentöse Therapie scheint somit weniger Einfluss auf das Glutathion zu haben als die klinische Symptomatik.

4.2.3.2 Unterschied zwischen Patienten und Kontrollen

Die gesamte Patientenstichprobe zeigte im Vergleich zu den Kontrollen sowohl zu Visite 0 als auch zu Visite 2 signifikant höhere Werte des Verhältnisses von freiem und oxidiertem Glutathion. Wurden lediglich die vorbehandelten Patienten mit den Kontrollen verglichen, so zeigten diese zu V0 ebenfalls signifikant höhere Werte. Zum Zeitpunkt V2 ergaben die Berechnungen auch höhere Werte auf Seiten der Patienten, jedoch war der Unterschied nicht signifikant. Die nicht vorbehandelten Patienten zeigten zu keinem Zeitpunkt einen signifikanten Unterschied zu den Werten der Kontrollen. Das Verhältnis war in beiden Fällen auf Seiten der Patienten höher.

Ein Vergleich mit der Literatur ist nicht möglich, da nahezu keine Studie den Quotienten als Marker für oxidativen Stress nutzte. Verschiedene Untersuchungen mit ähnlichen Patientenzahlen bestimmten jedoch das freie Glutathion (GSH), welches im Vergleich zwischen Patienten und Kontrollen ausnahmslos auf Seiten der Patienten signifikant erniedrigt war (Dadheech et al., 2008, Altuntas et al., 2000, Pavlovic, 2002). Raffa et al. (2011) bestimmten, wie wir, sowohl das freie als auch das oxidierte Glutathion,

wobei GSH auch hier bei den Patienten signifikant erniedrigt und GSSG signifikant erhöht war (Raffa et al., 2011). Es liegt bislang nur eine Untersuchung vor, welche die Patienten in vorbehandelte und nicht vorbehandelte einteilte, hier wurde ebenso lediglich GSH bestimmt, welches in beiden Patientengruppen signifikant niedriger war (Raffa et al., 2009). Des Weiteren sind einige Studien zu beachten, die Messungen des Glutathions auf zentraler Ebene vornahmen. Im Rahmen einer post-mortem Studie wurde Gewebe aus der Region des Nucleus caudatus entnommen und das Verhältnis von freiem und oxidiertem Glutathion gemessen. Hier zeigte sich eine Verminderung des Quotienten im Vergleich zu Proben von gesunden Kontrollen (Yao et al., 2006). Auch im medialen präfrontalen Cortex ergab eine Untersuchung mittels Magnetresonanzspektroskopie eine Verminderung, in diesem Falle des Gesamtglutathions im Vergleich zu gesunden Kontrollen (Do et al., 2000). Andere Untersuchungen, die GSH mittels Magnetresonanzspektroskopie im anterioren cingulären Cortex und im posterioren medial frontalen Cortex bestimmten, konnten jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollen ermitteln (Terpstra et al., 2005, Matsuzawa et al., 2008). Aus dem weitaus größten Teil der vorhandenen Literatur kann folglich entnommen werden, dass schizophrene Patienten sowohl peripher als auch zentral ein Glutathion-Defizit aufzuweisen scheinen. Da dies ebenso bei nicht vorbehandelten Patienten der Fall war, was eine medikamentöse Therapie als Ursache der Verminderung unwahrscheinlich macht, könnten diese Ergebnisse darauf hinweisen, dass das Defizit mitunter einen ätiologischen Faktor der Krankheit darstellen könnte (Raffa et al., 2011). Ein zentraler Mangel an Glutathion könnte zu einem vermehrten Schaden der Neuronen, im Besonderen der Dendriten, in Form von degenerativen Prozessen führen, welche auch bei post-mortem Untersuchungen von schizophrenen Patienten nachgewiesen wurden (Do et al., 2000). Eine große Anzahl an Untersuchungen zeigt somit auf, dass schizophrene Patienten überwiegend an einem Glutathiondefizit leiden und dieses möglicherweise mitunter einen Teil der Erkrankung bedingen könnte.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie können diese Thesen nicht bestätigen. Unsere Studie ergab, dass die Patienten keinen Glutathionmangel aufwiesen, sondern es zeigte sich sogar eine signifikant höhere Konzentration als bei den gesunden Kontrollen. Unsere Stichprobe spricht folglich gegen eine Assoziation zwischen Glutathiondefizit und der Erkrankung. Ein möglicher Grund für dieses widersprüchliche Resultat könnte hierbei die medikamentöse Vorbehandlung sein. Betrachtet man die vorbehandelten Patienten sowie die gesamte Stichprobe, ist der Quotient höher als bei den Kontrollprobanden. Bei den unbehandelten Patienten ergibt sich kein signifikanter Unterschied. Wie bereits erwähnt, ist der Zusammenhang von medikamentöser antipsychotischer Therapie mit dem Verhältnis von freiem und oxidiertem Glutathion bislang noch nicht

näher beleuchtet worden und es bedarf weiterer Studien, die speziell diesen Zusammenhang untersuchen. Ebenso ist zu beachten, dass in der genannten Literatur zwar fast ausnahmslos das freie Glutathion im Plasma bestimmt wurde, der Quotient aber bislang nie als Marker benutzt wurde. Ein exakter Vergleich ist daher nur begrenzt möglich und so sind auch in diesem Punkt weitere Untersuchungen von Nöten. Fraglich ist auch, ob es sinnvoll ist, Untersuchungen von neuronalem Gewebe denen des Blutes gegenüberzustellen. Ob Blutparameter die Stoffwechsellage im Gehirn widerspiegeln und umgekehrt, wird bislang kontrovers diskutiert. Natürlich können auch die Limitationen unseres Studienmodells (siehe 4.8) dieses nicht zu erwartende Ergebnis mitbegründet haben. Doch auch wenn es vorerst im Widerspruch zu der bestehenden Datenlage zu stehen scheint, weist es dennoch drauf hin, dass ein kausaler, möglicherweise sogar ätiologischer, Zusammenhang zwischen Glutathiondefizit und der Schizophrenie noch nicht gänzlich geklärt ist. Dass unsere Patienten überdies in Bezug auf das Glutathion sogar eine reduziertere Stoffwechsellage aufweisen als die Kontrollen, könnte jedoch auch für eine starke möglicherweise kompensatorisch erhöhte antioxidative Abwehr der Erkrankten sprechen.

4.2.3.3 Korrelation mit klinischen Ratings zu V0 und V2

Die Korrelationsanalysen des Verhältnisses von freiem und oxidiertem Glutathion mit den klinischen Ratings ergaben kein signifikantes Ergebnis. Die Werte korrelierten weder zu V0 noch zu V2 signifikant mit einem Wert der klinischen Ratings zu diesem Zeitpunkt. Es zeigte sich jedoch eine signifikante positive Korrelation zwischen dem Quotienten der Baselinevisite und dem CGI-Wert zu V2. Dasselbe Resultat ergab sich auch in Bezug auf den CGI zu V3. Ein hoher Wert des Quotienten, welcher ein Verhältnis zugunsten des reduzierten Glutathions beschreibt, geht mit einem hohen CGI Wert zu V2 und V3 einher. Dies würde bedeuten, dass reduzierte Bedingungen zu Beginn der stationären Therapie mit einem schlechteren allgemeinen klinischen Bild vier beziehungsweise sechs Wochen später assoziiert sind, während Patienten, die vermehrt oxidativem Stress ausgesetzt waren, nach einem Monat gesünder waren. Ein vermehrtes Aufkommen von oxidiertem Glutathion und damit verstärkter oxidativer Stress, scheint hier somit eher förderliche Auswirkungen auf den Zustand der erkrankten Patienten zu haben. Dieses Resultat ist doch sehr überraschend und sollte daher kritisch beleuchtet werden. Dabei ist zu beachten, dass die Patientenstichprobe signifikant höhere Werte des Quotienten aufwies als die Gruppe der Kontrollen, so dass möglicherweise gar keine oxidierten Bedingungen vorlagen. Trotzdem erscheint dieser Zusammenhang eher paradox. Weiterhin ist zu bedenken, dass diese Korrelation lediglich in Bezug auf den Wert des CGI ein signifikantes Resultat ergab, während dies

bei den weiteren klinischen Ratings nicht der Fall war. Dass dieser Wert eine relativ grobe und unspezifische Einschätzung der psychischen Erkrankung angibt und nicht wie PANSS oder CDSS einzelne Symptomgruppen speziell der Schizophrenie erfasst, sollte ebenso nicht außer Acht gelassen werden. Raffa et al. (2009) ermittelten eine negative Korrelation zwischen dem freien Glutathion und ebenfalls dem CGI Score. Hier ging folglich ein Verhältnis zu Gunsten des freien Glutathions mit einem besseren Krankheitszustand einher, worauf Raffa et al. folgerten, dass GSH möglicherweise als Indikator für das klinische Bild des Patienten dienen könnte (Raffa et al., 2009). Dies ist unter Einbeziehung des Ergebnisses der vorliegenden Studie wohl als fraglich anzusehen. Weitere vergleichbare Daten fehlen in diesem Zusammenhang. Signifikante Korrelationen mit anderen Skalen bestanden nicht.

4.2.3.4 Korrelation mit Veränderung der klinischen Ratings

Der Wert des Quotienten zu V0 zeigte eine signifikant positive Korrelation mit dem Wert für die Veränderung des CGI von V0 zu V2. Diesmal geht also ein hoher Wert des Verhältnisses zu V0 mit einer starken Veränderung des Wertes im Laufe der vier Wochen einher. Da der CGI-Score signifikant abnahm, kann davon ausgegangen werden, dass ein Verhältnis zugunsten des freien Glutathions zu Beginn mit einer verstärkten Verbesserung der psychischen Symptomatik einhergeht. Reduzierte Bedingungen könnten somit folglich die Krankheitsgenesung verbessern, während ein vermehrtes Aufkommen von oxidiertem Glutathion diese eher behindert. Dieser Zusammenhang bestätigt folglich eher die Untersuchung von Raffa et al. (Raffa et al., 2009) und weist auf eine raschere Reduktion der Symptomatik hin, jedoch nur in Bezug auf den allgemeinen klinischen Eindruck bei Patienten mit einem hohen Anteil von reduziertem Glutathion. Mit den Veränderungen der anderen klinischen Ratingskalen ergab sich kein signifikanter Zusammenhang.

4.3 Prädiktoreigenschaft der Marker

Um zu untersuchen, ob die drei Biomarker möglicherweise eine Prädiktorfunktion in Bezug auf den klinischen Verlauf aufweisen, wurde ein Prädiktionsmodell angewendet. Hierbei wurde mittels einer Regressionsanalyse geprüft, inwieweit einer der Blutwerte für die Vorhersage der Werte der klinischen Ratingskalen zum Zeitpunkt V3 oder V2 dienlich sein könnte. Die Analyse ergab für alle drei Marker keinen signifikanten Zusammenhang in Bezug auf eine der Rating Skalen. Weder die Enzymaktivitäten von SOD und GPx noch der Quotient aus freiem und oxidiertem Glutathion vermochten folglich den klinischen Zustand der Patienten nach zwei bzw. drei Wochen stationärer

Therapie vorherzusagen. Zhang et al. (2009) ermittelten mittels einer Regressionsanalyse, dass eine niedrige Aktivität der SOD zur Baselinevisite mit einem besseren Ansprechen auf eine 12-wöchige medikamentöse Therapie einherging (Zhang et al., 2009). Hier konnte der SOD-Aktivität somit durchaus eine Prädiktorfunktion zugesprochen werden. Dies kann das Ergebnis unseres Modelles nicht bestätigen. Zu beachten ist, dass unsere Zeitspanne auch in diesem Fall deutlich kleiner gewählt ist und Zhang et al. lediglich mit chronischen Patienten arbeiteten. Für die Glutathionperoxidase und das Verhältnis von freiem und oxidiertem Glutathion liegen keine vergleichbaren Daten vor. Unter Einbeziehung unseres Resultates muss momentan gefolgert werden, dass die gemessenen Parameter keine sichere Aussage über die Symptome in den ersten Wochen stationärer Behandlung zulassen. Jedoch zeigen die Analyse von Zhang et al. und ebenso Teile unserer Korrelationsanalysen auf, dass durchaus Zusammenhänge zwischen den Markern des oxidativen Stresses und der späteren Symptomentwicklung bestehen. Möglicherweise trägt ein Zusammenspiel verschiedener Faktoren, wie die kürzere Behandlung, die kleine Fallzahl und ebenso die Heterogenität der Patienten in Bezug auf Krankheitsdauer und -episode zu unserem nicht signifikanten Ergebnis bei. Es bedarf daher weiterer stärker differenzierter Untersuchungen, um die bereits vorhandenen Hinweise auf eine mögliche Prädiktion durch die Marker zu vertiefen und zu überprüfen.

4.4 Genetik

4.4.1 SOD2 (Val16Ala)

Patienten und Kontrollen unterschieden sich im Hinblick auf die Genotypen des SOD2-Polymorphismus (rs4480) nicht signifikant. Dieses Ergebnis entspricht auch anderen Untersuchungen (Zhang et al., 2002, Hori et al., 2000, Pae et al., 2007). Hierbei ist jedoch zu beachten, dass das Patientenkollektiv der genannten Literatur aus dem asiatischen Raum stammte, was keinen verlässlichen Vergleich zu unserem, größtenteils kaukasischen Patientengut zulässt. Akyol et. al (2005) konnten durchaus signifikante Unterschiede in der Verteilung der Genotypen beschreiben. Ihre Untersuchung ergab, dass die Patienten häufiger den Genotyp Ala/Val und seltener Ala/Ala aufwiesen als die Kontrollen, woraus sie folgerten, dass der heterozygote Typ möglicherweise eine prädisponierende und Ala/Ala dagegen eine protektive Bedeutung in Bezug auf die Erkrankung innehaben könnte (Akyol et al., 2005). Bislang konnten diese Ergebnisse nicht repliziert werden.

In der vorliegenden Studie ergab der Vergleich der Aktivität der Superoxiddismutase in Bezug auf die verschiedenen Genotypen keine signifikanten Unterschiede. Zhang et al.

(2002) fanden ebenso keine signifikante Beziehung zwischen der Plasmaaktivität und dem Polymorphismus (Zhang et al., 2002). Hori et al (2000), die den Einfluss des Polymorphismus auf das Vorkommen von tardiven Dyskinesien untersuchten, ermittelten, dass Patienten, welche diese aufwiesen, seltener Träger des Ala-Alleles waren. Daraus folgerten sie, dass der Genotyp, möglicherweise aufgrund höherer SOD-Aktivitäten, einen protektiven Effekt auf die Bewegungsstörungen haben könnte (Hori et al., 2000).

4.4.2 GPX1 (Pro200Leu)

Auch die Genotypverteilung des rs1050450 Polymorphismus im GPX1 Gen zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollen. Bislang wurde lediglich eine ähnliche Untersuchung durchgeführt, welche zwar das vorliegende Ergebnis bestätigt, jedoch auf einem Probandengut aus Japan basiert (Matsuzawa et al., 2009). In der vorliegenden Studie wurde ebenso keine Beziehung zwischen einem bestimmten Genotyp und der Höhe der Aktivität der Glutathionperoxidase gefunden. Ähnliche Studien sind uns bislang nicht bekannt. Der Polymorphismus scheint somit keine direkte Auswirkung auf die Erkrankung der Schizophrenie zu haben. Auf Grund der mangelnden Studienlage und der kleinen Fallzahl in unserer Untersuchung bedarf es noch einiger weiterer Untersuchungen, um einen Zusammenhang ausschließen zu können.

4.4.3 GSTP1 (Ile105Val)

In Bezug auf den rs1695 Polymorphismus des GSTP1 Gens wurde lediglich die Verteilung der Genotypen bei Patienten und Kontrollen untersucht. Auch hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Wie auch beim GPX1 Gen sind bislang wenige ähnliche Untersuchungen durchgeführt worden. Matsuzawa et al. fanden ebenfalls keine Unterschiede in der Genotypverteilung zwischen kranken und gesunden Probanden (Matsuzawa et al., 2009). Auch hier weist das vorliegende Ergebnis folglich auf keinen Zusammenhang zwischen dem Polymorphismus und der Erkrankung hin. Wie bereits bei der Glutathionperoxidase angesprochen, ist unsere Untersuchung auf Grund mangelnder Fallzahlen nur ein erster Ansatz, welcher durch weitere Analysen überprüft werden sollte.

4.4.4 CAT (-262C/T)

Auch in Bezug auf den rs1001179 Polymorphismus des CAT Genes wiesen Patienten und Kontrollen keine signifikante Unterschiede auf. Weitere vergleichende Untersuchungen sind bislang noch nicht bekannt.

4.5 Limitationen und methodische Einschränkungen

Die Anzahl der rekrutierten Patienten ist, im Besonderen im Bereich der genetischen Untersuchungen, als eher gering einzustufen. Mit einer größeren Fallzahl wäre es eventuell möglich gewesen, die Patienten in weitere Untergruppen, beispielsweise im Sinne von Subtypen der Schizophrenie oder nach Geschlechtsunterschied, einzuteilen und so die Varianz der Daten möglicherweise weiter aufzuklären. Die Heterogenität der Patientengruppe kann jedoch auch als Vorteil angesehen werden, da sie die tatsächlichen Bedingungen im klinischen Alltag besser abbildet.

Eine weitere Limitation muss in der kurzen Studiendauer gesehen werden, die durch zahlreiche Dropouts teilweise noch weiter reduziert wurde. Möglicherweise hätte eine Bestimmung der Parameter zwei oder drei Wochen später, wie es oftmals auch in der vergleichenden Literatur der Fall ist, aufschlussreichere Erkenntnisse erbracht.

In folgenden Untersuchungen könnte es des Weiteren sinnvoll sein, Patientengruppen, die mit typischen und atypischen Antipsychotika therapiert werden, zu vergleichen, um den Einfluss der antipsychotischen Therapie auf die oxidative Stoffwechsellage mit in die Thematik einzubeziehen.

Es ist außerdem zu beachten, dass die bestimmten Marker lediglich einen Ausschnitt der oxidativen Stoffwechsellage darstellen können. Die Untersuchung weiterer Komponenten, wie es bereits in den ähnlichen Studien der Fall ist könnte, sich als sinnvoll erweisen.

4.6 Schlussfolgerung und Ausblick

Das Ziel der vorliegenden Studie war es, durch Bestimmung der enzymatischen und nicht-enzymatischen Antioxidantien Superoxiddismutase, Glutathionperoxidase und dem Verhältnis von freiem und oxidiertem Glutathion im Plasma die Auswirkungen von oxidativem Stress auf die Symptomatik schizophrener Patienten im Krankheitsverlauf zu untersuchen. Um eine genetische Mitbeteiligung für die Veränderungen in der Aktivität der Antioxidantien zu untersuchen, wurde eine Genotypisierung funktioneller Po-

lymorphismen in den Genen SOD2, GPX1, GSTP1 und CAT durchgeführt und ein möglicher Zusammenhang zu den Laborwerten analysiert.

In Bezug auf die enzymatischen Antioxidantien konnte in der vorliegende Studie innerhalb des Krankheitsverlaufes von vier Wochen keine signifikante Veränderung in der Enzymaktivität nachgewiesen werden. Ob diese durch den Krankheitsverlauf, die medikamentöse Therapie und den Stoffwechsel der Neurotransmitter unbeeinflusst bleiben oder sich gegenläufige Wirkungen aufheben, ist bislang unklar. Da wenig vergleichbare Untersuchungen vorhanden sind, sollten in Zukunft weitere Analysen angestrebt werden, um die Entwicklung der Parameter auch in größer angelegten Zeiträumen zu beschreiben. Besonders die Auswirkungen der Therapie mit Antipsychotika sollte differenziert untersucht werden. Im Vergleich mit der gesunden Kontrollgruppe konnten nur vereinzelt signifikante Unterschiede in der Enzymaktivität nachgewiesen werden. Dieses Erkenntnis ist nicht überraschend, da die bestehende Literatur in Bezug auf diesen Vergleich vielfach kontroverse Resultate zeigt. Die Werte des Quotienten von freiem und oxidiertem Glutathion im Vergleich mit den Kontrollen zeigten, dass die Patienten in Bezug auf diesen Parameter in geringerem Maße oxidativem Stress ausgeliefert gewesen sein könnten. Die reduzierten Bedingungen nahmen überdies im Verlauf zu. Dieses Resultat steht im Widerspruch zu nahezu allen vergangenen Analysen, in denen bei schizophrenen Patienten durchwegs ein Mangel an freiem Glutathion zu finden war. Eine mögliche Erklärung für das vorliegende Ergebnis könnte eine kompensatorische Erhöhung des freien Glutathions als Antwort auf die Erkrankung sein. Wie bereits erwähnt, müssen hierbei methodische Unterschiede beachtet werden, die einen exakten Vergleich nicht möglich machen. Trotzdem sollte das hier vorliegende Resultat in die Datenlage miteinbezogen werden, und somit die vereinfachende Theorie des Glutathiondefizites als möglicher ätiologischer Faktor der Erkrankung überdacht und weiter erforscht werden. In Bezug auf den Zusammenhang zwischen oxidativem Stress und einzelnen Symptomkomplexen der Schizophrenie konnten neue Erkenntnisse gewonnen werden. Zwar ergaben sich keine signifikanten Assoziationen der Laborparameter und der klinischen Werte zum selben Zeitpunkt, jedoch können einzelne in der Literatur beschriebene Zusammenhänge zwischen SOD-Aktivität und Negativsymptomatik durch Ergebnisse knapp unter dem Signifikanzniveau unterstützt werden. Weiter konnten inverse Korrelationen zwischen den Markern zur Baselinevisite und der Symptomausprägung bei der zweiten Visite ausgemacht werden, so dass durchaus davon auszugehen ist, dass oxidativer Stress Einfluss auf verschiedene Symptomgruppen zu haben scheint. Auch mit der Stärke der Veränderung der Werte einzelner klinischer Skalen von V0 zu V2, was für das therapeutische Ansprechen stehen könnte, korrelierten die Parameter. Diese Zusammenhänge wurden ebenso durch

die gezeigten Unterschiede der Marker (SOD und GSH/GSSG) zwischen „Respondern“ und den übrigen Patienten ersichtlich.

Es konnten also im Wesentlichen Zusammenhänge zwischen der Aktivität der SOD und der allgemeinen Psychopathologie, der Positiv- und der Negativsymptomatik ermittelt werden. Dies war auch bei der Glutathionperoxidase der Fall. Das Verhältnis von freiem und oxidiertem Glutathion korrelierte mit dem Wert des CGI. Ein Zusammenhang mit der ESRS sowie der CDSS konnte für keinen Parameter ermittelt werden. Die Untersuchung des Einflusses der Parameter mittels eines globalen Prädiktionsmodells ergab jedoch kein signifikantes Ergebnis. Hierbei zeigte die multivariate Regression, dass kein Marker als Prädiktor für die Symptomatik nach vier beziehungsweise sechs Wochen in Frage kam. So kann die vorliegende Studie im Kontext mit der bestehenden Literatur zwar Zusammenhänge zwischen dem antioxidativen System und der Symptomatik der Schizophrenie aufzeigen, jedoch wird klar, dass diese nur schwach ausgeprägt sind und die genauen Mechanismen, Folgen und Konsequenzen noch weitgehend unklar zu sein scheinen. Dies gilt ebenso für die genetische Komponente. Die Ergebnisse der genetischen Untersuchungen weisen darauf hin, dass keiner der beschriebenen funktionellen Polymorphismen eine Assoziation mit der Erkrankung zeigt. So wiesen die Patienten keine signifikanten Unterschiede in der Verteilung der Genotypen auf und die einzelnen Allele konnten nicht mit einer höheren oder niedrigeren Aktivität des zugehörigen Enzyms assoziiert werden. Diese Ergebnisse bestätigen, bis auf wenige Ausnahmen, die bereits bestehende Literatur. Hierbei ist jedoch anzumerken, dass bislang, vor allem was GSTP1 und GPX1 betrifft, erst eine relativ kleine Anzahl vergleichbarer Studien vorliegt und diese sich in Bezug auf die ethnische Herkunft der Probanden stark unterscheidet. Es wäre somit sinnvoll, weitere Studien an erkrankten Patienten, vor allem ethnisch einheitlicher Herkunft, anzustreben. Zumal weiter angemerkt werden muss, dass die vorliegende Studie, aufgrund ihrer für diese Art der Analyse recht kleinen Patientenzahl, in ihrer Aussagekraft eingeschränkt ist.

In Zukunft sind weitere Nachforschungen zu der vorliegenden Thematik von Nöten, um die genauen Auswirkungen der Veränderungen im antioxidativen System und die Folgen von vermehrtem oxidativem Stress in Bezug auf die Psychopathologie der Schizophrenie noch weiter zu konkretisieren. Einige Studien, welche die Auswirkungen von Supplementierungen mit antioxidativen Substanzen wie Vitamin C oder E untersuchten, konnten Verbesserungen im Krankheitsausgang verzeichnen (Arvindakshan et al., 2003, Zhang et al., 2001, Dakhale et al., 2005). Ebenso zeigte eine Augmentation der antipsychotischen Therapie mit N-Acetylcystein positive Auswirkungen auf die Entwicklung verschiedener Symptomkomplexe (Berk et al., 2008a). Die Therapie der Erkran-

kung mit typischen, aber auch atypischen, Antipsychotika birgt eine Vielzahl von Nebenwirkungen und auf Grund des häufigen chronischen Krankheitsverlaufes müssen Patienten sich dieser oft lebenslang unterziehen. Um den zusätzlichen Leidensdruck zu minimieren, sollte jede Möglichkeit, diese Präparate durch adjuvante Gabe von anderen Substanzen einzusparen, verfolgt und erforscht werden. Durch ein besseres Verständnis der Wirkung des antioxidativen Systems auf einzelne Symptomgruppen der Krankheit könnte die Supplementation beispielsweise von Vitamin C zielgerichteter und effektiver erfolgen. So ergab unsere Untersuchung, dass sowohl bei Positiv- als auch bei Negativsymptomatik eine Assoziation mit oxidativem Stress besteht. Des Weiteren sollte bei einer Erkrankung wie der Schizophrenie, die oftmals schwer zu therapieren ist und für den Patienten nicht selten mit einer enormen Einschränkung der Lebensqualität einhergeht (Browne et al., 1996), jede neue therapeutische Möglichkeit nach bestem Gewissen erforscht werden.

5 Literatur

- (DSM-IV-TR), A. P. A. A. D. A. S. M. O. M. D. 2000. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR). *Washington: American Psychiatric Press.*
- ABDALLA, D. S., MONTEIRO, H. P., OLIVEIRA, J. A. & BECHARA, E. J. 1986. Activities of superoxide dismutase and glutathione peroxidase in schizophrenic and manic-depressive patients. *Clin Chem*, 32, 805-7.
- ABI-DARGHAM, A. 2004. Do we still believe in the dopamine hypothesis? New data bringing new evidence. *Int J Neuropsychopharmacol*, 7 Suppl 1, S1-5.
- ADDINGTON, D., ADDINGTON, J. & MATICKA-TYNDAL, E. 1994. Specificity of the Calgary Depression Scale for schizophrenics. *Schizophr Res*, 11, 239-44.
- ADDINGTON, D., ADDINGTON, J. & SCHISSEL, B. 1990. A depression rating scale for schizophrenics. *Schizophr Res*, 3, 247-51.
- AKYOL, O., YANIK, M., ELYAS, H., NAMLI, M., CANATAN, H., AKIN, H., YUCE, H., YILMAZ, H. R., TUTKUN, H., SOGUT, S., HERKEN, H., OZYURT, H., SAVAS, H. A. & ZOROGLU, S. S. 2005. Association between Ala-9Val polymorphism of Mn-SOD gene and schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 29, 123-31.
- ALTUNTAS, I., AKSOY, H., COSKUN, I., CAYKOYLU, A. & AKCAY, F. 2000. Erythrocyte superoxide dismutase and glutathione peroxidase activities, and malondialdehyde and reduced glutathione levels in schizophrenic patients. *Clin Chem Lab Med*, 38, 1277-81.
- AMES, P. R., ALVES, J., MURAT, I., ISENBERG, D. A. & NOUROOZ-ZADEH, J. 1999. Oxidative stress in systemic lupus erythematosus and allied conditions with vascular involvement. *Rheumatology (Oxford)*, 38, 529-34.
- ANDERSEN, J. K. 2004. Oxidative stress in neurodegeneration: cause or consequence? *Nat Med*, 10 Suppl, S18-25.
- ANDREASEN, N. C. 2000. Schizophrenia: the fundamental questions. *Brain Res Brain Res Rev*, 31, 106-12.
- ANDREASEN, N. C. & OLSEN, S. 1982. Negative v positive schizophrenia. Definition and validation. *Arch Gen Psychiatry*, 39, 789-94.
- ARNOLD, S. E. & TROJANOWSKI, J. Q. 1996. Recent advances in defining the neuropathology of schizophrenia. *Acta Neuropathol*, 92, 217-31.
- ARVINDAKSHAN, M., GHATE, M., RANJEKAR, P. K., EVANS, D. R. & MAHADIK, S. P. 2003. Supplementation with a combination of omega-3 fatty acids and antioxidants (vitamins E and C) improves the outcome of schizophrenia. *Schizophr Res*, 62, 195-204.
- BALABAN, R. S., NEMOTO, S. & FINKEL, T. 2005. Mitochondria, oxidants, and aging. *Cell*, 120, 483-95.

- BARBER, S. C., MEAD, R. J. & SHAW, P. J. 2006. Oxidative stress in ALS: a mechanism of neurodegeneration and a therapeutic target. *Biochim Biophys Acta*, 1762, 1051-67.
- BEISER, M., ERICKSON, D., FLEMING, J. A. & IACONO, W. G. 1993. Establishing the onset of psychotic illness. *Am J Psychiatry*, 150, 1349-54.
- BEN OTHMEN, L., MECHRI, A., FENDRI, C., BOST, M., CHAZOT, G., GAHA, L. & KERKENI, A. 2008. Altered antioxidant defense system in clinically stable patients with schizophrenia and their unaffected siblings. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 32, 155-9.
- BENABARRE, A., VIETA, E., COLOM, F., MARTINEZ-ARAN, A., REINARES, M. & GASTO, C. 2001. Bipolar disorder, schizoaffective disorder and schizophrenia: epidemiologic, clinical and prognostic differences. *Eur Psychiatry*, 16, 167-72.
- BERG, D., YODIM, M. B. & RIEDERER, P. 2004. Redox imbalance. *Cell Tissue Res*, 318, 201-13.
- BERGER, M. 2012. *Psychische Erkrankungen, Klinik und Therapie*, München, Elsevier.
- BERK, M., COPOLOV, D., DEAN, O., LU, K., JEAVONS, S., SCHAPKAITZ, I., ANDERSON-HUNT, M., JUDD, F., KATZ, F., KATZ, P., ORDING-JESPERSEN, S., LITTLE, J., CONUS, P., CUENOD, M., DO, K. Q. & BUSH, A. I. 2008a. N-acetyl cysteine as a glutathione precursor for schizophrenia--a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Biol Psychiatry*, 64, 361-8.
- BERK, M., NG, F., DEAN, O., DODD, S. & BUSH, A. I. 2008b. Glutathione: a novel treatment target in psychiatry. *Trends Pharmacol Sci*, 29, 346-51.
- BITANIHIRWE, B. K. & WOO, T. U. 2011. Oxidative stress in schizophrenia: an integrated approach. *Neurosci Biobehav Rev*, 35, 878-93.
- BLEULER, E. 1911. Dementia praecox oder die Gruppen der Schizophrenien. In: G, A. (ed.) *Handbuch der Psychiatrie*. Wien: Deutike.
- BOSKOVIC, M., VOVK, T., KORES PLESNICAR, B. & GRABNAR, I. 2011. Oxidative stress in schizophrenia. *Curr Neuropharmacol*, 9, 301-12.
- BOWLING, A. C. & BEAL, M. F. 1995. Bioenergetic and oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Life Sci*, 56, 1151-71.
- BREIER, A. 1995. Serotonin, schizophrenia and antipsychotic drug action. *Schizophr Res*, 14, 187-202.
- BROOKES, P. S., YOON, Y., ROBOTHAM, J. L., ANDERS, M. W. & SHEU, S. S. 2004. Calcium, ATP, and ROS: a mitochondrial love-hate triangle. *Am J Physiol Cell Physiol*, 287, C817-33.
- BROWNE, S., ROE, M., LANE, A., GERVIN, M., MORRIS, M., KINSELLA, A., LARKIN, C. & CALLAGHAN, E. O. 1996. Quality of life in schizophrenia: relationship to sociodemographic factors, symptomatology and tardive dyskinesia. *Acta Psychiatr Scand*, 94, 118-24.

- BUCKMAN, T. D., KLING, A., SUTPHIN, M. S., STEINBERG, A. & EIDUSON, S. 1990. Platelet glutathione peroxidase and monoamine oxidase activity in schizophrenics with CT scan abnormalities: relation to psychosocial variables. *Psychiatry Res*, 31, 1-14.
- CABUNGCAL, J. H., PREISSMANN, D., DELSETH, C., CUENOD, M., DO, K. Q. & SCHENK, F. 2007. Transitory glutathione deficit during brain development induces cognitive impairment in juvenile and adult rats: relevance to schizophrenia. *Neurobiol Dis*, 26, 634-45.
- CADET, J., DELATOUR, T., DOUKI, T., GASPARUTTO, D., POUGET, J. P., RAVANAT, J. L. & SAUVAIGO, S. 1999. Hydroxyl radicals and DNA base damage. *Mutat Res*, 424, 9-21.
- CADET, J. L. & PERUMAL, A. S. 1990. Chronic treatment with prolixin causes oxidative stress in rat brain. *Biol Psychiatry*, 28, 738-40.
- CAHN, W., VAN HAREN, N. E., HULSHOFF POL, H. E., SCHNACK, H. G., CASPERS, E., LAPONDER, D. A. & KAHN, R. S. 2006. Brain volume changes in the first year of illness and 5-year outcome of schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 189, 381-2.
- CANNON, T. D., KAPRIO, J., LONNQVIST, J., HUTTUNEN, M. & KOSKENVUO, M. 1998. The genetic epidemiology of schizophrenia in a Finnish twin cohort. A population-based modeling study. *Arch Gen Psychiatry*, 55, 67-74.
- CARLSSON, A. 2006. The neurochemical circuitry of schizophrenia. *Pharmacopsychiatry*, 39 Suppl 1, S10-4.
- CEROVECKI, A., MUSIL, R., KLIMKE, A., SEEMULLER, F., HAEN, E., SCHENNACH, R., KUHN, K. U., VOLZ, H. P. & RIEDEL, M. 2013. Withdrawal symptoms and rebound syndromes associated with switching and discontinuing atypical antipsychotics: theoretical background and practical recommendations. *CNS Drugs*, 27, 545-72.
- CHANG, Y. C., LANE, H. Y., YANG, K. H. & HUANG, C. L. 2006. Optimizing early prediction for antipsychotic response in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*, 26, 554-9.
- CHENIAUX, E., LANDEIRA-FERNANDEZ, J., LESSA TELLES, L., LESSA, J. L., DIAS, A., DUNCAN, T. & VERSIANI, M. 2008. Does schizoaffective disorder really exist? A systematic review of the studies that compared schizoaffective disorder with schizophrenia or mood disorders. *J Affect Disord*, 106, 209-17.
- CHOI, J. Y., NEUHouser, M. L., BARNETT, M. J., HONG, C. C., KRISTAL, A. R., THORNQUIST, M. D., KING, I. B., GOODMAN, G. E. & AMBROSONE, C. B. 2008. Iron intake, oxidative stress-related genes (MnSOD and MPO) and prostate cancer risk in CARET cohort. *Carcinogenesis*, 29, 964-70.
- CHOUINARD & ROSS-CHOUINARD 1979. Manual: Extrapyrarnidal Symptom Rating Scale (ESRS). *Montreal: Department of Psychiatry, McGill University*.
- CIOMPI, L. & MULLER, C. 1976. [Lifestyle and age of schizophrenics. A catamnestic long-term study into old age]. *Monogr Gesamtgeb Psychiatr Psychiatry Ser*, 12, 1-242.

- CORRELL, C. U., MALHOTRA, A. K., KAUSHIK, S., MCMENIMAN, M. & KANE, J. M. 2003. Early prediction of antipsychotic response in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 160, 2063-5.
- D'ALESSANDRO, A. & ZOLLA, L. 2011. The SODyssey: superoxide dismutases from biochemistry, through proteomics, to oxidative stress, aging and nutraceuticals. *Expert Rev Proteomics*, 8, 405-21.
- DADHEECH, G., MISHRA, S., GAUTAM, S. & SHARMA, P. 2008. Evaluation of antioxidant deficit in schizophrenia. *Indian J Psychiatry*, 50, 16-20.
- DAKHALE, G., KHANZODE, S., KHANZODE, S., SAOJI, A., KHOBRAGADE, L. & TURANKAR, A. 2004. Oxidative damage and schizophrenia: the potential benefit by atypical antipsychotics. *Neuropsychobiology*, 49, 205-9.
- DAKHALE, G. N., KHANZODE, S. D., KHANZODE, S. S. & SAOJI, A. 2005. Supplementation of vitamin C with atypical antipsychotics reduces oxidative stress and improves the outcome of schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)*, 182, 494-8.
- DALLE-DONNE, I., ROSSI, R., COLOMBO, R., GIUSTARINI, D. & MILZANI, A. 2006. Biomarkers of oxidative damage in human disease. *Clin Chem*, 52, 601-23.
- DAVIES, K. J. 1995. Oxidative stress: the paradox of aerobic life. *Biochem Soc Symp*, 61, 1-31.
- DAVIES, M. J. 2005. The oxidative environment and protein damage. *Biochim Biophys Acta*, 1703, 93-109.
- DAVIS, K. L., KAHN, R. S., KO, G. & DAVIDSON, M. 1991. Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am J Psychiatry*, 148, 1474-86.
- DE OLIVEIRA HIRAGI, C., MIRANDA-VILELA, A. L., ROCHA, D. M., DE OLIVEIRA, S. F., HATAGIMA, A. & DE NAZARE KLAUTAU-GUIMARAES, M. 2011. Superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase and glutathione S-transferases M1 and T1 gene polymorphisms in three Brazilian population groups. *Genet Mol Biol*, 34, 11-8.
- DEAN, O., BUSH, A. I., BERK, M., COPOLOV, D. L. & VAN DEN BUUSE, M. 2009. Glutathione depletion in the brain disrupts short-term spatial memory in the Y-maze in rats and mice. *Behav Brain Res*, 198, 258-62.
- DHALLA, N. S., TEMSAH, R. M. & NETTICADAN, T. 2000. Role of oxidative stress in cardiovascular diseases. *J Hypertens*, 18, 655-73.
- DIETRICH-MUSZALSKA, A. & OLAS, B. 2009. Isoprostenes as indicators of oxidative stress in schizophrenia. *World J Biol Psychiatry*, 10, 27-33.
- DILLING, H. 2011. *Internationale Klassifikation psychischer Störungen ICD-10 Kapitel V (F) ; diagnostische Kriterien für Forschung und Praxis*, Bern, Huber.
- DO, K. Q., CABUNGAL, J. H., FRANK, A., STEULLET, P. & CUENOD, M. 2009. Redox dysregulation, neurodevelopment, and schizophrenia. *Curr Opin Neurobiol*, 19, 220-30.

- DO, K. Q., TRABESINGER, A. H., KIRSTEN-KRUGER, M., LAUER, C. J., DYDAK, U., HELL, D., HOLSBOER, F., BOESIGER, P. & CUENOD, M. 2000. Schizophrenia: glutathione deficit in cerebrospinal fluid and prefrontal cortex in vivo. *Eur J Neurosci*, 12, 3721-8.
- DRINGEN, R. 2000. Metabolism and functions of glutathione in brain. *Prog Neurobiol*, 62, 649-71.
- ELSAKKA, N. E., WEBSTER, N. R. & GALLEY, H. F. 2007. Polymorphism in the manganese superoxide dismutase gene. *Free Radic Res*, 41, 770-8.
- EPP, O., LADENSTEIN, R. & WENDEL, A. 1983. The refined structure of the selenoenzyme glutathione peroxidase at 0.2-nm resolution. *Eur J Biochem*, 133, 51-69.
- EVANS, J. D., HEATON, R. K., PAULSEN, J. S., MCADAMS, L. A., HEATON, S. C. & JESTE, D. V. 1999. Schizoaffective disorder: a form of schizophrenia or affective disorder? *J Clin Psychiatry*, 60, 874-82.
- FALKAI, P., VOGLEY, K. & MAIER, W. 2001. [Structural brain changes in patients with schizophrenic psychoses. From focal pathology to network disorder]. *Nervenarzt*, 72, 331-41.
- FALKAI, P., WOBROCK, T., LIEBERMAN, J., GLENTHOJ, B., GATTAZ, W. F. & MOLLER, H. J. 2006. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: long-term treatment of schizophrenia. *World J Biol Psychiatry*, 7, 5-40.
- FARMER, A. E., MCGUFFIN, P. & GOTTESMAN, II 1987. Twin concordance for DSM-III schizophrenia. Scrutinizing the validity of the definition. *Arch Gen Psychiatry*, 44, 634-41.
- FENTON, W. S. & MCGLASHAN, T. H. 1991a. Natural history of schizophrenia subtypes. I. Longitudinal study of paranoid, hebephrenic, and undifferentiated schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 48, 969-77.
- FENTON, W. S. & MCGLASHAN, T. H. 1991b. Natural history of schizophrenia subtypes. II. Positive and negative symptoms and long-term course. *Arch Gen Psychiatry*, 48, 978-86.
- FORSBERG, L., LYRENAS, L., DE FAIRE, U. & MORGENSTERN, R. 2001. A common functional C-T substitution polymorphism in the promoter region of the human catalase gene influences transcription factor binding, reporter gene transcription and is correlated to blood catalase levels. *Free Radic Biol Med*, 30, 500-5.
- FREYBERGER, H. & AHRENS, B. 2012. *Kompndium Psychiatrie, Psychotherapie, psychosomatische Medizin*, Bern, Huber.
- GALECKI, P., PIETRAS, T. & SZEMRAJ, J. 2006. [Manganese superoxide dismutase gene (MnSOD) polymorphism in schizophrenics with tardive dyskinesia from central Poland]. *Psychiatr Pol*, 40, 937-48.
- GEDDES, J. R., VERDOUX, H., TAKEI, N., LAWRIE, S. M., BOVET, P., EAGLES, J. M., HEUN, R., MCCREADIE, R. G., MCNEIL, T. F., O'CALLAGHAN, E., STOBER, G., WILLINGER, U. & MURRAY, R. M. 1999. Schizophrenia and

- complications of pregnancy and labor: an individual patient data meta-analysis. *Schizophr Bull*, 25, 413-23.
- GRIMA, G., BENZ, B., PAPPAS, V., CUENOD, M. & DO, K. Q. 2003. Dopamine-induced oxidative stress in neurons with glutathione deficit: implication for schizophrenia. *Schizophr Res*, 62, 213-24.
- GUY, W. 1976. Clinical Global Impression. *Rockville, MD, ECDEU Assessment, Manual for Psychopharmacology, revised National Institute of Mental Health*.
- HAFNER, H. 1995. Epidemiology of schizophrenia. The disease model of schizophrenia in the light of current epidemiological knowledge. *Eur Psychiatry*, 10, 217-27.
- HAFNER, H., MAURER, K., LOFFLER, W., AN DER HEIDEN, W., MUNK-JORGENSEN, P., HAMBRECHT, M. & RIECHER-ROSSLER, A. 1998. The ABC Schizophrenia Study: a preliminary overview of the results. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 33, 380-6.
- HALLIWELL, B. 2006. Reactive species and antioxidants. Redox biology is a fundamental theme of aerobic life. *Plant Physiol*, 141, 312-22.
- HALLIWELL, B. 2007. Oxidative stress and cancer: have we moved forward? *Biochem J*, 401, 1-11.
- HALLIWELL, B. 2011. Free radicals and antioxidants - quo vadis? *Trends Pharmacol Sci*, 32, 125-30.
- HALLIWELL, B. & CHIRICO, S. 1993. Lipid peroxidation: its mechanism, measurement, and significance. *Am J Clin Nutr*, 57, 715S-724S; discussion 724S-725S.
- HANCOCK, J. T., DESIKAN, R. & NEILL, S. J. 2001. Role of reactive oxygen species in cell signalling pathways. *Biochem Soc Trans*, 29, 345-50.
- HARMAN, D. 1956. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol*, 11, 298-300.
- HARRISON, P. J. 1999. The neuropathology of schizophrenia. A critical review of the data and their interpretation. *Brain*, 122 (Pt 4), 593-624.
- HASAN, A., FALKAI, P., WOBROCK, T., LIEBERMAN, J., GLENTHOJ, B., GATTAZ, W. F., THIBAUT, F. & MOLLER, H. J. 2012. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. *World J Biol Psychiatry*, 13, 318-78.
- HERKEN, H., UZ, E., OZYURT, H., SOGUT, S., VIRIT, O. & AKYOL, O. 2001. Evidence that the activities of erythrocyte free radical scavenging enzymes and the products of lipid peroxidation are increased in different forms of schizophrenia. *Mol Psychiatry*, 6, 66-73.
- HO, Y. S., MAGNENAT, J. L., BRONSON, R. T., CAO, J., GARGANO, M., SUGAWARA, M. & FUNK, C. D. 1997. Mice deficient in cellular glutathione

- peroxidase develop normally and show no increased sensitivity to hyperoxia. *J Biol Chem*, 272, 16644-51.
- HONEA, R., CROW, T. J., PASSINGHAM, D. & MACKAY, C. E. 2005. Regional deficits in brain volume in schizophrenia: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Am J Psychiatry*, 162, 2233-45.
- HORI, H., OHMORI, O., SHINKAI, T., KOJIMA, H., OKANO, C., SUZUKI, T. & NAKAMURA, J. 2000. Manganese superoxide dismutase gene polymorphism and schizophrenia: relation to tardive dyskinesia. *Neuropsychopharmacology*, 23, 170-7.
- HORROBIN, D. F., MANKU, M. S., HILLMAN, H., IAIN, A. & GLEN, M. 1991. Fatty acid levels in the brains of schizophrenics and normal controls. *Biol Psychiatry*, 30, 795-805.
- HU, X., XIA, H., SRIVASTAVA, S. K., PAL, A., AWASTHI, Y. C., ZIMNIAK, P. & SINGH, S. V. 1998. Catalytic efficiencies of allelic variants of human glutathione S-transferase P1-1 toward carcinogenic anti-diol epoxides of benzo[c]phenanthrene and benzo[g]chrysene. *Cancer Res*, 58, 5340-3.
- HU, Y. J. & DIAMOND, A. M. 2003. Role of glutathione peroxidase 1 in breast cancer: loss of heterozygosity and allelic differences in the response to selenium. *Cancer Res*, 63, 3347-51.
- HUBER, G. 1997. The heterogeneous course of schizophrenia. *Schizophr Res*, 28, 177-85.
- HUBER, G. 2005. *Psychiatrie*, Stuttgart, Schattauer.
- JABLENSKY, A. 2000. Epidemiology of schizophrenia: the global burden of disease and disability. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 250, 274-85.
- JANG, J. H. & SURH, Y. J. 2003. Potentiation of cellular antioxidant capacity by Bcl-2: implications for its antiapoptotic function. *Biochem Pharmacol*, 66, 1371-9.
- KANE, J. M., CARSON, W. H., SAHA, A. R., MCQUADE, R. D., INGENITO, G. G., ZIMBROFF, D. L. & ALI, M. W. 2002. Efficacy and safety of aripiprazole and haloperidol versus placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry*, 63, 763-71.
- KAROW, T. & LANG-ROTH, R. 2010. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie; Vorlesungsorientierte Darstellung und klinischer Leitfaden 2010; [für Studium & Praxis; Markierung der Prüfungsfakten des "Hammerexamens" bis 04/2009; Therapieempfehlungen deutscher und internationaler Fachgesellschaften; umfassende Dosierungen]*, Pulheim, Karow.
- KASANIN, J. 1933. The acute schizoaffective psychoses. 1933. *Am J Psychiatry*, 151, 144-54.
- KAVANAGH, D. J. 1992. Recent developments in expressed emotion and schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 160, 601-20.
- KAY, S. R., FISZBEIN, A. & OPLER, L. A. 1987. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*, 13, 261-76.

- KENDELL, R. E., JUSZCZAK, E. & COLE, S. K. 1996. Obstetric complications and schizophrenia: a case control study based on standardised obstetric records. *Br J Psychiatry*, 168, 556-61.
- KENDLER, K. S., MCGUIRE, M., GRUENBERG, A. M. & WALSH, D. 1995. Schizotypal symptoms and signs in the Roscommon Family Study. Their factor structure and familial relationship with psychotic and affective disorders. *Arch Gen Psychiatry*, 52, 296-303.
- KIM, S. Y. & PARK, S. C. 2012. Physiological antioxidative network of the bilirubin system in aging and age-related diseases. *Front Pharmacol*, 3, 45.
- KING, S. 2000. Is expressed emotion cause or effect in the mothers of schizophrenic young adults? *Schizophr Res*, 45, 65-78.
- KINON, B. J., CHEN, L., ASCHER-SVANUM, H., STAUFFER, V. L., KOLLACK-WALKER, S., ZHOU, W., KAPUR, S. & KANE, J. M. 2010. Early response to antipsychotic drug therapy as a clinical marker of subsequent response in the treatment of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 35, 581-90.
- KOHEN, R. & NYSKA, A. 2002. Oxidation of biological systems: oxidative stress phenomena, antioxidants, redox reactions, and methods for their quantification. *Toxicol Pathol*, 30, 620-50.
- KRAEPELIN, E. 1899. *Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Aerzte*, Leipzig, Johann Ambrosius Barth.
- KULOGLU, M., USTUNDAG, B., ATMACA, M., CANATAN, H., TEZCAN, A. E. & CINKILINC, N. 2002. Lipid peroxidation and antioxidant enzyme levels in patients with schizophrenia and bipolar disorder. *Cell Biochem Funct*, 20, 171-5.
- KUNZ, M., GAMA, C. S., ANDREAZZA, A. C., SALVADOR, M., CERESER, K. M., GOMES, F. A., BELMONTE-DE-ABREU, P. S., BERK, M. & KAPCZINSKI, F. 2008. Elevated serum superoxide dismutase and thiobarbituric acid reactive substances in different phases of bipolar disorder and in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 32, 1677-81.
- KYAW, M., YOSHIKUMI, M., TSUCHIYA, K., IZAWA, Y., KANEMATSU, Y. & TAMAKI, T. 2004. Atheroprotective effects of antioxidants through inhibition of mitogen-activated protein kinases. *Acta Pharmacol Sin*, 25, 977-85.
- LANCON, C., AUQUIER, P., REINE, G., BERNARD, D. & ADDINGTON, D. 2001. Relationships between depression and psychotic symptoms of schizophrenia during an acute episode and stable period. *Schizophr Res*, 47, 135-40.
- LANCON, C., AUQUIER, P., REINE, G., BERNARD, D. & TOUMI, M. 2000. Study of the concurrent validity of the Calgary Depression Scale for Schizophrenics (CDSS). *J Affect Disord*, 58, 107-15.
- LANG, J., SONG, X., CHENG, J., ZHAO, S. & FAN, J. 2012. Association of GSTP1 Ile105Val Polymorphism and Risk of Head and Neck Cancers: A Meta-Analysis of 28 Case-Control Studies. *PLoS One*, 7, e48132.
- LARUELLE, M. & ABI-DARGHAM, A. 1999. Dopamine as the wind of the psychotic fire: new evidence from brain imaging studies. *J Psychopharmacol*, 13, 358-71.

- LAWRIE, S. M. & ABUKMEIL, S. S. 1998. Brain abnormality in schizophrenia. A systematic and quantitative review of volumetric magnetic resonance imaging studies. *Br J Psychiatry*, 172, 110-20.
- LEUCHT, S., DAVIS, J. M., ENGEL, R. R., KANE, J. M. & WAGENPFEIL, S. 2007. Defining 'response' in antipsychotic drug trials: recommendations for the use of scale-derived cutoffs. *Neuropsychopharmacology*, 32, 1903-10.
- LI, X. F., ZHENG, Y. L., XIU, M. H., CHEN DA, C., KOSTEN, T. R. & ZHANG, X. Y. 2011. Reduced plasma total antioxidant status in first-episode drug-naive patients with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 35, 1064-7.
- LIEBERMAN, J., CHAKOS, M., WU, H., ALVIR, J., HOFFMAN, E., ROBINSON, D. & BILDER, R. 2001. Longitudinal study of brain morphology in first episode schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 49, 487-99.
- LIEBERMAN, J. A. 1993. Understanding the mechanism of action of atypical antipsychotic drugs. A review of compounds in use and development. *Br J Psychiatry Suppl*, 7-18.
- LIN, C. H., CHOU, L. S., LIN, C. H., HSU, C. Y., CHEN, Y. S. & LANE, H. Y. 2007. Early prediction of clinical response in schizophrenia patients receiving the atypical antipsychotic zotepine. *J Clin Psychiatry*, 68, 1522-7.
- LIOCHEV, S. I. & FRIDOVICH, I. 2002. The Haber-Weiss cycle -- 70 years later: an alternative view. *Redox Rep*, 7, 55-7; author reply 59-60.
- LOHR, J. B. & BROWNING, J. A. 1995. Free radical involvement in neuropsychiatric illnesses. *Psychopharmacol Bull*, 31, 159-65.
- LOHR, J. B., KUCZENSKI, R. & NICULESCU, A. B. 2003. Oxidative mechanisms and tardive dyskinesia. *CNS Drugs*, 17, 47-62.
- MAES, M., GALECKI, P., CHANG, Y. S. & BERK, M. 2011. A review on the oxidative and nitrosative stress (O&NS) pathways in major depression and their possible contribution to the (neuro)degenerative processes in that illness. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 35, 676-92.
- MAHADIK, S. P. & MUKHERJEE, S. 1996. Free radical pathology and antioxidant defense in schizophrenia: a review. *Schizophr Res*, 19, 1-17.
- MAHADIK, S. P. & SCHEFFER, R. E. 1996. Oxidative injury and potential use of antioxidants in schizophrenia. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 55, 45-54.
- MAIER, W. 2006. Do schizoaffective disorders exist at all? *Acta Psychiatr Scand*, 113, 369-71.
- MALLA, A. K., CORTESE, L., SHAW, T. S. & GINSBERG, B. 1990. Life events and relapse in schizophrenia. A one year prospective study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 25, 221-4.
- MALLINCKRODT, C. H., SANGER, T. M., DUBE, S., DEBROTA, D. J., MOLENBERGHS, G., CARROLL, R. J., POTTER, W. Z. & TOLLEFSON, G. D.

2003. Assessing and interpreting treatment effects in longitudinal clinical trials with missing data. *Biol Psychiatry*, 53, 754-60.
- MARITIM, A. C., SANDERS, R. A. & WATKINS, J. B., 3RD 2003. Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: a review. *J Biochem Mol Toxicol*, 17, 24-38.
- MARKESBERY, W. R. 1997. Oxidative stress hypothesis in Alzheimer's disease. *Free Radic Biol Med*, 23, 134-47.
- MATSUZAWA, D., HASHIMOTO, K., HASHIMOTO, T., SHIMIZU, E., WATANABE, H., FUJITA, Y. & IYO, M. 2009. Association study between the genetic polymorphisms of glutathione-related enzymes and schizophrenia in a Japanese population. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 150B, 86-94.
- MATSUZAWA, D., OBATA, T., SHIRAYAMA, Y., NONAKA, H., KANAZAWA, Y., YOSHITOME, E., TAKANASHI, J., MATSUDA, T., SHIMIZU, E., IKEHIRA, H., IYO, M. & HASHIMOTO, K. 2008. Negative correlation between brain glutathione level and negative symptoms in schizophrenia: a 3T 1H-MRS study. *PLoS One*, 3, e1944.
- MCCREADIE, R. G., WILES, D., GRANT, S., CROCKETT, G. T., MAHMOOD, Z., LIVINGSTON, M. G., WATT, J. A., GREENE, J. G., KERSHAW, P. W., TODD, N. A. & ET AL. 1989. The Scottish first episode schizophrenia study. VII. Two-year follow-up. Scottish Schizophrenia Research Group. *Acta Psychiatr Scand*, 80, 597-602.
- MCGLASHAN, T. H. 2011. Eugen Bleuler: centennial anniversary of his 1911 publication of *Dementia Praecox* or the group of schizophrenias. *Schizophr Bull*, 37, 1101-3.
- MEISENZAHL, E. M., FRODL, T., GREINER, J., LEINSINGER, G., MAAG, K. P., HEISS, D., HAHN, K., HEGERL, U. & MOLLER, H. J. 1999. Corpus callosum size in schizophrenia--a magnetic resonance imaging analysis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 249, 305-12.
- MELOV, S., SCHNEIDER, J. A., DAY, B. J., HINERFELD, D., COSKUN, P., MIRRA, S. S., CRAPO, J. D. & WALLACE, D. C. 1998. A novel neurological phenotype in mice lacking mitochondrial manganese superoxide dismutase. *Nat Genet*, 18, 159-63.
- MELTZER, H. Y. 1999. Outcome in schizophrenia: beyond symptom reduction. *J Clin Psychiatry*, 60 Suppl 3, 3-7; discussion 8.
- MESSIAS, E. L., CHEN, C. Y. & EATON, W. W. 2007. Epidemiology of schizophrenia: review of findings and myths. *Psychiatr Clin North Am*, 30, 323-38.
- MITRUNEN, K., SILLANPAA, P., KATAJA, V., ESKELINEN, M., KOSMA, V. M., BENHAMOU, S., UUSITUPA, M. & HIRVONEN, A. 2001. Association between manganese superoxide dismutase (MnSOD) gene polymorphism and breast cancer risk. *Carcinogenesis*, 22, 827-9.
- MIWA, S. & BRAND, M. D. 2003. Mitochondrial matrix reactive oxygen species production is very sensitive to mild uncoupling. *Biochem Soc Trans*, 31, 1300-1.

- MIYAMOTO, S., DUNCAN, G. E., MARX, C. E. & LIEBERMAN, J. A. 2005. Treatments for schizophrenia: a critical review of pharmacology and mechanisms of action of antipsychotic drugs. *Mol Psychiatry*, 10, 79-104.
- MÖLLER, H.-J. 2006. *Therapie psychischer Erkrankungen*, Stuttgart, Thieme.
- MÖLLER, H.-J. 2009. *Psychiatrie und Psychotherapie mit einem Beitrag zur Kinder- und Jugendpsychiatrie ; 241 Tabellen ; [mit Patientengesprächen auf Video-CD-ROM]*, Stuttgart, Thieme.
- MÖLLER, H.-J. 2011. *Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie Band 1: Allgemeine Psychiatrie, Band 2: Spezielle Psychiatrie*, Berlin [u.a.], Springer.
- NABER, D. & BRIKEN, P. 2004. *Schizophrenie*, Stuttgart, Thieme.
- NADIF, R., MINTZ, M., JEDLICKA, A., BERTRAND, J. P., KLEEBERGER, S. R. & KAUFFMANN, F. 2005. Association of CAT polymorphisms with catalase activity and exposure to environmental oxidative stimuli. *Free Radic Res*, 39, 1345-50.
- NAIDU, K., VAN STADEN, W. C. & VAN DER LINDE, M. 2014. Severity of psychotic episodes in predicting concurrent depressive and anxiety features in acute phase schizophrenia. *BMC Psychiatry*, 14, 166.
- NASRALLAH, H. A. 2008. Atypical antipsychotic-induced metabolic side effects: insights from receptor-binding profiles. *Mol Psychiatry*, 13, 27-35.
- NORDBERG, J. & ARNER, E. S. 2001. Reactive oxygen species, antioxidants, and the mammalian thioredoxin system. *Free Radic Biol Med*, 31, 1287-312.
- NORMAN, R. M. & MALLA, A. K. 1993. Stressful life events and schizophrenia. I: A review of the research. *Br J Psychiatry*, 162, 161-6.
- OBERMEIER, M., MAYR, A., SCHENNACH-WOLFF, R., SEEMULLER, F., MOLLER, H. J. & RIEDEL, M. 2010. Should the PANSS be rescaled? *Schizophr Bull*, 36, 455-60.
- ONSTAD, S., SKRE, I., TORGERSEN, S. & KRINGLEN, E. 1991. Twin concordance for DSM-III-R schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*, 83, 395-401.
- PAE, C. U., KIM, T. S., PATKAR, A. A., KIM, J. J., LEE, C. U., LEE, S. J., JUN, T. Y., LEE, C. & PAIK, I. H. 2007. Manganese superoxide dismutase (MnSOD: Ala-9Val) gene polymorphism may not be associated with schizophrenia and tardive dyskinesia. *Psychiatry Res*, 153, 77-81.
- PAVLOVIC, T., STOJANOVIC, KOCIC, JEVTOVIC, DORDEVIC 2002. Oxidative stress as marker of positive symptoms in schizophrenia. *Medicine and Biology*, 9, 157-161.
- PAZVANTOGLU, O., SELEK, S., OKAY, I. T., SENGUL, C., KARABEKIROGLU, K., DILBAZ, N. & EREL, O. 2009. Oxidative mechanisms in schizophrenia and their relationship with illness subtype and symptom profile. *Psychiatry Clin Neurosci*, 63, 693-700.

- PUSCHNER, B., VAUTH, R., JACOBI, F. & BECKER, T. 2006. [Evidence basis of psychotherapy for schizophrenia patients in Germany]. *Nervenarzt*, 77, 1301-2, 1304-9.
- RAFFA, M., ATIG, F., MHALLA, A., KERKENI, A. & MECHRI, A. 2011. Decreased glutathione levels and impaired antioxidant enzyme activities in drug-naive first-episode schizophrenic patients. *BMC Psychiatry*, 11, 124.
- RAFFA, M., MECHRI, A., OTHMAN, L. B., FENDRI, C., GAHA, L. & KERKENI, A. 2009. Decreased glutathione levels and antioxidant enzyme activities in untreated and treated schizophrenic patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 33, 1178-83.
- RANJEKAR, P. K., HINGE, A., HEGDE, M. V., GHATE, M., KALE, A., SITASAWAD, S., WAGH, U. V., DEBSIKDAR, V. B. & MAHADIK, S. P. 2003. Decreased antioxidant enzymes and membrane essential polyunsaturated fatty acids in schizophrenic and bipolar mood disorder patients. *Psychiatry Res*, 121, 109-22.
- RANTAKALLIO, P., JONES, P., MORING, J. & VON WENDT, L. 1997. Association between central nervous system infections during childhood and adult onset schizophrenia and other psychoses: a 28-year follow-up. *Int J Epidemiol*, 26, 837-43.
- REDDY, R., KESHAVAN, M. & YAO, J. K. 2003. Reduced plasma antioxidants in first-episode patients with schizophrenia. *Schizophr Res*, 62, 205-12.
- REDDY, R., SAHEBARAO, M. P., MUKHERJEE, S. & MURTHY, J. N. 1991. Enzymes of the antioxidant defense system in chronic schizophrenic patients. *Biol Psychiatry*, 30, 409-12.
- REDDY, R. D. & YAO, J. K. 1996. Free radical pathology in schizophrenia: a review. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 55, 33-43.
- RILEY, P. A. 1994. Free radicals in biology: oxidative stress and the effects of ionizing radiation. *Int J Radiat Biol*, 65, 27-33.
- ROCHE, M., RONDEAU, P., SINGH, N. R., TARNUS, E. & BOURDON, E. 2008. The antioxidant properties of serum albumin. *FEBS Lett*, 582, 1783-7.
- ROTH, S. & DROGE, W. 1991. Regulation of interleukin 2 production, interleukin 2 mRNA expression and intracellular glutathione levels in ex vivo derived T lymphocytes by lactate. *Eur J Immunol*, 21, 1933-7.
- ROY, D., PATHAK, D. N. & SINGH, R. 1984. Effects of chlorpromazine on the activities of antioxidant enzymes and lipid peroxidation in the various regions of aging rat brain. *J Neurochem*, 42, 628-33.
- RUIZ-LITAGO, F., SECO, J., ECHEVARRIA, E., MARTINEZ-CENGOTITABENGOA, M., GIL, J., IRAZUSTA, J. & GONZALEZ-PINTO, A. M. 2012. Adaptive response in the antioxidant defence system in the course and outcome in first-episode schizophrenia patients: a 12-months follow-up study. *Psychiatry Res*, 200, 218-22.
- RYAN, M. J., DUDASH, H. J., DOCHERTY, M., GERONILLA, K. B., BAKER, B. A., HAFF, G. G., CUTLIP, R. G. & ALWAY, S. E. 2010. Vitamin E and C supplementation reduces oxidative stress, improves antioxidant enzymes and

- positive muscle work in chronically loaded muscles of aged rats. *Exp Gerontol*, 45, 882-95.
- SAHA, S., CHANT, D., WELHAM, J. & MCGRATH, J. 2005. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS Med*, 2, e141.
- SAS, H. 2003. *Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen*, Göttingen, Hogrefe, Verlag für Psychologie.
- SCHAFFER, F. Q. & BUETTNER, G. R. 2001. Redox environment of the cell as viewed through the redox state of the glutathione disulfide/glutathione couple. *Free Radic Biol Med*, 30, 1191-212.
- SCHENNACH, R., OBERMEIER, M., SEEMULLER, F., JAGER, M., SCHMAUSS, M., LAUX, G., PFEIFFER, H., NABER, D., SCHMIDT, L. G., GAEBEL, W., KLOSTERKOTTER, J., HEUSER, I., MAIER, W., LEMKE, M. R., RUTHER, E., KLINGBERG, S., GASTPAR, M., RIEDEL, M. & MOLLER, H. J. 2012. Evaluating depressive symptoms in schizophrenia: a psychometric comparison of the Calgary depression scale for schizophrenia and the Hamilton Depression Rating Scale. *Psychopathology*, 45, 276-85.
- SCHENNACH, R., RIESBECK, M., MAYR, A., SEEMULLER, F., MAIER, W., KLINGBERG, S., HEUSER, I., KLOSTERKOTTER, J., GASTPAR, M., SCHMITT, A., SAUER, H., SCHNEIDER, F., JAGER, M., WOLWER, W., GAEBEL, W., MOLLER, H. J. & RIEDEL, M. 2013. Should early improvement be re-defined to better predict the maintenance of response in first-episode schizophrenia patients? *Acta Psychiatr Scand*, 127, 474-81.
- SCHENNACH-WOLFF, R., MEYER, S., SEEMULLER, F., JAGER, M., SCHMAUSS, M., LAUX, G., PFEIFFER, H., NABER, D., SCHMIDT, L. G., GAEBEL, W., KLOSTERKOTTER, J., HEUSER, I., MAIER, W., LEMKE, M. R., RUTHER, E., KLINGBERG, S., GASTPAR, M., MOLLER, H. J. & RIEDEL, M. 2011. Influencing factors and predictors of early improvement in the acute treatment of schizophrenia and schizophrenia spectrum disorder. *J Psychiatr Res*, 45, 1639-47.
- SCHENNACH-WOLFF, R., OBERMEIER, M., SEEMULLER, F., JAGER, M., SCHMAUSS, M., LAUX, G., PFEIFFER, H., NABER, D., SCHMIDT, L. G., GAEBEL, W., KLOSTERKOTTER, J., HEUSER, I., MAIER, W., LEMKE, M. R., RUTHER, E., KLINGBERG, S., GASTPAR, M., ENGEL, R. R., MOLLER, H. J. & RIEDEL, M. 2010. Does clinical judgment of baseline severity and changes in psychopathology depend on the patient population? Results of a CGI and PANSS linking analysis in a naturalistic study. *J Clin Psychopharmacol*, 30, 726-31.
- SEEMAN, P. & LEE, T. 1975. Antipsychotic drugs: direct correlation between clinical potency and presynaptic action on dopamine neurons. *Science*, 188, 1217-9.
- SHEN, J. H., ZHAO, Y., ROSENZWEIG-LIPSON, S., POPP, D., WILLIAMS, J. B., GILLER, E., DETKE, M. J. & KANE, J. M. 2014. A 6-week randomized, double-blind, placebo-controlled, comparator referenced trial of vabicaserin in acute schizophrenia. *J Psychiatr Res*, 53, 14-22.
- SHIMODA-MATSUBAYASHI, S., MATSUMINE, H., KOBAYASHI, T., NAKAGAWA-HATTORI, Y., SHIMIZU, Y. & MIZUNO, Y. 1996. Structural dimorphism in the mitochondrial targeting sequence in the human manganese superoxide

- dismutase gene. A predictive evidence for conformational change to influence mitochondrial transport and a study of allelic association in Parkinson's disease. *Biochem Biophys Res Commun*, 226, 561-5.
- SIES, H. 1993. Strategies of antioxidant defense. *Eur J Biochem*, 215, 213-9.
- SIES, H. 1997. Oxidative stress: oxidants and antioxidants. *Exp Physiol*, 82, 291-5.
- SINET P. M., D. Q., CARMAGNOL F., PELICIER Y., NICOLE A., JEROME H. 1983 Normal erythrocyte SOD values in two human diasese: Schizophrenia and cystic fibrosis. *Greenwald R. A., Cohen G., eds. Oxy Radicals and their Scavenger Systems. Vol II, Cellular and Medical Aspects.*
- SOHAL, R. S. & ORR, W. C. 2012. The redox stress hypothesis of aging. *Free Radic Biol Med*, 52, 539-55.
- SRIVASTAVA, N., BARTHWAL, M. K., DALAL, P. K., AGARWAL, A. K., NAG, D., SRIMAL, R. C., SETH, P. K. & DIKSHIT, M. 2001. Nitrite content and antioxidant enzyme levels in the blood of schizophrenia patients. *Psychopharmacology (Berl)*, 158, 140-5.
- STADTMAN, E. R. & BERLETT, B. S. 1997. Reactive oxygen-mediated protein oxidation in aging and disease. *Chem Res Toxicol*, 10, 485-94.
- STAMM, R. & BUHLER, K. E. 2001. [Concepts of vulnerability of psychiatric diseases]. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 69, 300-9.
- STECKERT, A. V., VALVASSORI, S. S., MORETTI, M., DAL-PIZZOL, F. & QUEVEDO, J. 2010. Role of oxidative stress in the pathophysiology of bipolar disorder. *Neurochem Res*, 35, 1295-301.
- STEFANSSON, H., OPHOFF, R. A., STEINBERG, S., ANDREASSEN, O. A., CICHON, S., RUJESCU, D., WERGE, T., PIETILAINEN, O. P., MORS, O., MORTENSEN, P. B., SIGURDSSON, E., GUSTAFSSON, O., NYEGAARD, M., TUULIO-HENRIKSSON, A., INGASON, A., HANSEN, T., SUVISAARI, J., LONNQVIST, J., PAUNIO, T., BORGLUM, A. D., HARTMANN, A., FINK-JENSEN, A., NORDENTOFT, M., HOUGAARD, D., NORGAARD-PEDERSEN, B., BOTTCHER, Y., OLESEN, J., BREUER, R., MOLLER, H. J., GIEGLING, I., RASMUSSEN, H. B., TIMM, S., MATTHEISEN, M., BITTER, I., RETHELYI, J. M., MAGNUSDOTTIR, B. B., SIGMUNDSSON, T., OLASON, P., MASSON, G., GULCHER, J. R., HARALDSSON, M., FOSSDAL, R., THORGEIRSSON, T. E., THORSTEINSDOTTIR, U., RUGGERI, M., TOSATO, S., FRANKE, B., STRENGMAN, E., KIEMENEY, L. A., MELLE, I., DJUROVIC, S., ABRAMOVA, L., KALEDA, V., SANJUAN, J., DE FRUTOS, R., BRAMON, E., VASSOS, E., FRASER, G., ETTINGER, U., PICCHIONI, M., WALKER, N., TOULOPOULOU, T., NEED, A. C., GE, D., YOON, J. L., SHIANNNA, K. V., FREIMER, N. B., CANTOR, R. M., MURRAY, R., KONG, A., GOLIMBET, V., CARRACEDO, A., ARANGO, C., COSTAS, J., JONSSON, E. G., TEREINIUS, L., AGARTZ, I., PETURSSON, H., NOTHEN, M. M., RIETSCHHEL, M., MATTHEWS, P. M., MUGLIA, P., PELTONEN, L., ST CLAIR, D., GOLDSTEIN, D. B., STEFANSSON, K. & COLLIER, D. A. 2009. Common variants conferring risk of schizophrenia. *Nature*, 460, 744-7.
- STILO, S. A. & MURRAY, R. M. 2010. The epidemiology of schizophrenia: replacing dogma with knowledge. *Dialogues Clin Neurosci*, 12, 305-15.

- STOKLASOVA, A., ZAPLETALEK, M., KUDRNOVA, K. & RANDOVA, Z. 1986. [Glutathione peroxidase activity in the blood in chronic schizophrenia]. *Sb Ved Pr Lek Fak Karlovy Univerzity Hradci Kralove Suppl*, 29, 103-8.
- SUBOTICANEC, K., FOLNEGOVIC-SMALC, V., KORBAR, M., MESTROVIC, B. & BUZINA, R. 1990. Vitamin C status in chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 28, 959-66.
- SUZUKI, T., REMINGTON, G., MULSANT, B. H., RAJJI, T. K., UCHIDA, H., GRAFF-GUERRERO, A. & MAMO, D. C. 2011. Treatment resistant schizophrenia and response to antipsychotics: a review. *Schizophr Res*, 133, 54-62.
- SVRAKIC, D. M., ZORUMSKI, C. F., SVRAKIC, N. M., ZWIR, I. & CLONINGER, C. R. 2013. Risk architecture of schizophrenia: the role of epigenetics. *Curr Opin Psychiatry*, 26, 188-95.
- TAK, P. P., ZVAIFLER, N. J., GREEN, D. R. & FIRESTEIN, G. S. 2000. Rheumatoid arthritis and p53: how oxidative stress might alter the course of inflammatory diseases. *Immunol Today*, 21, 78-82.
- TAMMINGA, C. A. & HOLCOMB, H. H. 2005. Phenotype of schizophrenia: a review and formulation. *Mol Psychiatry*, 10, 27-39.
- TERPSTRA, M., VAUGHAN, T. J., UGURBIL, K., LIM, K. O., SCHULZ, S. C. & GRUETTER, R. 2005. Validation of glutathione quantitation from STEAM spectra against edited 1H NMR spectroscopy at 4T: application to schizophrenia. *MAGMA*, 18, 276-82.
- THELMA, B. K., TIWARI, A. K., DESHPANDE, S. N., LERER, B. & NIMGAONKAR, V. L. 2007. Genetic susceptibility to Tardive Dyskinesia in chronic schizophrenia subjects: role of oxidative stress pathway genes. *Schizophr Res*, 92, 278-9.
- THOMAS, C., MACKAY, M. M., DIAZ, A. A. & COX, D. P. 2009. Hydroxyl radical is produced via the Fenton reaction in submitochondrial particles under oxidative stress: implications for diseases associated with iron accumulation. *Redox Rep*, 14, 102-8.
- THOMAS, E. L., LEHRER, R. I. & REST, R. F. 1988. Human neutrophil antimicrobial activity. *Rev Infect Dis*, 10 Suppl 2, S450-6.
- TSAI, M. C., LIOU, C. W., LIN, T. K., LIN, I. M. & HUANG, T. L. 2013. *Psychiatry Res*, 209, 284-90.
- VAIVA, G., THOMAS, P., LEROUX, J. M., COTTENCIN, O., DUTOIT, D., ERB, F. & GOUDEMANT, M. 1994. [Erythrocyte superoxide dismutase (eSOD) determination in positive moments of psychosis]. *Therapie*, 49, 343-8.
- VALKO, M., RHODES, C. J., MONCOL, J., IZAKOVIC, M. & MAZUR, M. 2006. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem Biol Interact*, 160, 1-40.
- VAN HORN, J. D. & MCMANUS, I. C. 1992. Ventricular enlargement in schizophrenia. A meta-analysis of studies of the ventricle:brain ratio (VBR). *Br J Psychiatry*, 160, 687-97.

- VAN ROSSUM, J. M. 1966. The significance of dopamine-receptor blockade for the mechanism of action of neuroleptic drugs. *Arch Int Pharmacodyn Ther*, 160, 492-4.
- VIRIT, O., ALTINDAG, A., YUMRU, M., DALKILIC, A., SAVAS, H. A., SELEK, S., EREL, O. & HERKEN, H. 2009. A defect in the antioxidant defense system in schizophrenia. *Neuropsychobiology*, 60, 87-93.
- WELTGESUNDHEITSORGANISATION 2011. *Internationale Klassifikation psychischer Störungen, ICD-10 Kapitel V, Klinisch -diagnostische Leitlinien*, Bern, H. Dilling, W. Mombour, M. H. Schmidt.
- WOBROCK, T., FALKAI, P. & PAJONK, F. G. 2004. [Acute treatment of schizophrenia]. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 72, 705-23; quiz 724-6.
- WRIGHT, I. C., RABE-HESKETH, S., WOODRUFF, P. W., DAVID, A. S., MURRAY, R. M. & BULLMORE, E. T. 2000. Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 157, 16-25.
- WU, Z., ZHANG, X. Y., WANG, H., TANG, W., XIA, Y., ZHANG, F., LIU, J., FU, Y., HU, J., CHEN, Y., LIU, L., CHEN DA, C., XIU, M. H., KOSTEN, T. R. & HE, J. 2012. Elevated plasma superoxide dismutase in first-episode and drug naive patients with schizophrenia: inverse association with positive symptoms. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 36, 34-8.
- YAMADA, K., KANBA, S., ANAMIZU, S., OHNISHI, K., ASHIKARI, I., YAGI, G. & ASAI, M. 1997. Low superoxide dismutase activity in schizophrenic patients with tardive dyskinesia. *Psychol Med*, 27, 1223-5.
- YAO, J. K. & KESHAVAN, M. S. 2011. Antioxidants, redox signaling, and pathophysiology in schizophrenia: an integrative view. *Antioxid Redox Signal*, 15, 2011-35.
- YAO, J. K., LEONARD, S. & REDDY, R. 2006. Altered glutathione redox state in schizophrenia. *Dis Markers*, 22, 83-93.
- YAO, J. K., REDDY, R., MCELHINNY, L. G. & VAN KAMMEN, D. P. 1998. Effects of haloperidol on antioxidant defense system enzymes in schizophrenia. *J Psychiatr Res*, 32, 385-91.
- YAO, J. K., REDDY, R. & VAN KAMMEN, D. P. 2000. Abnormal age-related changes of plasma antioxidant proteins in schizophrenia. *Psychiatry Res*, 97, 137-51.
- YAO, J. K., REDDY, R. D. & VAN KAMMEN, D. P. 1999. Human plasma glutathione peroxidase and symptom severity in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 45, 1512-5.
- YAO, J. K., REDDY, R. D. & VAN KAMMEN, D. P. 2001. Oxidative damage and schizophrenia: an overview of the evidence and its therapeutic implications. *CNS Drugs*, 15, 287-310.
- YU, B. P. 1994. Cellular defenses against damage from reactive oxygen species. *Physiol Rev*, 74, 139-62.
- ZHANG, M., ZHAO, Z., HE, L. & WAN, C. 2010. A meta-analysis of oxidative stress markers in schizophrenia. *Sci China Life Sci*, 53, 112-24.

- ZHANG, X. Y., TAN, Y. L., CAO, L. Y., WU, G. Y., XU, Q., SHEN, Y. & ZHOU, D. F. 2006. Antioxidant enzymes and lipid peroxidation in different forms of schizophrenia treated with typical and atypical antipsychotics. *Schizophr Res*, 81, 291-300.
- ZHANG, X. Y., ZHOU, D. F., CAO, L. Y., CHEN, D. C., ZHU, F. Y. & WU, G. Y. 2003a. Blood superoxide dismutase level in schizophrenic patients with tardive dyskinesia: association with dyskinetic movements. *Schizophr Res*, 62, 245-50.
- ZHANG, X. Y., ZHOU, D. F., CAO, L. Y., ZHANG, P. Y. & WU, G. Y. 2003b. Elevated blood superoxide dismutase in neuroleptic-free schizophrenia: association with positive symptoms. *Psychiatry Res*, 117, 85-8.
- ZHANG, X. Y., ZHOU, D. F., CAO, L. Y., ZHANG, P. Y., WU, G. Y. & SHEN, Y. C. 2003c. The effect of risperidone treatment on superoxide dismutase in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*, 23, 128-31.
- ZHANG, X. Y., ZHOU, D. F., QI, L. Y., CHEN, S., CAO, L. Y., CHEN DA, C., XIU, M. H., WANG, F., WU, G. Y., LU, L., KOSTEN, T. A. & KOSTEN, T. R. 2009. Superoxide dismutase and cytokines in chronic patients with schizophrenia: association with psychopathology and response to antipsychotics. *Psychopharmacology (Berl)*, 204, 177-84.
- ZHANG, X. Y., ZHOU, D. F., SHEN, Y. C., ZHANG, P. Y., ZHANG, W. F., LIANG, J., CHEN DA, C., XIU, M. H., KOSTEN, T. A. & KOSTEN, T. R. 2012. Effects of risperidone and haloperidol on superoxide dismutase and nitric oxide in schizophrenia. *Neuropharmacology*, 62, 1928-34.
- ZHANG, X. Y., ZHOU, D. F., SU, J. M. & ZHANG, P. Y. 2001. The effect of extract of ginkgo biloba added to haloperidol on superoxide dismutase in inpatients with chronic schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*, 21, 85-8.
- ZHANG, Z., ZHANG, X., HOU, G., SHA, W. & REYNOLDS, G. P. 2002. The increased activity of plasma manganese superoxide dismutase in tardive dyskinesia is unrelated to the Ala-9Val polymorphism. *J Psychiatr Res*, 36, 317-24.
- ZHAO, H., LIANG, D., GROSSMAN, H. B. & WU, X. 2005. Glutathione peroxidase 1 gene polymorphism and risk of recurrence in patients with superficial bladder cancer. *Urology*, 66, 769-74.
- ZOROGLU, S. S., ARMUTCU, F., OZEN, S., GUREL, A., SIVASLI, E., YETKIN, O. & MERAM, I. 2004. Increased oxidative stress and altered activities of erythrocyte free radical scavenging enzymes in autism. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 254, 143-7.
- ZUBIN, J. 1985. Negative symptoms: are they indigenous to schizophrenia? *Schizophr Bull*, 11, 461-70.
- ZUBIN, J. & SPRING, B. 1977. Vulnerability--a new view of schizophrenia. *J Abnorm Psychol*, 86, 103-26.

6 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über Positiv- und Negativsymptome	5
Tabelle 2: Diagnosekriterien nach DSM IV	6
Tabelle 3: Einteilung von ROS	16
Tabelle 4: Übersicht über die anamnestischen Daten der Patientenstichprobe	37
Tabelle 5: Marker des oxidativen Stresses der Patienten zu V0 und V2	39
Tabelle 6: t-Test zum Vergleich der Biomarker von vorbehandelten und nicht-vorbehandelten Patienten zu V0	39
Tabelle 7: t-Test zum Vergleich der Biomarker von vorbehandelten und nicht-vorbehandelten Patienten zu V2	40
Tabelle 8: Marker des oxidativen Stresses der Kontrollprobanden	41
Tabelle 9: t-Test zum Vergleich der Biomarker der Patienten von V0 mit den Biomarkern der Kontrollen	41
Tabelle 10: t-Test zum Vergleich der Biomarker der Patienten von V2 mit den Biomarkern der Kontrollen	42
Tabelle 11: t-Test zum Vergleich der Biomarker der vorbehandelten Patienten von V0 mit den Biomarkern der Kontrollen	44
Tabelle 12: t-Test zum Vergleich der Biomarker der vorbehandelten Patienten von V0 mit den Biomarkern der Kontrollen	45
Tabelle 13: t-Test zum Vergleich der Biomarker der nicht-vorbehandelten Patienten von V0 mit den Biomarkern der Kontrollen	45
Tabelle 14: t-Test zum Vergleich der Biomarker der nicht-vorbehandelten Patienten von V2 mit den Biomarkern der Kontrollen	45
Tabelle 15: PANSS- Werte V0-V3	47
Tabelle 16: CDSS-Wert V0-V3	47
Tabelle 17: Responder und Early-Improver von PANSS und CDSS	48

Tabelle 18: CGI-Wert V0-V3	48
Tabelle 19: ESRS-Wert V0-V3	49
Tabelle 20: t-Test zum Vergleich der Marker zu V0 zwischen Respondern (PANSS) und den übrigen Patienten.....	50
Tabelle 21: t-Test zum Vergleich der Marker zu V2 zwischen Respondern (PANSS) und den übrigen Patienten.....	50
Tabelle 22: Werte der Korrelationsanalyse von SOD-Aktivität und den Ratingskalen zum selben Zeitpunkt (V0 und V2).....	51
Tabelle 23: Werte der Korrelationsanalyse der SOD-Aktivität zu V0 mit der Symptomatik zu V2	51
Tabelle 24: Werte der Korrelationsanalyse der SOD-Aktivität zu V0 mit der Symptomatik zu V3	52
Tabelle 25: Werte der Korrelationsanalyse von GPx-Aktivität und den Ratingskalen...	52
Tabelle 26: Werte der Korrelationsanalyse der GPx-Aktivität zu V0 mit der Symptomatik zu V2	52
Tabelle 27: Werte der Korrelationsanalyse der GPx-Aktivität zu V0 mit der Symptomatik zu V3	54
Tabelle 28: Werte der Korrelationsanalyse von GSH/GSSG und den Ratingskalen zum selben Zeitpunkt (V0 und V2)	54
Tabelle 29: Werte der Korrelationsanalyse des Verhältnisses von freiem und oxidiertem Glutathion zu V0 mit der Symptomatik zu V2	54
Tabelle 30: Werte der Korrelationsanalyse des Verhältnisses von freiem und oxidiertem Glutathion zu V0 mit der Symptomatik zu V3	55
Tabelle 31: Werte der Korrelationsanalyse der Marker zu V0 mit der Veränderung der Ratingskalen von V0 zu V2	56
Tabelle 32: Selektiertes Prädiktionsmodell mit zusätzlicher Kovariable SOD V0	58
Tabelle 33: Selektiertes Prädiktionsmodell mit zusätzlicher Kovariable GPX V0	58

Tabelle 34: Selektiertes Prädiktionsmodell mit zusätzlicher Kovariable GSH/GSSG V0	58
Tabelle 35: Genotypenverteilung des rs4880 Polymorphismus der SOD2 bei Patienten und Kontrollen.....	59
Tabelle 36: Genotypenverteilung des rs1050450 Polymorphismus der GPX1 bei Patienten und Kontrollen.....	59
Tabelle 37: Genotypenverteilung des rs1001179 Polymorphismus der CAT bei Patienten und Kontrollen.....	59
Tabelle 38: Genotypenverteilung des rs1695 Polymorphismus der GSTP 1 bei Patienten und Kontrollen.....	60
Tabelle 39: ANOVA der SOD2-Genotypen (rs 4880, Val16Ala) und der Mittelwerte der SOD- Aktivität zu V0	60
Tabelle 40: ANOVA der GPX1-Genotypen (rs 1050450, Pro200Leu) und den Mittelwerten der GPx-Aktivität zu V0	61

7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Übersicht über die wichtigsten Antioxidantien.....	19
Abbildung 2: Übersicht über die Inhalte der einzelnen Visiten.....	29
Abbildung 3: Übersicht der Patientenzahl bei den einzelnen Visiten	36
Abbildung 4: Häufigkeit der verwendeten Antipsychotika	38
Abbildung 5: GPx V0 bei vorbehandelten und nicht-vorbehandelten Patienten	40
Abbildung 6: GSH/GSSG V0 bei Patienten und Kontrollen	42
Abbildung 7: SOD V2 bei Patienten und Kontrollen.....	43
Abbildung 8: GSH/GSSG V2 bei Patienten und Kontrollen	43
Abbildung 9: GPx V0 bei Patienten und Kontrollen.....	44
Abbildung 10: GSH/GSSG V0 bei vorbehandelten Patienten und Kontrollen.....	44
Abbildung 11: Signifikante negative Korrelation zwischen der SOD-Aktivität zu V0 und dem PANSS-Positivwert zu V2	51
Abbildung 12: Signifikante negative Korrelation zwischen der GPx-Aktivität zu V0 und dem PANSS-Gesamtwert zu V2	53
Abbildung 13: Signifikante negative Korrelation zwischen der GPx Aktivität zu V0 und dem PANSS-Negativwert zu V2	53
Abbildung 14: Signifikante negative Korrelation zwischen der GPx-Aktivität zu V0 und dem PANSS-Globalwert zu V2	53
Abbildung 15: Signifikante positive Korrelation zwischen dem Quotienten von freiem und oxidiertem Glutathion zu V0 und dem CGI-Wert zu V2	55
Abbildung 16: Signifikante positive Korrelation zwischen dem Quotienten von freiem und oxidiertem Glutathion zu V0 und dem CGI-Wert zu V3	55
Abbildung 17: Signifikante negative Korrelation zwischen der Aktivität der SOD zu V0 und der Veränderung des PANSS-Positivwertes von V0 zu V2	56

Abbildung 18: Signifikante negative Korrelation zwischen der Aktivität der SOD zu V0 und der Veränderung des PANSS-Negativwertes von V0 zu V2.....57

Abbildung 19: Signifikante negative Korrelation zwischen der Aktivität der GPx zu V0 und der Veränderung des PANSS-Globalwertes von V0 zu V257

Abbildung 20: Signifikante positive Korrelation zwischen dem Verhältnis von freiem und oxidiertem Glutathion zu V0 und der Veränderung des CGI-Wertes von V0 zu V257

8 Danksagung

Mein größter Dank gilt den Patienten und Patientinnen, die sich trotz der Belastung durch ihre Erkrankung bereit erklärt haben, an der Studie teilzunehmen. Ohne sie wäre die Untersuchung nicht möglich gewesen.

Ich danke herzlich Herrn PD Dr. Peter Zill für die Überlassung des Themas und die stets wertvolle und hilfreiche wissenschaftliche Betreuung. Danke, für die anregenden weiterführenden Gespräche mit denen Sie die Arbeit begleitet haben.

Mein besonderer Dank geht an Dr. Richard Musil, der diese Arbeit betreut hat und mir immer mit Rat und Tat zur Seite stand. Lieber Richi, ich danke Dir für Deine Geduld und Zeit, die vielen Hilfestellungen und Deine stets konstruktive Kritik von Beginn bis zum Abschluss dieser Arbeit. Ohne Dein Engagement und Deine Anregungen wäre die Anfertigung nicht vorstellbar gewesen.

Ebenso möchte ich mich bei PD. Dr. Rebecca Schennach-Wolff und Julia Pfaffenrath für die Unterstützung bei der Patientenrekrutierung bedanken.

Herrn Dipl.-Stat. Michael Obermeier und Frau Franca Kirchberg danke ich für die Hilfestellung bei allen Fragen im Bereich der Statistik.

Meinen Eltern danke ich von ganzem Herzen für die immerwährende und uneingeschränkte Unterstützung. Liebe Mama, lieber Papa vielen Dank für alles, was Ihr mir ermöglicht habt.

Eidesstattliche Versicherung

Ich, Sophia Friederike Brekner, erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema „Schizophrenie und oxidativer Stress“ selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin