

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Auswirkungen des Einzelnukleotid-Polymorphismus R345T
im plasticity-related gene 1
auf voraufmerksamkeitsliche Filterprozesse im menschlichen Gehirn

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Karla Kerber
aus Heidelberg

Mainz, 2020

Tag der Promotion:

08. Dezember 2020

INHALTSVERZEICHNIS

Abkürzungsverzeichnis	V
Abbildungsverzeichnis	VI
1 Einleitung	1
2 Literaturdiskussion	3
2.1 Voraufmerksamkeitliche Filterprozesse	3
2.1.1 Konzept und Funktion sensorischer Filterprozesse	3
2.1.2 Quantifizierung sensorischer Filterprozesse	5
2.1.2.1 P50-Suppression	6
2.1.2.2 Präpulsinhibition der Schreckreaktion	9
2.2 Bedeutung von PRG-1 im zentralen Nervensystem des Menschen	12
2.2.1 Struktur und Lokalisation von PRG-1	12
2.2.2 Funktion von PRG-1 im ZNS	14
2.2.2.1 Synaptische Plastizität	14
2.2.2.2 Synaptische Signalübertragung	15
2.2.3 Auswirkungen des Einzelnukleotid-Polymorphismus R345T	17
2.2.4 Klinischer Bezug der Forschung zu PRG-1	19
2.2.4.1 Epilepsie	19
2.2.4.2 Autismus-Spektrum-Störungen	20
2.2.4.3 Schizophrenie	21
2.3 Fragestellung und Zielsetzung der vorliegenden Arbeit	23
3 Material und Methoden	25
3.1 Probanden	25
3.1.1 Rekrutierung	25
3.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien	26
3.1.3 Vergütung	26
3.2 Material und Durchführung	27
3.2.1 P50-Suppression	27
3.2.1.1 Aufbau und Material	27
3.2.1.2 Parameter des Paradigmas	28

3.2.1.3	Durchführung	28
3.2.2	Präpulsinhibition	29
3.2.2.1	Aufbau und Material	29
3.2.2.2	Parameter des Paradigmas	30
3.2.2.3	Durchführung	30
3.3	Datenanalyse	32
3.3.1	Demographiedaten	32
3.3.2	P50-Suppression.....	32
3.3.3	Präpulsinhibition	33
4	Ergebnisse	35
4.1	Ergebnisse der Demographie-Daten.....	35
4.2	Ergebnisse aus den elektrophysiologischen Daten	36
4.2.1	P50-Suppression.....	36
4.2.2	Präpulsinhibition	38
5	Diskussion	40
5.1	Reflexion der Ergebnisse.....	40
5.1.1	P50-Suppression.....	40
5.1.2	Präpulsinhibition	42
5.1.3	Limitationen	44
5.1.4	Schlussfolgerungen	45
5.2	Klinische Relevanz.....	47
5.2.1	Bedeutung früher Filterprozesse für kognitive Funktionen.....	47
5.2.2	Auswirkungen defizitärer Filterprozesse in der Schizophrenie.....	48
5.2.3	Frühe Filterprozesse in Pathologien der Psychiatrie und Neurologie.....	52
5.2.4	Einfluss von Substanzen und Medikamenten auf frühe Filterprozesse	53
5.3	Ausblick	57
6	Zusammenfassung.....	60
7	Literaturverzeichnis	62

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ADHS: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung	52
AEP: akustisch evoziertes Potenzial	6
ANCOVA: analysis of covariance	32
ANOVA: analysis of variance	33
dACC: dorsaler anteriorer cingulärer Kortex.....	7
DAG: Diacylglycerin	15
DMXBA: 3-(2,4-Dimethoxybenzyliden)-Anabasin	55
E/I Balance: excitatory-to-inhibitory balance	1
EEG: Elektroenzephalogramm	2
EMG: Elektromyogramm	2
EOG: Elektrookulogramm	27
GABA: gamma-Aminobuttersäure	8
GBS: Gutenberg Brain Study.....	25
IP₃: Inositol-1,4,5-triphosphat.....	15
IQ: Intelligenzquotient.....	35
ISI: Interstimulusintervall	30
Ktr.: Kontrollgruppe.....	36
LPP: Lysophosphatid-Phosphatase.....	12
LPT: Lipidphosphatase-Phosphotransferase	12
LRP: lipid-phosphatase-related protein	12
MAG: Monoacylglycerol.....	14
MINI: Mini International Neuropsychiatric Interview.....	26
MRT: Magnetresonanztomographie	26
MWT-B: Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest B.....	35
NHLBI: National Heart, Lung and Blood Institute.....	17
NMDA: N-Methyl-D-Aspartat	48
PANSS: positive and negative syndrome scale	50
PIP₂: Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat	15
PP2A: Proteinphosphatase 2A.....	15
PPI: Präpulsinhibition	5
PRG-1: plasticity-related gene 1	1
SD: Standardabweichung	36
SHIP: Study of Health in Pomerania	25
TLE: Temporallappenepilepsie	20
ZNS: zentrales Nervensystem.....	3

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Akustisch evozierte Potenziale früher, mittlerer und später Latenz (modifiziert nach Joos et al., 2014).....	7
Abbildung 2: An P50-Suppression beteiligte Hirnstrukturen. Grün: Teile des präfrontalen Kortex (Brodmann 2, 22). Violett: temporo-parietaler Kortex (Brodmann 6 und 24). Blau: dorsaler anteriorer cingulärer Kortex (dACC) (Joos et al., 2014).....	8
Abbildung 3: Neurophysiologisches Modell des P50-Paradigmas und Messung des P50-Potenzials: Ein Reiz (weitergeleitet durch subkortikale Neurone, hier mit rundem Zellkörper dargestellt) aktiviert sowohl kortikale Pyramidenzellen (rechtes Neuron) als auch Astroglia (linkes Neuron), welche wiederum inhibitorischen Einfluss auf Pyramidenzellen ausüben. Daher fällt die Antwort der Pyramidenzelle im EEG auf einen zweiten identischen Reiz (Testing) geringer aus als auf den ersten (Conditioning) (Freedman et al., 1987).....	8
Abbildung 4: Präpulsinhibition: Darstellung der EMG-Antwort auf die Präsentation des alleinigen Schreckimpulses (SA, Versuchsreihe 1) sowie des Schreckimpulses mit Prästimulus (PP, Versuchsreihe 2) (modifiziert nach Hoffman and Ison, 1980).....	10
Abbildung 5: Molekularer Aufbau von PRG-1 und Ausrichtung an der postsynaptischen Membran (Brauer and Nitsch, 2008).	13
Abbildung 6: Darstellung des LPA-Metabolismus an der Synapse (eigene Abbildung nach Brauer and Nitsch, 2008).	16
Abbildung 7: Übersicht der Funktionen von PRG-1 (eigene Abbildung).	17
Abbildung 8: Position der EOG- (rot) und EMG-Elektroden (blau) (modifiziert nach van Boxtel et al., 1998).	30
Abbildung 9: Arithmetisches Mittel, Standardabweichung und P-Werte der Demographie-Daten.	35
Abbildung 10: Ergebnisse der P50-Suppression (I): Boxplot zur Darstellung der P50-Amplitude in Mikrovolt auf den ersten (S1) und zweiten (S2) Stimulus für die Kontrollgruppe (Ktr.) sowie für die Gruppe heterozygoter PRG-1 ^{R345T} -Gentragender (R345T). Es zeigt sich ein signifikanter Amplitudenunterschied der Gruppen für den ersten Stimulus, nicht jedoch für den zweiten: Die Gruppe der heterozygoten PRG-1 ^{R345T} -Gentragenden weist eine niedrigere P50-Amplitude auf den ersten Stimulus auf als die Kontrollgruppe.	36
Abbildung 11: Ergebnisse der P50-Suppression (II): Boxplot zur Darstellung der P50-Suppression in absoluten (P50-Differenz) und relativen Werten (P50-Verhältnis) für Kontrollgruppe (Ktr.) und Gruppe heterozygoter PRG-1 ^{R345T} -Gentragender (R345T). Es zeigt sich jeweils eine signifikant erniedrigte P50-Differenz sowie ein signifikant erhöhtes P50-Verhältnis der PRG-1 ^{R345T} -Gentragenden.....	37

Abbildung 12: Ergebnisse der Präpulsinhibition: Boxplot der Amplituden der Schreckreaktion in Mikrovolt sowie des Ausmaßes der Präpulsinhibition in Prozent. Es zeigt sich ein signifikanter Unterschied der Schreckreaktion zwischen der Kontrollgruppe (Ktr.) und der Gruppe der heterozygoten PRG-1 ^{R345T} -Gentragenden (R345T). In der Präpulsinhibition ergibt sich ein signifikanter Unterschied der Gruppen bei einem Interstimulusintervall von 60 ms, nicht jedoch bei einem Interstimulusintervall von 120 ms.	39
Abbildung 13: P50-Suppression einer an Schizophrenie erkrankten und einer Kontrollperson. Die mit einem senkrechten Strich markierte positive Amplitude zeigt die P50-Antwort an, die unmittelbar vorangehende negative Amplitude dient als Referenz (modifiziert nach Adler et al., 1990a).	49
Abbildung 14: Schreckreaktion im Rahmen der Präpulsinhibition bei Schizophrenie-Erkrankten und Kontrollpersonen in Abhängigkeit vom Interstimulusintervall (modifiziert nach Braff et al., 2001).	49
Abbildung 15: Einfluss von Nikotinkonsum auf die P50-Suppression: P50-Verhältnis S2/S1 [%] von Schizophrenie-Erkrankten (N=10) vor und nach Nikotinkonsum durch Rauchen (modifiziert nach Adler et al., 1993).	55

1 EINLEITUNG

In einer reizüberladenen Umwelt kommen Selektions- und Filtermechanismen des zentralen Nervensystems eine wesentliche Bedeutung zu: Nur indem wir aus einer Flut an Sinnesreizen die relevanten Informationen herausfiltern, sind wir imstande, unsere Aufmerksamkeit auf Wesentliches zu richten und Reize zielgerichtet zu verarbeiten (Light and Braff, 2003). Lange wurde angenommen, dass diese Selektion durch höhere kognitive Prozesse in der späten Reizverarbeitung geschieht. Tatsächlich jedoch finden bereits auf Ebene sehr früher und unbewusster Informationsverarbeitung Filtermechanismen statt, welche die Weiterleitung überflüssiger und redundanter Information hemmen und ein ungefiltertes Überschwemmen des Großhirns mit Information verhindern (McGhie and Chapman, 1961).

In dieser Arbeit werden jene frühen Filterprozesse und ihre Beeinflussbarkeit durch das 2003 entdeckte *plasticity-related gene 1*, kurz PRG-1, untersucht. Als transmembranäres Protein an der Postsynapse greift PRG-1 in den Signalmechanismus bioaktiver Lipide ein und reduziert auf diese Weise die Ausschüttung des erregenden Botenstoffes Glutamat (Brauer and Nitsch, 2008). Die hier stattfindende Hemmung exzitatorischer Signale schützt das Gehirn vor Übererregung und trägt zur Stabilisierung des Gleichgewichts zwischen exzitatorischen und inhibitorischen Signalen im zentralen Nervensystem bei. Diese sogenannte *excitatory-to-inhibitory balance* (E/I Balance) ist für die korrekte Verarbeitung und Weiterleitung von Informationen grundlegend (Yizhar et al., 2011). Über die Stabilisierung des neuronalen Gleichgewichts nimmt PRG-1 daher Einfluss auf frühe Informationsverarbeitungsprozesse, welche für die Integrität höherer kognitiver Funktionen von zentraler Bedeutung sind. Diese Annahmen konnten bereits im Tiermodell bestätigt werden: Mäuse mit nur einem intakten PRG-1-Allel zeigten eine deutliche Beeinträchtigung kognitiver Filter- und Verarbeitungsprozesse (Vogt et al., 2016). Darüber hinaus führte die Deletion von PRG-1 auf beiden Allelen sogenannter Knock-out-Mäuse zu einem erheblichen Anstieg exzitatorischer Signale und zu vermehrten epileptischen Ereignissen (Trimbuch et al., 2009). Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Rolle von PRG-1 am menschlichen Gehirn zu untersuchen und die Erkenntnisse aus dem Mausmodell auf ihre Übertragbarkeit zu prüfen. Dies wurde insbesondere möglich durch die Entdeckung eines Einzelnukleotid-Polymorphismus im menschlichen PRG-1, dessen Punktmutation R345T zu einem Funktionsverlust führt (Vogt et al., 2016). Der Vergleich von Personen, welche die Punktmutation in heterozygoter Anlage tragen, mit Personen, die eine homozygote Anlage

des Wildtyp-Allels aufweisen, erlaubt daher Rückschlüsse auf mögliche Auswirkungen von PRG-1 auf voraufmerksamkeitliche Filterprozesse. Die hierzu verwendete Methodik beruht auf EEG-Analysen des akustisch evozierten Potenzials P50 im Doppel-Klick-Paradigma und EMG-Analysen der Präpulsinhibition, zwei etablierten neurophysiologischen Tests für die Messung sensorischer und sensomotorischer Filterprozesse (Freedman et al., 1987, Graham, 1975). Es handelt sich um eine experimentelle doppel-verblindete Studie, deren Probandinnen und Probanden nach den Kriterien Geschlecht, Alter und Bildung gematcht wurden.

Die Ergebnisse dieser Grundlagenforschung sind dabei nicht nur aus wissenschaftlichen Gründen, sondern auch aus klinischer Sicht von Belang: Es wird vermutet, dass zahlreichen psychiatrischen und neurologischen Krankheitsbildern eine Störung im Gleichgewicht zwischen Exzitation und Inhibition mit konsekutiver Beeinträchtigung sensorischer Filterprozesse zugrunde liegt. In der Epilepsie beispielsweise führt die generalisierte Erregung ganzer Hirnareale zu tonisch-klonischen Krämpfen der Muskulatur und oftmals zu gravierenden Bewusstseinsänderungen sowie kognitiven Einschränkungen (Wolf et al., 2016). Im Rahmen von Autismus-Spektrum-Störungen scheint es unter anderem durch neuronales Ungleichgewicht zu tiefgreifenden Störungen in der Entwicklung des Gehirns zu kommen, wodurch kognitive Funktionen und Verhaltensmuster beeinträchtigt werden (Rubenstein and Merzenich, 2003). Bei Patientinnen und Patienten mit einer Schizophrenie-Erkrankung werden Defizite des neuronalen Gleichgewichts und sensorischer Filterprozesse in Zusammenhang mit dem Auftreten von Wahrnehmungsstörungen und Halluzinationen gestellt (Harrison and Weinberger, 2005, Thoma et al., 2017).

Die Erforschung des oben beschriebenen natürlichen Schutzmechanismus durch PRG-1 trägt daher zum besseren Verständnis von Pathomechanismen und zur Diskussion über neue Therapieansätze in diesen Krankheitsbildern bei. So eröffnet das Wissen um die Funktionsweise von PRG-1 im Zusammenhang mit dem Signalweg bioaktiver Lipide an der glutamatergen Synapse allenfalls neue Möglichkeiten der pharmakologischen Intervention zur Aufrechterhaltung und Stärkung des neuronalen Gleichgewichts. Die Bearbeitung des vorliegenden Themas bildet somit eine Grundlage zur Entwicklung neuer Therapieoptionen für psychiatrische und neurologische Erkrankungen.

2 LITERATURDISKUSSION

2.1 VORAUFMERKSAMKEITLICHE FILTERPROZESSE

Im folgenden einführenden Teil der Literaturdiskussion sollen zunächst wichtige Eigenschaften und Funktionen früher Filterprozesse näher beleuchtet sowie die gängigen und in dieser Arbeit angewandten Mittel zur quantitativen Messung sensorischer Filterprozesse vorgestellt werden.

2.1.1 Konzept und Funktion sensorischer Filterprozesse

Der zielgerichteten Verarbeitung von Information, die als Flut an Reizen auf Sinnesorgane und das zentrale Nervensystem (ZNS) treffen, liegt eine Vielzahl an neuronalen Mechanismen der Selektion und Organisation zugrunde (Gomez-Ramirez et al., 2016). Diese können in zwei übergeordnete Funktionen oder Phasen der Informationsverarbeitung eingeteilt werden: Zunächst muss die Aufmerksamkeit auf die wesentlichen Aspekte aus einer Fülle an Umweltreizen gerichtet werden, um anschließend entschlüsselt und willkürlich bearbeitet zu werden (Javitt and Freedman, 2015, Hornix et al., 2019). Exemplarisch sei hier der physiologische Weg der Verarbeitung eines akustischen Reizes dargestellt: Die Information gelangt vom Innenohr zunächst zum Hirnstamm, wo eine grobe Trennung nach Frequenz und Lautstärke stattfindet, die unter anderem der Orientierung hin zur Geräuschquelle dient (Javitt and Freedman, 2015). Anschließend erreicht das Signal über das Corpus geniculatum mediale, einen spezifischen Kern des Thalamus, den primären auditorischen Kortex (ebd.). In beiden Stationen finden weitere Schritte der Verarbeitung, insbesondere zu Lokalisation, Tonhöhe und Intensität des Reizes statt (Hornix et al., 2019, Javitt and Freedman, 2015), bevor die Information zu sekundären auditorischen Regionen gelangt, in denen schließlich komplexe auditive Wahrnehmungen wie Sprache und Tonalität entstehen (Javitt and Freedman, 2015). Auf diesen Wahrnehmungen beruhende höhere kognitive Funktionen, welche das Verstehen und Interagieren mit der Umwelt ermöglichen, sind also unter anderem auf eine korrekte Informationsverarbeitung angewiesen (ebd.).

Die frühesten dieser Verarbeitungsprozesse spielen sich dabei auf vorbewusstlicher Ebene ab und gewährleisten, dass ein Teil der Umweltreize das Bewusstsein gar nicht erreicht und nur

relevante Stimuli eine Antwort des ZNS generieren (Dissanayake et al., 2013). Hier nimmt der Begriff des sensory gating eine zentrale Rolle ein: Er bezeichnet einen Prozess kontinuierlicher Modulation eintreffender sensorischer Information, der redundante und irrelevante Stimuli in ihrer Weiterleitung unterdrückt (Light and Braff, 2003, Dissanayake et al., 2013). Dies wird konzeptionell als protektiver Mechanismus aufgefasst, der ein ungefiltertes „Überfluten“ höherer kortikaler Strukturen mit Informationen verhindert, welche in dieser Fülle nicht bearbeitet werden könnten (McGhie and Chapman, 1961). Sensory gating wird dabei nicht als rigider Automatismus verstanden; vielmehr wird angenommen, dass es sich um einen flexiblen Prozess handelt, der durch bestimmte Faktoren beeinflusst werden kann und daher ein gewisses Maß an Plastizität aufweist (Light and Braff, 2003, Hornix et al., 2019). Zu diesen Einflussfaktoren zählen sowohl zeitlich stabile Eigenschaften eines Individuums (sog. Traits) also auch zeitlich inkonsistente Eigenschaften (sog. States), die jeweils durch genetische und umweltbedingte Faktoren determiniert werden (Light and Braff, 2003). Beispielsweise scheint das biologische Alter ein modulierender Faktor früher Filterprozesse zu sein: Kinder weisen ein weniger ausgeprägtes sensory gating auf als Erwachsene, was mit der Unreife bestimmter Hirnareale korreliert wird (Dissanayake et al., 2013). Auch bestimmte psychische Zustände wie Angst oder Stress vermögen Einfluss auf sensorische Filterprozesse zu nehmen (ebd.). Ganz besonders zeigen sich Veränderungen im sensory gating jedoch in einigen psychiatrischen Erkrankungen: Im Krankheitsbild der Schizophrenie beispielsweise werden Defizite sensorischer Filterprozesse in Zusammenhang mit Beeinträchtigungen von Kognition und Wahrnehmung gestellt, welchen wiederum eine elementare Bedeutung für die Entstehung der Krankheit und ihrer Symptome beigemessen wird (Patterson et al., 2008). Die zugrunde liegende Hypothese hierbei ist, dass ein Mangel in der Inhibition irrelevanter Stimuli zu einer Überlastung des Bewusstseins mit sensorischer Information und folglich zu einer erheblichen Beeinträchtigung kognitiver Funktionen führt (McGhie and Chapman, 1961).

Dies zeigt, wie wichtig intakte Informationsverarbeitungsprozesse für die Integrität des ZNS sind. Pathophysiologisch wird angenommen, dass ein stabiles Gleichgewicht zwischen erregenden und hemmenden Signalen, die sog. excitatory-to-inhibitory balance (E/I Balance), für normale Informationsverarbeitungsprozesse und damit eine gesunde Hirnfunktion von wesentlicher Bedeutung ist: Zum einen konnten mathematische Modelle zeigen, dass E/I Balance essenziell ist für eine gegenüber Störfaktoren robuste neuronale Selektivität (Rubin et al., 2017). Aber auch im Tiermodell konnte beobachtet werden, dass eine Verschiebung des Gleichgewichts hin zu erhöhter Erregung eine gestörte Informationsverarbeitung nach sich

zieht und hierüber auch höhere kognitive Funktionen wie Verhalten und Gedächtnis beeinträchtigt werden (Yizhar et al., 2011). Aus diesem Grund wird eine Störung der E/I Balance in Zusammenhang mit einigen neuropsychiatrischen Krankheitsbildern gestellt und ist in deren Erforschung von hohem Interesse (Kehrer et al., 2008, Eichler and Meier, 2008).

Möglichkeiten, sensorische Filterprozesse eines Individuums zu erfassen, bestehen nun einerseits im strukturierten Interview, beruhend auf Aussagen zur subjektiven Wahrnehmung der jeweiligen Person (Bunney et al., 1999), andererseits in der Messung psychophysiologischer Parameter im Labor (Light and Braff, 2003). Wissenschaftlich untersucht und quantifiziert werden Filterprozesse hierbei am häufigsten anhand akustischer Reize und ihrer im ZNS evozierten Antwort, obgleich frühe sensorische Filterprozesse für verschiedene Sinnesmodalitäten wie visuelle, somatosensorische und olfaktorische Reize beschrieben sind (Dissanayake et al., 2013). Diese Methode der Objektivierung sensorischer Filterprozesse basiert auf der Beobachtung, dass durch zwei rasch nacheinander präsentierte Stimuli eine Inhibition des zweiten, redundanten Stimulus im Sinne eines „Herausfilterns“ ausgelöst wird und somit die Antwort des ZNS auf den zweiten Stimulus geringer ausfällt. Das Maß der Inhibition wird hierbei als Maß für die Integrität sensorischer Filterprozesse herangezogen (Cromwell et al., 2008). Nachfolgend werden die beiden Methoden vorgestellt, die in dieser Arbeit zur Bemessung voraufmerksamkeitslicher Filterprozesse eingesetzt wurden.

2.1.2 Quantifizierung sensorischer Filterprozesse

Zwei etablierte Paradigmen zur Messung sensorischer Filterprozesse sind die P50-Suppression und Präpulsinhibition (PPI). Die P50-Suppression beruht dabei auf der Messung von akustisch evozierten Potenzialen im EEG, wohingegen in der Präpulsinhibition die motorische Reaktion auf einen akustischen Schreckreiz untersucht wird. In beiden Paradigmen wird die interessierende neuronale oder motorische Antwort auf einen Reiz durch einen vorangehenden Stimulus geschwächt. Dies spiegelt die unbewusste, voraufmerksamkeitsliche Inhibition redundanter Stimuli durch sensorischer Filterprozesse wider (Freedman et al., 1987, Hoffman and Ison, 1980). Die Quantifizierung der P50-Suppression und Präpulsinhibition beruht auf der Erfassung des Elektroenzephalogramms (EEG) sowie der Elektromyographie (EMG). Daher werden im Folgenden zunächst jeweils die elektrophysiologischen Grundlagen beschrieben, anhand derer dann genauer auf die beiden Paradigmen eingegangen wird.

2.1.2.1 P50-Suppression

Grundlage für die Messung der P50-Suppression ist das EEG (Light et al., 2010). Dieses repräsentiert die graphische Darstellung summierter Feldpotenziale als Funktion der Spannung über die Zeit (Olejniczak, 2006). Die zum Großteil aus synaptischer Aktivität entstehenden Potenziale eines dreidimensionalen Netzwerks aus Neuronen werden dabei über Elektroden an der Kopfhaut erfasst und in zweidimensionaler Ebene wiedergegeben, wobei zwischen Potentialen aus tieferen Schichten und solchen der Hirnoberfläche nicht unterschieden werden kann (ebd.) Das EEG verfügt daher zwar über eine hohe zeitliche, aber geringe räumliche Auflösung. Es lässt sehr präzise Aussagen über physiologische wie pathologische neuronale Aktivität zu, und zwar sowohl über Bewusstseinszustände (beispielsweise Wachzustand und Schlafphasen) als auch über Wahrnehmungs- und Verarbeitungsprozesse äußerer Reize, welche sich als sensorisch evozierte Potenziale und Ereignis-korrelierte Potenziale im EEG widerspiegeln (Beres, 2017, Olejniczak, 2006). Diese sind in den rohen EEG-Daten von anderen Frequenzen überlagert und müssen zunächst extrahiert werden. Eine gängige Methode hierzu ist, denselben Stimulus mehrfach zu präsentieren und anschließend einen Durchschnitt der entsprechenden EEG-Sequenzen zu bilden. Auf diese Weise kann die spontane EEG-Aktivität herausgerechnet werden, sodass eine Kurve resultiert, welche die Verarbeitungsprozesse auf den präsentierten Stimulus wiedergibt (Beres, 2017, Teplan, 2002). Bezogen auf akustische Reize werden diese Komponenten der Signalverarbeitung als akustisch evozierte Potenziale (AEP) bezeichnet und nach ihrem zeitlichen Auftreten in frühe, mittlere und späte Potenziale eingeteilt. Die frühen AEP (Gipfel I-VI, Abb. 1) treten mit einer Latenz von bis zu 10 ms auf und repräsentieren die Reizweiterleitung im Hirnstamm; sie sind durch kortikale Prozesse wenig beeinflussbar (Joos et al., 2014). Akustisch evozierte Potenziale mittlerer Latenz (P_0 , N_a , P_a , N_b , P_b), die etwa 10-50 ms nach dem Stimulus auftreten (ebd.), entstehen in subkortikalen Stationen der Hörbahn und stellen eine Art Schwelle zur kortikalen Kontrolle von Informationsverarbeitungsprozessen dar: Sie unterliegen bereits vorbewusstlichen Verarbeitungsmechanismen, sind aber noch wenig abhängig von höheren, aufmerksamkeitsbezogenen Funktionen (Light and Braff, 2003). Erst die späten AEP mit einer Latenz von bis zu 300 ms (N_1 , P_2 , N_2 , P_3) werden durch höhere, kortikale Verarbeitungsprozesse gesteuert und sind beispielsweise durch willkürliche Aufmerksamkeit beeinflussbar (Joos et al., 2014, Light and Braff, 2003).

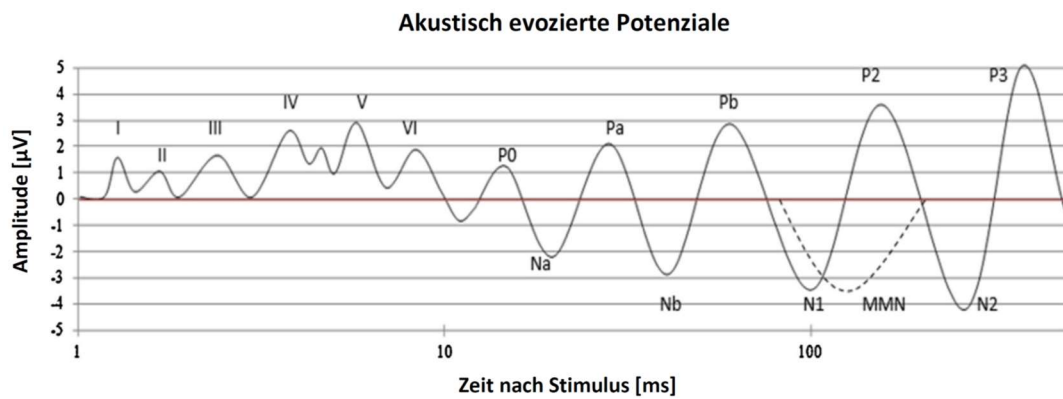


Abbildung 1: Akustisch evozierte Potenziale früher, mittlerer und später Latenz (modifiziert nach Joos et al., 2014).

Für die Untersuchungen früher Filterprozesse ist der P50-Gipfel (P_b bzw. P₁) besonders interessant. Er tritt mit einer Latenz von etwa 50 ms nach dem Stimulus auf und liegt somit an der Grenze zwischen AEP mittlerer und später Latenz. Daher wird er häufig den AEP mittlerer Latenz zugerechnet (Adler et al., 1985, Grunwald et al., 2003), teilweise aber auch zur frühesten Komponente der späten AEP (Joos et al., 2014). Unabhängig von der Zuordnung ist zu diesem frühen Zeitpunkt der Informationsverarbeitung der Einfluss bewusster Aufmerksamkeitsprozesse sehr gering, sodass sich die P50-Welle zur Erforschung voraufmerksamkeitlicher Filtermechanismen besonders eignet (Grunwald et al., 2003).

Das Paradigma der P50-Suppression beruht auf der Messung jener P50-Amplituden, die auf die Präsentation zweier identischer, in kurzem Abstand aufeinanderfolgender Stimuli (sog. Clicks) entstehen. Hierbei fällt aufgrund von selektiver Hemmung der Weiterleitung redundanter Stimuli die P50-Antwort auf den zweiten akustischen Reiz in der Regel niedriger aus als auf den ersten (Adler et al., 1985, Freedman et al., 1987). Die P50-Suppression kann demnach definiert werden als das Verhältnis der P50-Amplituden S₂/S₁ in Prozent oder als Amplitudendifferenz S₁-S₂ in absoluten Werten (Light et al., 2010):

$$P50 [\%] = \frac{S_2}{S_1} \times 100 \% \quad \text{bzw.} \quad P50 [\mu V] = S_1 - S_2.$$

Auf makroanatomischer Ebene werden als Hauptakteure in der Modulation früher sensorischer Filterprozesse neben dem Hippokampus auch eine temporo-parietale Region nahe dem auditorischen Kortex (Brodmann-Areal 2 und 22), der dorsale anteriore cinguläre Kortex (dACC) sowie Teile des präfrontalen Kortex (Brodmann-Areal 6 und 24) diskutiert (s. Abb. 2) (Grunwald et al., 2003).

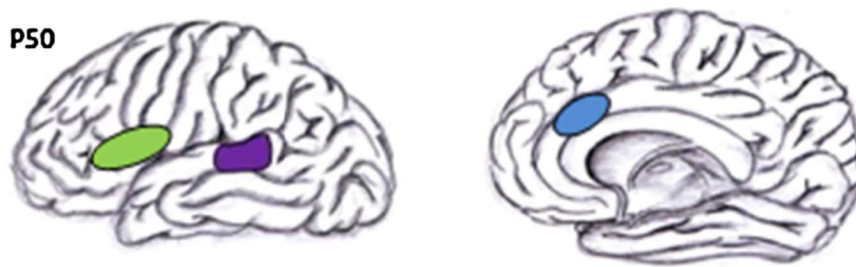


Abbildung 2: An P50-Suppression beteiligte Hirnstrukturen. Grün: Teile des präfrontalen Kortex (Brodmann 2, 22). Violett: temporo-parietaler Kortex (Brodmann 6 und 24). Blau: dorsaler anteriorer cingulärer Kortex (dACC) (Joos et al., 2014).

Als neurophysiologisches Modell des Paradigmas wird angenommen, dass der auf den Kortex treffende akustische Reiz sowohl Pyramidenzellen als auch inhibitorische Astrozyten aktiviert. Trifft derselbe Stimulus ein zweites Mal auf die Pyramidenzelle, so fällt ihre Antwort durch den hemmenden Einfluss der Astroglia geringer aus als auf den ersten Stimulus (sog. Feedforward-Hemmung). Diese Antwort ist in Form elektrischer Aktivität im EEG zu messen (Freedman et al., 1987). Weitergehende Studien vermuteten zudem eine Einflussnahme des Hippokampus auf sensorische Filterprozesse (Waldo et al., 1994) und identifizierten hippocampale CA3- und CA4-Interneurone als jene inhibitorischen Astrogliazellen, welche über GABA-Ausschüttung und Aktivierung von GABA_B-Rezeptoren das Membranpotenzial der nachgeschalteten Pyramidenzelle deprimieren (Turetsky et al., 2007, Moxon et al., 2003).

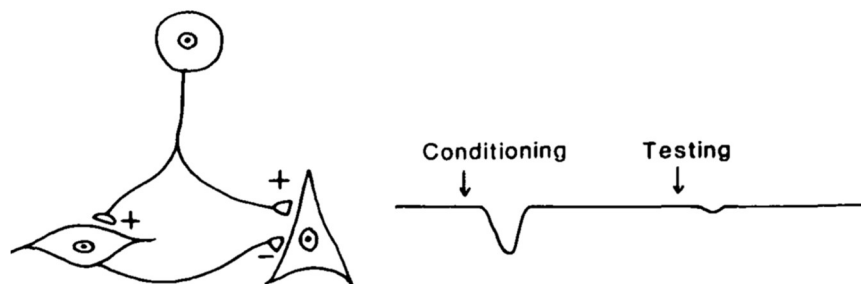


Abbildung 3: Neurophysiologisches Modell des P50-Paradigmas und Messung des P50-Potenzials: Ein Reiz (weitergeleitet durch subkortikale Neurone, hier mit rundem Zellkörper dargestellt) aktiviert sowohl kortikale Pyramidenzellen (rechtes Neuron) als auch Astroglia (linkes Neuron), welche wiederum inhibitorischen Einfluss auf Pyramidenzellen ausüben. Daher fällt die Antwort der Pyramidenzelle im EEG auf einen zweiten identischen Reiz (Testing) geringer aus als auf den ersten (Conditioning) (Freedman et al., 1987).

2.1.2.2 Präpulsinhibition der Schreckreaktion

Das Paradigma der Präpulsinhibition basiert auf der Messung der motorischen Reaktion auf einen akustischen Schreckreiz mittels Elektromyogramms (Turetsky et al., 2007). Daher sollen zunächst die theoretischen Grundlagen des EMG sowie anschließend der Schreckreaktion erläutert werden, auf denen aufbauend dann das Paradigma der PPI beschrieben wird.

Die Erfassung des EMG beruht auf ähnlichen elektrophysiologischen Vorgängen wie die des EEG. Im Unterschied hierzu wird das Signal im EMG jedoch nicht durch die Summation postsynaptischer Potenziale, sondern im Wesentlichen durch die Summation von Aktionspotenzialen der Muskelzellen generiert (Chowdhury et al., 2013). Wie an der Nervenzelle auch entstehen hierbei Ionenströme, die eine Depolarisation des Ruhepotenzials von $-90 \mu\text{V}$ auf etwa $+30 \mu\text{V}$ bewirken (Kamen and Caldwell, 1996). Diese kurzfristige Ladungsänderung breitet sich entlang des Sarkolemmes aus und führt zwischen bereits depolarisierten und noch nicht depolarisierten Muskelfasern zu einer Potenzialdifferenz, welche sich an der Haut durch Oberflächenelektroden ableiten lässt (ebd.). Hierbei ist der Begriff der motorischen Einheit von zentraler Bedeutung: Er bezeichnet die Gesamtheit der Muskelfasern, die von ein und demselben Motoneuron innerviert werden (Schmidt et al., 2019, S.140-141). Die Aktivierung einer motorischen Einheit folgt daher dem Alles-oder-Nichts-Prinzip: Entweder alle Muskelfasern der Einheit sind kontrahiert oder entspannt. Folglich wird der Grad der Muskelkontraktion zum einen über die Rekrutierung der Anzahl motorischer Einheiten, zum anderen über die Erregungsrate moduliert. Dies spiegelt sich in Amplitude und Frequenz des EMG-Signals wider (ebd.).

Das EMG dient im Paradigma der Präpulsinhibition der Messung der motorischen Antwort im Rahmen der Schreckreaktion. Unter diesem Begriff versteht man eine komplexe Antwort des Organismus auf einen plötzlich auftretenden starken visuellen, taktilen oder akustischen Reiz. Das typische Muster der Schreckreaktion besteht aus einem schnellen Lidschluss, der Anspannung der Skelettmuskulatur, einer Erhöhung der Herzfrequenz sowie der Unterbrechung der gerade durchgeführten Tätigkeit. Diese Reaktion findet sich artenübergreifend bei Menschen wie einer Vielzahl von Tierarten (Landis and Hunt, 1939). Die am meisten untersuchte und in der Forschung angewendete Form ist dabei die akustische Schreckreaktion (engl. acoustic startle reflex). Dies hat verschiedene Gründe, von denen drei an dieser Stelle explizit genannt seien:

Erstens, der Reflex ist artenübergreifend und erlaubt daher translationale Forschungsansätze sowohl am Tiermodell als auch am Menschen. Während beim Tier oftmals die Reaktion am

ganzen Körper gemessen wird, beschränkt sich die Messung der Schreckreaktion beim Menschen auf die Komponente des Lidschlusses über Elektromyographie (Braff and Geyer, 1990). Zweitens kann beruhend auf der hohen Schnelligkeit der Reaktion (8 Millisekunden bei Ratten) von einer sehr einfachen neuronalen Verschaltung ausgegangen werden (Davis et al., 1982). Tatsächlich bestehen auf dem Weg vom akustischen Reiz zur Schreckreaktion nur fünf Stationen, nämlich der Hörnerv, der Nucleus cochlearis ventralis und Nucleus dorsalis des Lemniscus lateralis als Teile der Hörbahn sowie der Nucleus reticularis pontinus caudalis, spinale Interneurone und Alpha-Motoneurone als Effektoren der Reaktion (ebd.). Durch diesen kurzen Signalweg ist die Schreckreaktion stabil gegenüber kortikalen Einflüssen wie willkürliche Aufmerksamkeit oder Müdigkeit. Dieser Aspekt ist besonders in klinischen Forschungsarbeiten mit psychisch beeinträchtigten Probandinnen und Probanden relevant (Braff and Geyer, 1990).

Drittens ist trotz der anmutenden Einfachheit des Reflexes eine Modulation der Amplitude der Schreckreaktion durch verschiedene Variablen möglich. Hierbei ist sowohl eine Verstärkung beispielsweise durch Sensibilisierung oder Angsterzeugung möglich als auch eine Abschwächung der Schreckreaktion. Letztere kann entweder durch Gewöhnungseffekte (Habituation) oder durch Präpulsinhibition erzielt werden (Davis, 1984b, Hoffman and Ison, 1980, Koch, 1999).

Präpulsinhibition bezeichnet nun die Attenuation der Schreckreaktion durch einen vorherigen schwächeren Reiz. Dieser soll für sich allein genommen keine Schreckreaktion auslösen und dem eigentlichen Schreckreiz in kurzem zeitlichem Abstand vorausgehen (Graham et al., 1975, Swerdlow et al., 1992). Da die Schreckreaktion einem sehr kurzen Signalweg folgt und das Intervall zwischen Stimulus und Prästimulus zu klein ist, um willkürlich beeinflusst zu werden, wird angenommen, dass ihre Modulation im Rahmen der PPI auf der Ebene früher, d.h. vor- aufmerksamkeitlicher Verarbeitungsmechanismen stattfindet (Hoffman and Ison, 1980).

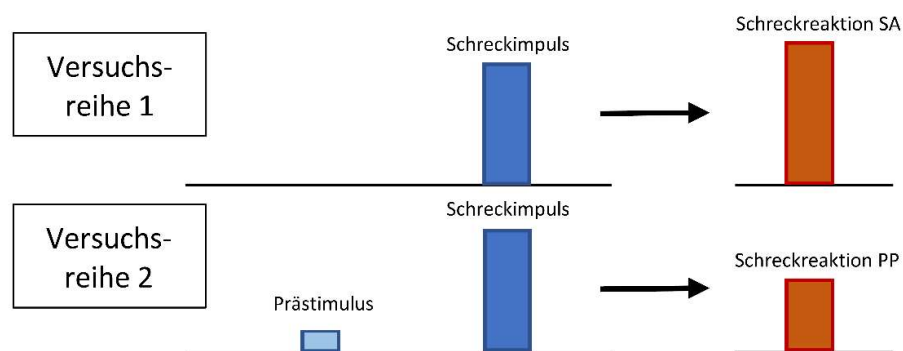


Abbildung 4: Präpulsinhibition: Darstellung der EMG-Antwort auf die Präsentation des alleinigen Schreckimpulses (SA, Versuchsreihe 1) sowie des Schreckimpulses mit Prästimulus (PP, Versuchsreihe 2) (modifiziert nach Hoffman and Ison, 1980).

Die Messung der Präpulsinhibition eignet sich also dazu, frühe Filtermechanismen und ihre Beeinflussung durch externe (bspw. Medikation) wie interne (bspw. eine psychische Erkrankung) Variablen zu untersuchen sowie Rückschlüsse auf Pathomechanismen psychiatrischer Erkrankungen zu ziehen, welche durch verminderte PPI und defiziente Filterprozesse gekennzeichnet sind (Braff et al., 2001).

Mathematisch wird der Grad der Inhibition der Schreckreaktion durch einen Prästimulus als das Verhältnis der Amplitudenreduktion (SA-PP) zur Amplitude der Reaktion auf den alleinigen Schreckimpuls (SA) ausgedrückt (Swerdlow et al., 1992, Geyer and Swerdlow, 2001). Wird das Experiment am Menschen durchgeführt, dient als Maß der Schreckreaktion der durch den Lid-schluss hervorgerufene Ausschlag im EMG des Musculus orbicularis oculi (Braff and Geyer, 1990).

$$PPI = \frac{(SA - PP)}{SA} \times 100 \%$$

Die am primären Signalweg der Präpulsinhibition beteiligten neuronalen Strukturen sind hauptsächlich im Mesencephalon zu verorten (Fendt et al., 2001). Hierbei führt die Verarbeitung des Prästimulus über verschiedene Wege sowohl zu einer Hemmung unmittelbar nachfolgender sensorischer Reize wie dem Schreckstimulus als auch zur Bahnung höherer Verarbeitungsschritte der eigenen Reizweiterleitung (Fendt et al., 2001, Steriade et al., 1990). Daraus schlussfolgernd wird die Funktion der Präpulsinhibition als Schutz von bereits initiierten Verarbeitungsprozessen vor Unterbrechung durch einen anderen, zeitlich sehr dicht folgenden Reiz verstanden (Fendt et al., 2001, Graham, 1975). Diese protektive Funktion ist umso wichtiger, als voraufmerksamkeitsliche Verarbeitungsmechanismen eines verhältnismäßig schwachen Reizes besonders anfällig für Störungen sind, zumal wenn diese eine ausgeprägte Reaktion nach sich ziehen, wie es bei der Schreckreaktion der Fall ist. Die korrekte Informationsverarbeitung und Wahrnehmung von Reizen scheint also für das ZNS von evolutiver Wichtigkeit zu sein und überlebenswichtigen Reflexen wie der Schreckreaktion zum Teil vorangestellt zu werden (Fendt et al., 2001).

Sowohl Präpulsinhibition als auch P50-Suppression spiegeln frühe Verarbeitungsprozesse wider, die redundante Information in ihrer Weiterleitung schwächen. Die dabei involvierten Signalwege sind jedoch unterschiedlich und nur teilweise überlappend. Aus diesem Grund werden P50-Suppression und PPI als zwei verschiedene, zueinander komplementäre Methoden zur Messung früher Filterprozesse angesehen (Light and Braff, 2003).

2.2 BEDEUTUNG VON PRG-1 IM ZENTRALEN NERVENSYSTEM DES MENSCHEN

In diesem zweiten Teil der Literatordiskussion werden nun PRG-1 und seine Funktion in vor-aufmerksamkeitlichen Filterprozessen eingeführt. Zunächst werden Aufbau und molekularbiologische Struktur des Proteins beschrieben und im Weiteren seine verschiedenen Funktionen in Bezug auf synaptische Plastizität und synaptische Signalübertragung aufgezeigt. Insbesondere letztere Funktion dient dem Schutz vor Übererregung sowie im Weiteren der korrekten Informationsverarbeitung und beeinflusst komplexe kognitive Funktionen wie Wahrnehmung, Motorik und Verhalten. Anschließend werden die Folgen des Einzelnukleotid-Polymorphismus R345T für die Funktion von PRG-1 und der mit dem Molekül verknüpften neuronalen Prozesse und kognitiven Funktionen beleuchtet und in Bezug zu neurologischen und psychiatrischen Krankheitsbildern gesetzt.

2.2.1 Struktur und Lokalisation von PRG-1

Die Gruppe der plasticity-related genes wurde 2003 im Rahmen von Untersuchungen zur Plastizität des Gehirns entdeckt. Bräuer et al. fanden die mRNA der PRG-Proteine in verstärkter Form nach Verletzung von Neuronen des Gyrus dentatus exprimiert und schlossen daraus, dass diese spezifischen Membranproteine eine Funktion bei der Entwicklung und Regenerierung hippokampaler Strukturen einnehmen (Brauer et al., 2003, Brauer and Nitsch, 2008). Insgesamt wurden 5 Varianten gefunden, PRG-1 bis -5, die als Vertebraten-spezifische Proteinklasse identifiziert wurden und hauptsächlich im Gehirn, jedoch mit unterschiedlichen Funktionen und zu verschiedenen Zeiten in dessen Entwicklung exprimiert werden. Aufgrund ihrer strukturellen Ähnlichkeit zur Familie der Lysophosphatid-Phosphatasen (LPP) werden die plasticity-related genes auch als lipid-phosphatase-related proteins (LRP) bezeichnet und als Subklasse der LPP eingeteilt; beide Proteingruppen werden der Superfamilie der Lipidphosphatase-Phosphotransferasen (LPT) zugeordnet (Brauer and Nitsch, 2008, Sigal et al., 2005).

PRG-1 (oder LRP-3) ist aus 763 Aminosäuren aufgebaut und mit 80 kDa ein verhältnismäßig kleines Protein (Tokumitsu et al., 2010, Brauer et al., 2003). Es bildet sechs hydrophobe, Membran-durchspannende Domänen aus und besitzt N-terminal auf extrazellulärer Seite eine hochkonservierte Phosphatasedomäne, die strukturell derjenigen der LPP-Familie gleicht. Der

circa 400 Aminosäuren lange intrazelluläre Teil des Proteins zeigt eine zur LPP-Familie unterschiedliche Primärstruktur und wird in seiner Funktion von Bräuer et al. als Struktur zur intrazellulären Signaltransduktion diskutiert (Brauer and Nitsch, 2008).

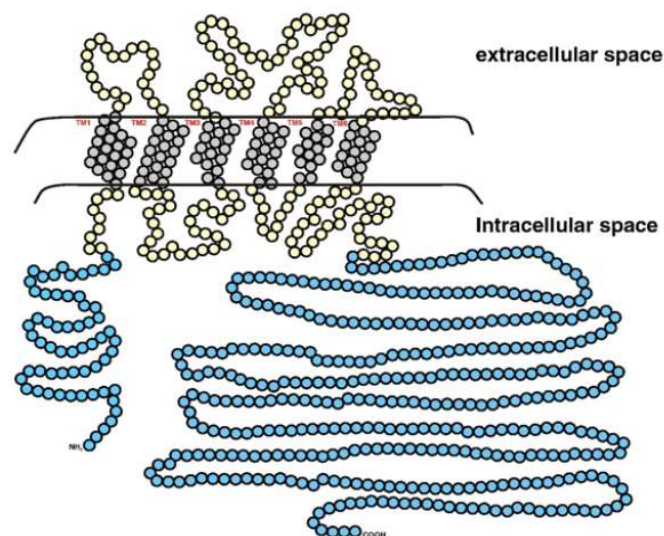


Abbildung 5: Molekularer Aufbau von PRG-1 und Ausrichtung an der postsynaptischen Membran (Brauer and Nitsch, 2008).

Die höchste Expression von PRG-1 findet sich im ZNS, genauer in Kortex, Zerebellum, Hippokampus und Amygdala, und zwar in besonderem Maß während der Entwicklung (perinatal) und Regeneration (posttraumatisch) (Brauer et al., 2003, Tokumitsu et al., 2010); geringe Konzentrationen finden sich jedoch auch in Zunge, Testes, Lunge, Auge und Plazenta (Sigal et al., 2005). Bei der genaueren Lokalisierung der Expression von PRG-1 im menschlichen Gehirn zeigte sich ein hoher Anteil in der postsynaptischen Dichte glutamaterger Neurone in Schicht IV des somatosensorischen Kortex, einer entscheidenden Schaltstelle zwischen der auf den Kortex eintreffenden Information und ihrer Weiterleitung zu anderen kortikalen Zentren (Vogt et al., 2016).

Zwei wesentliche Funktionen können PRG-1 zugesprochen werden: Der oben erwähnte Einfluss auf Entwicklung und regenerationsprozesse von Nervenzellen sowie der Eingriff in die synaptische Signalübertragung (Brauer and Nitsch, 2008). Im Folgenden werden beide Funktionen erläutert, wobei der Schwerpunkt für diese Arbeit auf der Beeinflussung der synaptischen Signalübertragung durch PRG-1 liegt.

2.2.2 Funktion von PRG-1 im ZNS

2.2.2.1 *Synaptische Plastizität*

Die Neuausbildung von Axonen und Dendriten ist in der Entwicklung und Differenzierung des Gehirns in der Perinatalphase, aber auch in der Regeneration von Nervengewebe nach Verletzung von enormer Bedeutung. Dabei wird die Neurogenese stark durch das extrazelluläre Milieu kontrolliert, welches durch hohe Konzentrationen an Phospholipiden wie Phosphatidsäure, Lysophosphatidsäure und Sphingosin-1-Phosphat das Auswachsen von Nervenzellen hemmt (Brauer et al., 2003). Besonderes Augenmerk gilt hierbei der Lysophosphatidsäure, da sie als bioaktives Lipid über G-Protein-gekoppelte Rezeptoren intrazelluläre Signalkaskaden auslöst (sog. bioactive lipid signalling) und die Rückbildung von Axonen und Wachstumskegeln induziert. Lysophosphatidsäure fungiert daher als Inhibitor der Neurogenese bzw. verhindert unkontrolliertes Wachstum von Neuriten (Moolenaar, 1995).

Kontrolliert wird das Molekül über seine Synthese aus Lysophosphatidylcholin durch das im Extrazellulärraum vorkommende Enzym Autotaxin (Umezū-Goto et al., 2002) sowie über seinen Abbau durch die Gruppe der bereits erwähnten Lysophosphatid-Phosphatasen (LPP), welche LPA in Monoacylglycerol (MAG) und anorganisches Phosphat spalten (Brauer and Nitsch, 2008). Obwohl diese Ektophosphatase-Domäne strukturell im zur LPP-Gruppe verwandten PRG-1 erhalten ist, wird eine enzymatische Aktivität durch PRG-1 in Frage gestellt. Brauer et al. konnten zwar in verstärkt PRG-1 exprimierenden Zellen das LPA-Abbauprodukt MAG in erhöhter Menge nachweisen und nahmen daher zunächst eine Attenuation der LPA-Konzentrationen mittels hydrolytischer Spaltung durch PRG-1 an (Brauer et al., 2003). Die Ergebnisse von Trimbuch et al. weisen jedoch auf eine genodosisabhängige Minderung von LPA im synaptischen Spalt hin und sprechen damit gegen eine enzymatische Aktivität. Es wird daher angenommen, dass PRG-1 über eine Art Transporterfunktion die Internalisierung von LPA aus dem synaptischen Spalt in postsynaptische intrazelluläre Kompartimente bewirkt (Trimbuch et al., 2009).

PRG-1 ist also neben LPP in der Lage, die extrazelluläre Konzentration von LPA zu kontrollieren, verhindert auf diese Weise die LPA-induzierte Retraktion von Neuriten und fördert die Neurogenese. Dies erklärt die erhöhte Expressierung von PRG-1 im Gehirn in der Perinatalphase wie auch posttraumatisch (Brauer et al., 2003).

Neben der durch die extrazellulären Domänen vermittelten Aufnahme von LPA nimmt PRG-1 aber auch über einen intrazellulären Weg Einfluss auf die synaptische Plastizität: Das von

Bräuer et al. als Struktur eines intrazellulären Signalwegs diskutierte C-terminale Ende wurde von Tokumitsu et al. als Calcium-abhängige Calmodulin-bindende Region identifiziert (Tokumitsu et al., 2010). Diese bildet mit der Calmodulin-abhängigen Proteinphosphatase 2A (PP2A) einen Komplex und aktiviert über Zwischenschritte das β 1-Intergrin, welches die Ausbildung synaptischer Spines stimuliert. Durch diese wird die Anzahl synaptischer Verknüpfungen bestimmt, welche direkt mit Langzeitpotenzierung und Gedächtnisfunktion korreliert (Liu et al., 2016).

PRG-1 nimmt also über einen extrazellulären wie auch intrazellulären Weg Einfluss auf die synaptische Plastizität, indem es die Ausbildung und Vernetzung von Nervenzellfortsätzen fördert.

2.2.2.2 *Synaptische Signalübertragung*

Der Einfluss von PRG-1 auf die Signalübertragung an der glutamatergen Synapse ist wiederum auf seine Interaktion mit LPA zurückzuführen. Lysophosphatidsäure aktiviert über seinen prä-synaptischen G_q -gekoppelten LPA_2 -Rezeptor die intrazellulär gelegene Phospholipase C, welche das Plasmamembran-Phospholipid Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat (PIP_2) in Diacylglycerin (DAG) und Inositol-1,4,5-triphosphat (IP_3) spaltet. IP_3 wiederum bindet an Calcium-Kanäle des endoplasmatischen Retikulums und führt zu einer verstärkten Ca^{2+} -Freisetzung in die Axonterminale. Hierdurch bilden sogenannte SNARE-Proteine einen Komplex, der die Fusion von Vesikel und Zellmembran und somit die Ausschüttung von Transmittern, in diesem Fall von Glutamat, bewirkt (Brauer and Nitsch, 2008, Rassow, 2008, S.357, 551-553). Durch den obig beschriebenen Mechanismus der Aufnahme von LPA aus dem synaptischen Spalt in postsynaptische Kompartimente vermag PRG-1 die Ausschüttung des exzitatorischen Botenstoffes Glutamat und somit die Erregung der nachgeschalteten Nervenzelle zu verhindern (Trimbuch et al., 2009).

Die Funktion von PRG-1 an der Synapse konnte sowohl *in vitro* als auch *in vivo* nachgewiesen werden: PRG-1-defiziente Pyramidenzellen aus der CA1-Region des Hippokampus zeigten auf Stimulation hin höhere Amplituden wie auch höhere Frequenzen des exzitatorischen postsynaptischen Potenzials. *In vivo* fielen die Ergebnisse ähnlich aus: Knock-out-Mäuse, deren PRG-1 auf beiden Allelen deletiert war, zeigten *post partem* zunächst eine verminderte neuronale Spontanaktivität (Unichenko et al., 2016), wiesen ab dem 20. postnatalen Tag jedoch eine deutlich erhöhte Exzitabilität bis hin zu Krampfanfällen auf. Exzitatorische Potenziale wurden

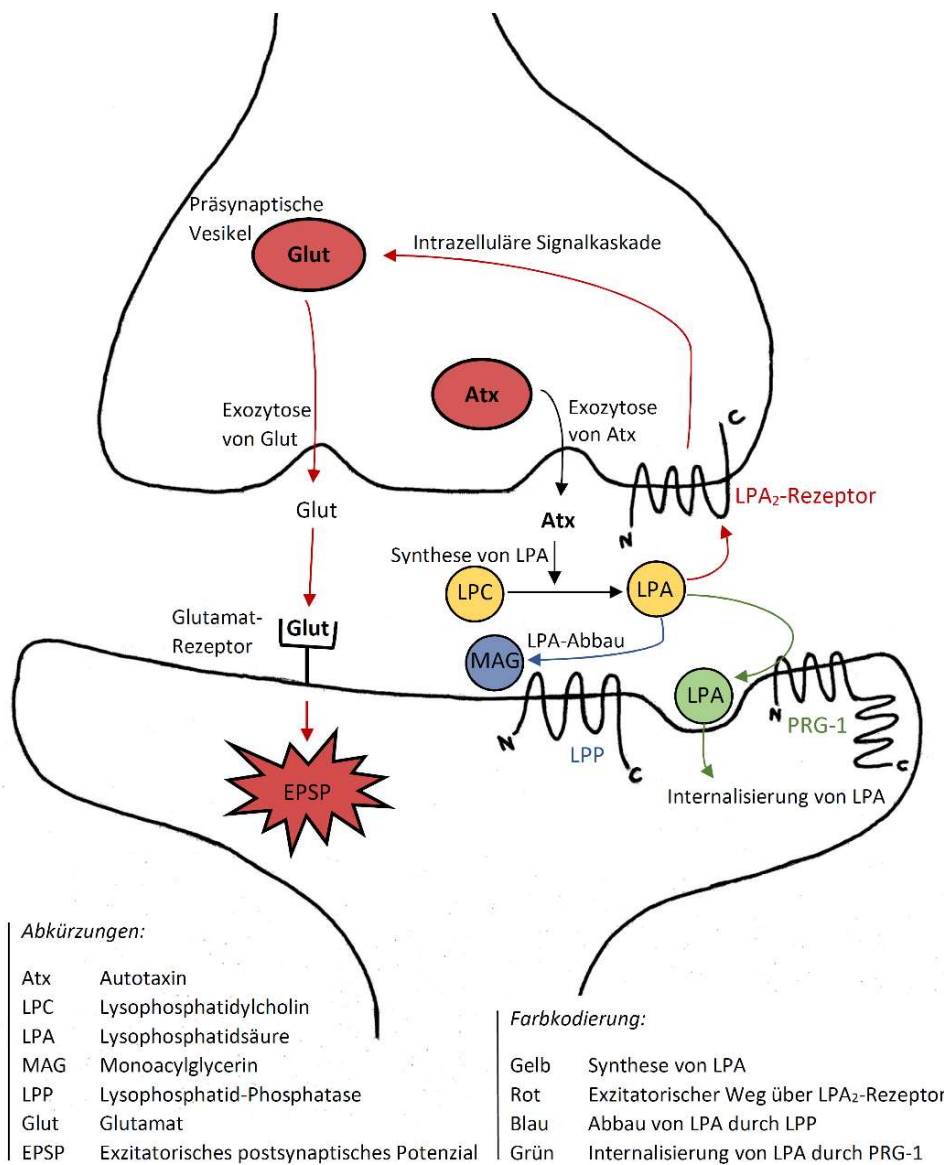


Abbildung 6: Darstellung des LPA-Metabolismus an der Synapse (eigene Abbildung nach Brauer and Nitsch, 2008).

in hippokampalen Pyramidenzellen mit erhöhter Frequenz gemessen, wohingegen inhibitorische Ereignisse unverändert blieben. Alle Knock-out-Mäuse entwickelten eine pathologische Synchronisation neuronaler Netzwerke mit präiktalem Erregungsmuster. Bei 50 % der Versuchstiere resultierte dies in tonisch-klonischen Krampfanfällen, für die aufgrund einseitig gemessener präiktaler Erregung eine fokale Genese mit sekundärer Generalisierung angenommen wurde. Das Krampfleiden führte in allen Fällen zum Tod im Status epilepticus im Alter von 3-4 Wochen (Trimbuch et al., 2009).

Durch Untersuchung der Sensibilität und Motorik der PRG-1-Knock-out-Mäuse wurde zudem erkenntlich, dass aufgrund der erhöhten kortikalen Erregbarkeit auch die korrekte Informationsverarbeitung gestört ist. So konnte durch Sensibilitätstestung der Schnurrhaare gezeigt

werden, dass die somatosensorische Diskrimination deutlich beeinträchtigt ist (Unichenko et al., 2016). Analysen des motorischen Verhaltens ergaben eine erhöhte Aktivität der Mäuse sowie stereotypes Verhalten wie repetitive Sprünge oder Rennen im Kreis, vergleichbar mit einem Verhalten, das im Mausmodell für Autismus-Spektrum-Störungen beobachtet wird (Schneider et al., 2018b).

Es zeigt sich also, dass PRG-1 eine elementare Rolle in der Aufrechterhaltung des Gleichgewichts zwischen Exzitation und Inhibition einnimmt, indem es regulierend in die Signalübertragung an der glutamatergen Synapse eingreift und das Nervensystem auf diese Weise vor Übererregung schützt. Die Tatsache, dass sich eine PRG-1-Defizienz in den verschiedenen Prozessen der Informationsverarbeitung, somatosensorischen Wahrnehmung und Motorik niederschlägt, lässt vermuten, dass PRG-1 auf die E/I Balance weitreichender kortikaler Areale Einfluss nimmt.

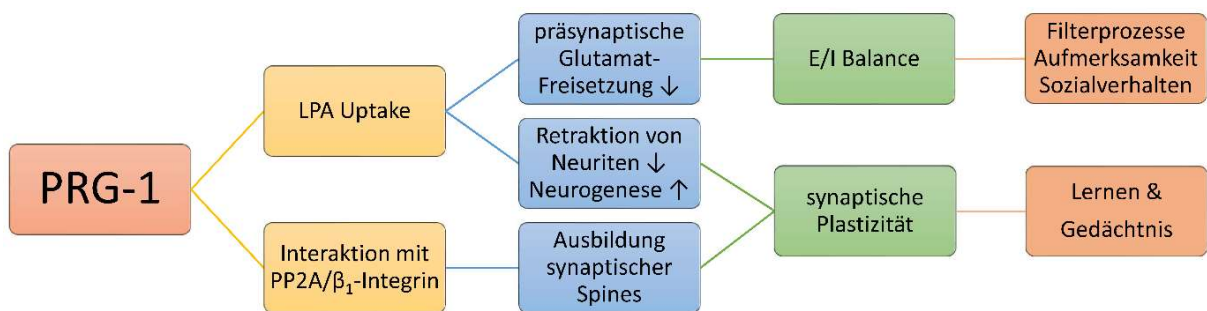


Abbildung 7: Übersicht der Funktionen von PRG-1 (eigene Abbildung).

2.2.3 Auswirkungen des Einzelnukleotid-Polymorphismus R345T

Die durch das NHLBI (National Heart, Lung and Blood Institute, Bethesda, Maryland, USA) Exome Sequencing Project entdeckte Punktmutation R345T in PRG-1 ist in der europäischen und amerikanischen Bevölkerung mit einer Häufigkeit von etwa 0,6 % repräsentiert (Vogt et al., 2016, NHLBI, 2010). Sie betrifft die Aminosäure Arginin an Position 345, welche durch Threonin ersetzt wird (Vogt et al., 2016). Zwar wird PRG-1^{R345T} korrekt an der postsynaptischen Dichte exprimiert, die geringfügige Veränderung in der Primärstruktur des Proteins hat aber zur Folge, dass PRG-1 nicht mehr mit LPA interagieren und dessen Aufnahme nach intrazellulär nicht mehr fördern kann (ebd). Dieser Funktionsverlust ist wohl auf eine gestörte posttransla-

tionale Modifikation, die O-Glykosylierung von Serin an Position 347, in direkter Nähe zur Mutation zurückzuführen (ebd.). Da die Mutation beim Menschen heterozygot angelegt ist, wurde zudem der monoallelische Funktionsverlust im Hinblick auf die LPA-Internalisierung untersucht. Hierbei konnten Vogt et al. zeigen, dass selbst bei einem intakten PRG-1-Allel in PRG-1^{+/-}-Mäusen der LPA-Uptake aus dem synaptischen Spalt signifikant verringert ist (ebd.). In weiteren Untersuchungen konnten daher PRG-1^{+/-}-Mäuse mit jeweils einem intakten und einem deletierten Allel für PRG-1 als tierisches Korrelat für die im Menschen heterozygot vorkommende R345T-Mutation angenommen werden (ebd.).

Im Hinblick auf die Auswirkungen einer PRG-1-Defizienz wurde im Mausmodell zunächst die spontane neuronale Aktivität untersucht, welche eine verlängerte Dauer sogenannter Multiunit-Aktivität ergab. Dieser Befund lässt bereits auf eine Verschiebung der E/I Balance hin zu erhöhter Exzitation schließen (Vogt et al., 2016). In den Versuchen zu voraufmerksamkeitslichen Verarbeitungsprozessen mittels Double-Pulse-Whisker-Stimulation und PPI bestätigte sich diese Annahme (ebd.). Der Double-Pulse-Whisker-Test beruht auf der Stimulation der im kontralateralen somatosensorischen Kortex in sog. Barrels (Säulen) somatotop abgebildeten Schnurrhaare (Vibrissae) der Maus (Welker, 1971, Welker, 1976). Die Ableitung der im somatosensorischen Kortex erzeugten Potenziale ist deshalb von besonderem Interesse, weil hier in der vierten zytoarchitektonischen Schicht große Mengen sensorischer Information aus dem Thalamus über thalamokortikale Bahnen die Pyramidenzellen erreichen und der frühen Informationsverarbeitung unterliegen, bevor sie an nachgeschaltete Kortexareale weitergeleitet werden (Lu and Lin, 1993, Zhang and Sun, 2011). Analog zur P50-Messung des akustisch evozierten Potenzials beim Menschen dient der Double-Pulse-Whisker-Test bei der Maus daher zur Prüfung sensorischer Filterprozesse (sensory gating) (Braff and Geyer, 1990). Bei repetitiver Stimulation eines Schnurrhaars fällt hier normalerweise die Reaktion auf die zweite Stimulation als Folge von Hemmmechanismen redundanter Information geringer aus. Vogt et al. konnten bei PRG-1^{+/-}-Mäusen allerdings eine signifikant höhere Amplitude auf den zweiten Stimulus im Vergleich zur Wildtyp-Maus messen. Die Berechnung von Amplitudendifferenz und -verhältnis ergab signifikante Unterschiede im Sinne eines beeinträchtigten sensory gateings der PRG-1^{+/-}-Mäuse (Vogt et al., 2016). Vergleichbare Ergebnisse erzielte die Messung der Präpulsinhibition, eine im Menschen wie Nagetier analog ablaufende Untersuchung sensorimotorischer Filterprozesse (sensory motor gating) (vgl. Kap. 2.1.2.2) (Davis, 1984a, Vogt et al., 2016). Diese Daten sprechen für eine deutliche Einschränkung der frühen Informations-

verarbeitung bei der heterozygoten PRG-1^{+/-}-Maus aufgrund einer beeinträchtigten Hemmung exzitatorischer Signale. Interessanterweise konnten die beschriebenen Defizite durch intrakortikale bzw. intraperitoneale Applikation der Autotaxin-Inhibitoren HA 130 und PF8380, d.h. durch Hemmung der Synthese von LPA, aufgehoben werden (Vogt et al., 2016). Neben neuronaler Exzitabilität und selektiven Filterprozessen untersuchten Vogt et al. zuletzt auch das Verhalten der Mäuse mit verminderter PRG-1-Expression. Es zeigte sich eine deutliche Reduktion des sozialen Interaktionsindex sowie der Stress-Toleranz: PRG-1^{+/-}-Mäuse wiesen im 3-Kammer-Paradigma (Kaidanovich-Beilin et al., 2011) weniger Interaktion mit ihren Artgenossen auf und zeigten im sogenannten tail suspension test (Cryan et al., 2005) nach Stressexposition deutlich höhere Unbeweglichkeit als Wildtyp-Mäuse (Vogt et al., 2016). Diese Tatsache ist insbesondere relevant in Bezug auf psychische Erkrankungen, deren Pathogenese mit Stress und verminderter Resilienz in Zusammenhang gestellt wird (Vogt et al., 2016, van Winkel et al., 2008).

2.2.4 Klinischer Bezug der Forschung zu PRG-1

In den vorangegangenen Kapiteln wurde aufgezeigt, wie PRG-1 in die Signalübertragung an der Synapse eingreift und hierüber auf das Gleichgewicht zwischen Erregung und Hemmung in neuroprotektiver Weise Einfluss nimmt. Ist PRG-1 in seiner Funktion gestört, wird auch die E/I Balance in Richtung Exzitation verschoben. Im Mausmodell führt dies zu beeinträchtigten Filter- und Informationsverarbeitungsprozessen, zu einer verminderten Stresstoleranz und gestörtem Verhalten. Genau diese Phänomene finden sich auch in neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen wieder, für die eine Störung des neuronalen Gleichgewichts unter anderem als pathogenetisch einflussnehmender Faktor angenommen wird (Eichler and Meier, 2008). Um den Bezug zwischen der experimentellen Forschung zu PRG-1 und ihrer klinischen Relevanz herzustellen, werden einige dieser Krankheitsbilder im folgenden Abschnitt genauer beleuchtet.

2.2.4.1 *Epilepsie*

Im Krankheitsbild der Epilepsie ist E/I Imbalance ein zentrales Element, das zur Entstehung pathologischer Erregungszustände beiträgt (McCormick and Contreras, 2001, Ziburkus et al.,

2013). Auf makroanatomischer Ebene nimmt man für die Entstehung generalisierter und partieller tonisch-klonischer epileptischer Aktivität eine starke Beteiligung von Hippokampus und Kortex an. Beide Strukturen weisen aufgrund ihrer komplexen Aufgaben eine starke interneuronale Vernetzung auf, die die Entstehung iktaler Erregung besonders dann begünstigt, wenn die inhibitorische Kontrolle fehlt oder mangelhaft ist, beispielsweise bei veränderter Expression oder Funktion der inhibitorischen GABA_A-Rezeptoren. In diesem Fall wird die Erregung zum Selbstläufer und führt zur pathologischen Synchronisation elektrischer Aktivität, die bei Generalisierung den gesamten Kortex betreffen kann (McCormick and Contreras, 2001, Fritschy, 2008). Insbesondere bei der häufigen Form der Temporallappenepilepsie (TLE) können zudem kognitive Einschränkungen und interiktale Psychosen auftreten, die auf E/I Imbalance und daraus resultierende rezidivierende epileptische Aktivität zurückgeführt werden (Gutierrez-Galve et al., 2012). Einige Arbeiten konnten weiterhin Defizite sensorischer Filterprozessen im Tiermodell sowie bei Personen mit einer manifesten Epilepsie-Erkrankung feststellen, sodass eine Beeinträchtigung von Informationsverarbeitungsprozessen in diesem Krankheitsbild vermutet werden kann (Wolf et al., 2016, Braff et al., 2001).

2.2.4.2 Autismus-Spektrum-Störungen

Im pathophysiologischen Modell zur Entstehung von Autismus-Spektrum-Störungen wird der Hyperexzitabilität eine wichtige Rolle zugesprochen. Mit dieser Annahme vereinbar ist die Tatsache, dass bei bis zu 70 % der Kinder mit einer Autismus-Spektrum-Störung anormale EEG-Wellen gemessen werden können und in etwa 30 % der Fälle eine klinisch apparente Epilepsie auftritt (Gillberg and Billstedt, 2000). Da vor allem im frühen Kindesalter zur Ausbildung synaptischer Plastizität und Differenzierung des Kortex eine korrekte E/I Balance notwendig ist, kommt es bei einer generalisiert erhöhten Exzitation zu Entwicklungsstörungen im Gehirn, die aufgrund eines begrenzten Zeitfensters der synaptischen Plastizität, der sog. „critical period“, irreversibel sind. Dies führt zu weitreichender Beeinträchtigung kognitiver Funktionen, die insbesondere Wahrnehmung, Gedächtnis und Bewegungskontrolle betrifft und in ihrer Gesamtheit das klinische Bild des Autismus mit stereotypem Verhalten und defizitärer sozialer Interaktion hervorruft (Rubenstein and Merzenich, 2003, LeBlanc and Fagiolini, 2011).

2.2.4.3 Schizophrenie

In der Forschung um PRG-1 zeigen sich weiterhin Hinweise auf einen Bezug zum Krankheitsbild der Schizophrenie, da in PRG-1-defizienten Mäusen typische Verhaltensmuster und Merkmale von Schizophrenie-Spektrum-Störungen beobachtet wurden. Stereotypes Verhalten und ein verminderter sozialer Interaktionsindex der Mäuse sind Korrelate der Negativsymptomatik, welche sich in vermindertem Antrieb, reduzierter Psychomotorik und sozialem Rückzug äußert (Vogt et al., 2016, Schneider et al., 2018a). PRG-1-defiziente Mäuse zeichnen sich außerdem durch eine gestörte E/I Balance sowie Defizite der P50-Suppression und PPI aus, was ein weiteres Charakteristikum für das Krankheitsbild der Schizophrenie ist: Eine Verminderung der Präpulsinhibition und P50-Suppression tritt sowohl bei Erkrankten als auch bei ihren gesunden Verwandten auf, weshalb P50- und PPI-Defizite auch als Endophänotyp der Schizophrenie bezeichnet werden, also als neurobiologisches Merkmal einer Erkrankung, das zeitlich und genetisch stabil ist (Siegel et al., 1984, Braff et al., 2001). Die Auswirkungen der gestörten Informationsverarbeitung lassen sich sowohl der Positivsymptomatik als auch den kognitiven Defiziten Erkrankter zuordnen: Einerseits werden P50-Defizite in Zusammenhang mit akustischen Halluzinationen gestellt (Thoma et al., 2017); zugleich korrelieren P50-Defizite auch mit Beeinträchtigungen von Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis und Verarbeitungsgeschwindigkeit (Hamilton et al., 2018). Beide Beobachtungen lassen sich anhand des Prinzips kognitiver Filterprozesse und der ihnen zugrunde liegenden E/I Balance nachvollziehen: Sind sie in ihrer Funktion, überflüssige und redundante Information in ihrer Weiterleitung zu hemmen und Übererregung zu verhindern, beeinträchtigt, führt dies zu erheblicher Störung höherer Verarbeitungsprozesse (Javitt, 2009b). Zum anderen begünstigt unzureichende Hemmung die Fortleitung von neuronaler Spontanaktivität, welche u.a. als Ursache akustischer Halluzinationen angenommen wird (Kompus et al., 2011).

Neben gestörtem Verhalten und defizitären Filterprozessen wurde in PRG-1^{+/-}-Mäusen ein drittes Merkmal beobachtet, welches insbesondere in Bezug auf die Pathogenese der Schizophrenie relevant ist: eine verminderte Stresstoleranz (s. Kapitel 2.2.3). Nach dem Vulnerabilitäts-Stress-Modell entstehen psychotische Symptome dann, wenn das individuelle Maß der Stressbewältigung überschritten wird. Die jeweilig gegebene Vulnerabilität wird dabei als eine stabile Charaktereigenschaft angesehen, die durch Gen-Umwelt-Interaktion moduliert wird (van Winkel et al., 2008). Durch kumulative Stressexposition kommt es zu einer Sensibilisie-

rung auf Verhaltens- und neurobiologischer Ebene, d.h. Stressoren werden subjektiv als belastender empfunden, während es gleichzeitig zu einer Dysregulation von Neurotransmittern, insbesondere Dopamin kommt (ebd.). Ist nun die unter anderem genetisch veranlagte Vulnerabilität wie in der PRG-1^{+/-}-Maus durch eine gestörte E/I Balance erhöht, steigt auch das Risiko für veränderte kortikale Funktionen und die Entwicklung psychotischer Symptome (Vogt et al., 2016, Yizhar et al., 2011).

PRG-1-Defizienz führt bei Mäusen zu Beeinträchtigungen von Filterprozessen, Stress-Toleranz und Verhalten, wie sie auch in verschiedenen psychiatrisch-neurologischen Krankheitsbildern, insbesondere der Schizophrenie, auftreten. Daher erscheint die Regulation seiner Funktion an der glutamatergen Synapse ein vielversprechender Ansatz möglicher pharmakotherapeutischer Intervention.

2.3 FRAGESTELLUNG UND ZIELSETZUNG DER VORLIEGENDEN ARBEIT

Das Gehirn ist für eine gesunde Funktionsweise auf ein ausgeglichenes Verhältnis zwischen exzitatorischen und inhibitorischen Signalen angewiesen. Störungen in diesem Gleichgewicht beeinträchtigen die korrekte Verarbeitung von Information und wirken sich nachteilig auf komplexe Funktionen wie Aufmerksamkeit, Gedächtnis und Verhalten aus. Diese Defizite kognitiver Funktionen finden sich in einer Vielzahl psychiatrischer und neurologischer Krankheitsbilder wieder, sodass dem neuronalen Ungleichgewicht und der daraus folgenden defizitären Informationsverarbeitung eine hohe Bedeutung in der Pathogenese dieser Erkrankungen zugesprochen wird (Eichler and Meier, 2008, Braff et al., 2001, Cromwell et al., 2008). Experimentelle Ansätze zeigen, dass die Verstärkung inhibitorischer Signale die durch erhöhte Exzitation hervorgerufenen Defizite reduzieren kann (Yizhar et al., 2011). Eine Einflussnahme auf Prozesse der E/I Balance im Sinne einer Stabilisierung des neuronalen Gleichgewichts und Korrektur defizitärer Verarbeitungsprozesse kann daher als möglicher therapeutischer Ansatz dienen. Ein zu diesem Gleichgewicht beitragender Prozess findet über den Lipidphosphat-Signalweg an der glutamatergen Synapse statt, der anhand von PRG-1 in dieser Arbeit untersucht wird. Dem Signalweg kommt durch seinen Einfluss auf die Freisetzung des erregenden Botenstoffes Glutamat eine wesentliche Bedeutung in der Aufrechterhaltung des neuronalen Gleichgewichts und der Integrität von Informationsverarbeitungsprozessen im zentralen Nervensystem zu. Er wird daher als mögliches Target für pharmakologische Interventionen diskutiert (Trimbuch et al., 2009, Vogt et al., 2016).

In der vorliegenden Arbeit wird der Einfluss der im Menschen heterozygot auftretenden Loss-of-function-Mutation R345T in PRG-1 auf sensorische und sensomotorische Filterprozesse untersucht. Hierzu wurden zwei Paradigmen verwendet, welche für die Messung früher, d.h. vorbewusstlicher Informationsverarbeitung etabliert sind und das Maß der Inhibition redundanter Reize widerspiegeln: Die P50-Suppression misst die Reduktion des akustisch evozierten Potenzials P50 im EEG durch Präsentation von zwei aufeinanderfolgenden Stimuli (Freedman et al., 1987). Die Präpulsinhibition beruht auf EMG-Messung der durch einen Schreckimpuls ausgelösten motorischen Reaktion und ihrer Abschwächung durch einen vorangehenden schwächeren Impuls (Graham et al., 1975). Beide Paradigmen sind in neurowissenschaftlichen Arbeiten bereits gut untersucht und in psychiatrischen Erkrankungen häufig beeinträchtigt, sodass sie zur Beurteilung der Integrität neurophysiologischer Verarbeitungsprozesse herangezogen werden können.

Aufgrund der experimentellen Ergebnisse am Mausmodell (Trimbuch et al., 2009, Vogt et al., 2016) erwarten wir eine Störung sensorischer Filterprozesse, durch welche die selektive Hemmung redundanter Information beeinträchtigt wird. Die Hypothesen der vorliegenden Arbeit sind daher, dass die Gruppe der PRG-1^{R345T}-Gentragenden eine reduzierte Suppression der P50-Amplitude sowie eine geringere Inhibition der Schreckreaktion durch den vorangehenden Prästimulus aufweist als die Gruppe der Kontrollpersonen mit homozygoter Anlage des Wildtypallels von PRG-1. Die Ergebnisse werden vor dem Hintergrund aktueller Forschungen zu PRG-1 und frühen Filterprozessen diskutiert sowie auf ihre klinische Relevanz bezogen.

3 MATERIAL UND METHODEN

3.1 PROBANDEN

3.1.1 Rekrutierung

Ziel der Probandenrekrutierung war es, Personen mit der heterozygoten Anlage des Einzelnukleotid-Polymorphismus R345T in PRG-1 zu identifizieren und eine Kontrollgruppe aus Personen mit homozygoter Anlage des Wildtyp-Allels aufzustellen. Zur Identifizierung von Personen mit der Genvariante R345T waren wir auf bereits bestehende Studien angewiesen, die im Rahmen umfassender Datenerhebung eine Gentyppisierung von PRG-1 bei ihren Testpersonen vorgenommen hatten. Dies traf zu auf die Gutenberg Brain Study (GBS) in Mainz sowie auf die Study of Health in Pomerania (SHIP) in Greifswald. Die Studie zu PRG-1 wurde daher an diesen zwei Studienstandorten durchgeführt.

Die Gutenberg Brain Study ist eine Studie des Forschungszentrums für translationale Neurowissenschaften der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz zur Erfassung genetischer und umweltbedingter Einflussfaktoren psychischer Gesundheit. Sie bedient sich einer populationsbasierten Stichprobe gesunder Testpersonen, die hinsichtlich genetischer Varianten und Umweltfaktoren auf Veränderungen der Hirnfunktion untersucht werden (DRZ, 2018). Die Study of Health in Pomerania ist eine populationsbezogene epidemiologische Studie, welche die Inzidenz und Prävalenz häufiger Risikofaktoren sowie die Zusammenhänge zwischen bestehenden Risikofaktoren und dem Auftreten von Erkrankungen untersucht. Die Studienpopulation stammt aus der Region Vorpommern einschließlich der Städte Greifswald und Stralsund, wobei die Inseln Rügen und Usedom ausgeschlossen wurden. Die Rekrutierung wurde nach dem Prinzip der zweistufigen Klumpenstichprobe durchgeführt (Volzke, 2012).

Die Gentyppisierung fand zunächst mittels Speichelprobe statt und wurde anschließend über die Analyse der jeweiligen Blutprobe bestätigt. Alle Testpersonen, die die Genvariante PRG-1^{R345T} trugen, wurden jeweils mit Kontrollpersonen nach den Kriterien Geschlecht, Bildung und Alter mit einer maximalen Abweichung von 10 Jahren gematcht, um Konfundierung mit diesen Variablen zu verhindern und Strukturgleichheit zwischen beiden Gruppen herzustellen. Die Identifizierung und das Matching der Testpersonen wurden an beiden Studienstandorten von unabhängigem Personal der Studienbüros durchgeführt, um eine Doppel-Verblindung der Studie zu gewährleisten. Über telefonische Kontaktaufnahme wurden die Testpersonen zum Aufklärungsgespräch eingeladen und Termine zu den einzelnen Messungen vereinbart.

3.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien

In die Studie zu PRG-1 wurden Probandinnen und Probanden von 18 bis 75 Jahren eingeschlossen, die deutscher beziehungsweise mitteleuropäischer Herkunft und deutsche Muttersprachler waren. Zur Fallgruppe zugeordnet wurden die mit der Anlage der heterozygoten Genvariante R345T identifizierten Personen, Kriterium für die Kontrollgruppe war die homozygote Anlage des Wildtyp-Allels für PRG-1. In Hinblick auf multiple Testverfahren der Studie, die mit einer Sehbehinderung nicht durchführbar sind, wurden nur Personen mit normalem oder korrigiertem Visus eingeschlossen. Ausgeschlossen wurden weiterhin Personen mit einer aktuellen psychischen Erkrankung oder einer Lebenszeitdiagnose für Schizophrenie, bipolare Störung, eine organische psychische Störung oder Substanzabhängigkeit sowie mit einer neurologischen Erkrankung oder bekannten Intelligenzminderung. Um auch nicht diagnostizierte psychische Erkrankungen zu erfassen, wurde mit allen Testpersonen zu Beginn ein strukturiertes Interview in Form des MINI (Mini International Neuropsychiatric Interview) durchgeführt (Sheehan et al., 1998). Ebenfalls Ausschlusskriterium waren Substanzmissbrauch (außer Nikotin) und die regelmäßige Einnahme von Psychopharmaka in den letzten sechs Monaten. Da ein Teil der Untersuchungen mittels MRT durchgeführt wurde, konnten wir Personen mit einer Kontraindikation für eine 3-Tesla-MRT (bspw. Metallimplantation) nicht einschließen.

Die Kriterien wurden so gewählt, dass eine für die Bevölkerung möglichst repräsentative Stichprobe entstand, die den Anforderungen der angewendeten Testungen gerecht wurde. Personen mit starker psychischer Beeinträchtigung wurden ausgeschlossen, um einer Verzerrung der Ergebnisse entgegenzuwirken. Allerdings wurde bewusst auf den generellen Ausschluss von Personen mit einer Lebenszeitdiagnose für eine psychische Beeinträchtigung verzichtet, um eine populationsbezogene Stichprobe zu gewährleisten, da insbesondere leichte psychische Störungen mit einer hohen Prävalenz in der Bevölkerung auftreten (Steel et al., 2014).

3.1.3 Vergütung

Bei Teilnahme an allen drei Teilmessungen der Studie zu PRG-1 (neuropsychologische Testung, EEG-/EMG- und MRT-Messung) wurden die Testpersonen für einen Zeitaufwand von etwa acht bis neun Stunden entschädigt. Am Studienstandort Greifswald wurde eine im Rahmen der SHIP-Studie vereinheitlichte Aufwandsentschädigung von 50 Euro entrichtet. Die Testpersonen am Studienstandort Mainz im Rahmen der GBS wurden mit 200 Euro vergütet.

3.2 MATERIAL UND DURCHFÜHRUNG

Der Übersichtlichkeit wegen werden die Experimente der P50-Suppression und Präpulsinhibition mit Aufbau und Material, Parametern des Paradigmas und Durchführung separat dargestellt.

3.2.1 P50-Suppression

3.2.1.1 *Aufbau und Material*

Für die Messung des EEG wurde ein System der Firma Brain Products GmbH, Gilching, Deutschland verwendet. Dies beinhaltete zwei 64-Elektroden-EEG-Kappen (BrainCapMR®) in zwei unterschiedlichen Größen mit einem Umfang von 56 cm sowie von 58 cm sowie zwei Dropdown-Elektroden zur Messung des EOG (Elektrookulogramm) am linken Auge. Über Flachkabel wurde die EEG-Kappe mit zwei EEG-Verstärkern (BrainAmpMRplus®) verbunden, die per Akku betrieben wurden. Mittels Glasfaserkabels wurden die Verstärker jeweils mit der USB2-Adapterbox konnektiert, die als Eingang für den aufnehmenden (recording) Computer diente. Auf einem Präsentationsrechner wurde das Experiment gestartet und die akustischen Reize über Kopfhörer ausgegeben sowie über ein Mischpult auf ihre exakte Lautstärke eingestellt. Mittels Dezibelmeter wurden hierzu regelmäßig Qualitätskontrollen durchgeführt. Durch einen StimTracker® der Firma Cedrus Corporation, San Pedro, USA, wurde der genaue Zeitpunkt der Stimuli bestimmt und in der Messung markiert. Beim Versuchsaufbau wurde darauf geachtet, Störsignale aus dem Strom- oder Funknetz mit Einfluss auf die Qualität des EEG zu vermeiden. Sämtliche Elektroden wurden mit Abralyt HiCl (High Chloride 10 %) des Hersteller EasyCap und Wattestäbchen zur Entfernung von Hautschuppen und Fett sowie mit dem in Spritzen aufgezogenen Gel Lectron III zur Herstellung der Leitfähigkeit präpariert. Der Kopfumfang zur Ermittlung der korrekten Kappengröße wurde mit einem flexiblen Maßband gemessen.

Zur Ausgabe der Präsentation des P50-Paradigmas wurde die Software SuperLab5® der Firma Cedrus Corporation verwendet. Der Aufzeichnung des EEG diente das Programm Brain Vision Recorder®. Die Datenverarbeitung wurde mit Brain Vision Analyzer 2.0.®, bewerkstelligt. Das verwendete Betriebssystem war Windows XP.

3.2.1.2 *Parameter des Paradigmas*

Die Präsentation des P50-Paradigmas bestand aus 100 Stimuluspaaren, die in pseudorandomisierten Abständen von 6 bis 10 Sekunden abgespielt wurden. Das Stimuluspaar setzte sich aus zwei identischen Sinustönen zusammen, die mit einer Frequenz von 2000 Hz, einem Schalldruckpegel von 50 dB, einer Dauer von jeweils 50 ms und in einem Interstimulusintervall von 500 ms dargeboten wurden.

3.2.1.3 *Durchführung*

Die Messung wurde stets im Team bewerkstelligt, wobei eine Person die Technik, die zweite Person die Testperson betreute. Nach kurzer Einführung wurde die Testperson gebeten, Schmuck abzulegen und das Mobiltelefon auszustellen. Danach wurde der Kopfumfang knapp oberhalb der Ohrmuscheln gemessen, um die richtige EEG-Kappengröße zu ermitteln. Diese wurde vorsichtig über den Kopf gezogen und die korrekte Position der Elektroden überprüft, indem mithilfe eines Maßbandes die Mitte zwischen Nasion und Inion sowie zwischen den beiden Kiefergelenksköpfchen ermittelt wurde. Über dem so ermessenen Scheitelmittelpunkt wurde die Elektrodenposition C_z positioniert und die Kappe nach dieser Position in Frontal- und Sagittalebene ausgerichtet, wobei die Ausrichtung in Transversalebene über die mittige Position der F_{pz} -Elektrode wenige Zentimeter über dem Nasion überprüft wurde. Die Kappe wurde unter dem Kinn so fest geschlossen, dass sie stabil saß, der Testperson aber nicht unangenehm war. Als Referenzelektroden dienten die Position A_1 und A_2 auf dem Mastoid. Die Ground-Elektrode wurde auf der rechten Klavikula platziert. Um die Einflussnahme des retinalen Potenzials auf das EEG zu korrigieren, wurden am linken Auge EOG-Elektroden angebracht (s. Abb. 8).

Die EEG-Kappe sowie die Einzelelektroden wurden mit dem jeweiligen Signalverstärker verbunden. Anschließend wurde jede der 64 EEG-Elektroden präpariert, indem mit einem Holzstäbchen die Haare zur Seite geschoben wurden und die Kopfhaut mit Abralyt HiCl auf einem Wattestäbchen durch kreisende Bewegungen von Hautschuppen und -fett befreit wurde. Die Elektroden wurden nun per Spritze mit dem leitfähigen Gel Lectron III befüllt. Sämtliche freie Elektroden wurden über Kleberinge auf zuvor alkoholisch desinfizierter und entfetteter Haut angebracht und analog zu den Kopfelektroden mit Abralyt und Lectron III präpariert. Im Anschluss wurde die Leitfähigkeit der Elektroden über die Impedanzmessung der Software Brain

Vision Recorder® kontrolliert und Elektroden gegebenenfalls nachgebessert, bis alle Impedanzen unter 10 k Ω lagen. Zur Kontrolle der Signalqualität wurden EEG und EOG über den Recorder angezeigt und die Testperson wurde gebeten, horizontale und vertikale Augenbewegungen durchzuführen. Daraufhin wurde die Testperson instruiert, sich entspannt hinzusetzen, die Arme ohne Berührung zum Körper auf den Stuhllehnen abzulegen und die Beine parallel und ohne Berührung zueinander abzustellen. Sie wurde gebeten, für das folgende Experiment die Augen zu schließen, wach zu bleiben und auf die präsentierten Töne zu achten. Sofern keine Verständnisfragen bestanden, wurde das Licht gelöscht, EEG-Messung und P50-Paradigma wurden gestartet und während der Messung die Signale kontrolliert. Nach Ablauf der Präsentation wurde die Messung beendet und der Kontakt zur Testperson wieder aufgenommen. EEG-Kappe und freie Elektroden wurden nach Beendigung des Experiments mit klarem Wasser unter Zuhilfenahme einer Zahnbürste gereinigt und schonend getrocknet.

3.2.2 Präpulsinhibition

3.2.2.1 *Aufbau und Material*

Zur Messung des EMG-Signals am Musculus orbicularis oculi wurden pro Auge zwei freie Silber-Silberchlorid-Ringelektroden verwendet: Jeweils eine Elektrode wurde auf dem Unterlid über dem Muskelbauch und eine unterhalb des lateralen Lidwinkels auf dem Ansatz des Augenringmuskels platziert (s. Abb. 8). Über Flachkabel wurden die EMG-Elektroden über eine Splitterbox (ExGAux®) mit dem EMG-Signalverstärker (BrainAmpExGMR®) verbunden, welcher mittels Glasfaserkabel wiederum an die USB2-Adapterbox als Eingang für den aufnehmenden Computer angeschlossen wurde. Wie im Versuchsaufbau des P50-Paradigmas auch wurde die Präsentation des Paradigmas auf einem separaten Rechner mit der Software SuperLab5® (Cedrus Corporation) ausgegeben. Die akustischen Reize wurden mittels Mischpults eingestellt und über Kopfhörer präsentiert. Per StimTracker® (Cedrus Corporation) wurden Art, Zeitpunkt und Intervall der Stimuli mit unterschiedlicher Kodierung in der EMG-Messung markiert. Zur Datenaufzeichnung diente das Programm Brain Vision Recorder®, die Datenauswertung wurde mit Brain Vision Analyzer 2.0.® bewerkstelligt. Das verwendete Betriebssystem war Windows XP.

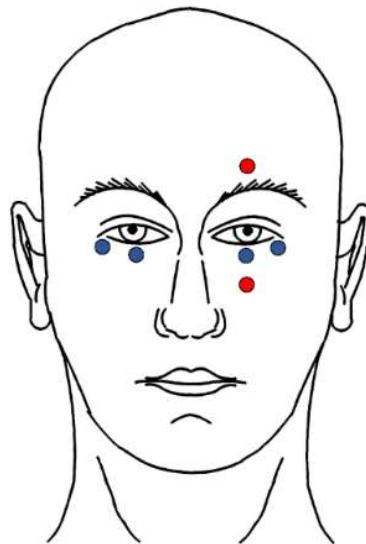


Abbildung 8: Position der EOG- (rot) und EMG-Elektroden (blau) (modifiziert nach van Boxtel et al., 1998).

3.2.2.2 Parameter des Paradigmas

Für das Experiment der PPI wurde ein kontinuierliches Hintergrundrauschen (white noise) von 70 dB verwendet. Nach einer Gewöhnungsphase von 120 Sekunden wurden in pseudorandomisierten Abständen von 9 bis 17 Sekunden folgende Reize in Form eines Knackens (white noise) in pseudorandomisierter Reihenfolge präsentiert: Der alleinige Prästimulus mit einer Lautstärke von 85 dB und einer Dauer von 20 ms (insgesamt 10 Mal), der alleinige Schreckstimulus mit einer Lautstärke von 115 dB und einer Dauer von 40 ms (insgesamt 20 Mal), sowie die Kombination aus Prästimulus und Schreckstimulus im Interstimulusintervall (ISI) von 60 ms und 120 ms (jeweils 10 Mal). Dies wurde in zwei identischen Durchgängen ausgeführt, unterbrochen von einer 120 sekundlichen Pause von Stille.

3.2.2.3 Durchführung

Nach kurzer Einführung wurden zunächst die EMG-Elektroden an beiden Augen wie obig beschrieben auf alkoholisch desinfizierter Haut platziert und mit Abralyt und Lectron III präpariert. Die Signalqualität wurde im Brain Vision Recorder® überprüft, indem die Testperson mehrmals blinzeln sollte. Anschließend wurden die Kopfhörer aufgesetzt und zunächst der alleinige Schreckimpuls manuell ausgegeben. Hierbei wurde die Schreckreaktion anhand des

EMG sowie die Funktion des StimTrackers® in der Ereignismarkierung überprüft und die Lautstärke des Schreckimpulses titriert. Die Testperson wurde nun instruiert, entspannt zu sitzen, die Beine nicht zu überkreuzen, die Augen offen zu halten und während der Messung möglichst wenig zu blinzeln. Anschließend wurde das Licht im Raum gelöscht und die Messung sowie das Paradigma für die PPI gestartet. Während der laufenden Messung wurden die Signale überprüft und darauf geachtet, keine Störgeräusche zu produzieren. Nach Beendigung der Messung wurde das Licht wieder eingeschaltet, die Kopfhörer abgenommen und nach dem Befinden der Testperson gefragt. Die Elektroden wurden mit klarem Wasser gereinigt und schonend getrocknet.

3.3 DATENANALYSE

Insgesamt konnten 19 Probandenpaare des Studienstandorts Greifswald und sechs Probandenpaare des Studienstandorts Mainz in die Auswertung aufgenommen werden, also jeweils 25 Testpersonen aus Fall- und Kontrollgruppe. Für die PPI mussten sogenannte „Non-Startler“, welche in mindestens 50 % der Schreckstimuli keine Reaktion zeigten, aus der Auswertung herausgenommen werden. Dies traf zu für sechs Kontrollpersonen und drei PRG-1^{R345T}-Gentragende. In der Analyse der P50 konnten die Messungen von zwei Testpersonen (eine Kontroll- sowie eine PRG-1^{R345T}-gentragende Person) aufgrund einer fehlenden P50-Welle auf den ersten Stimulus nicht berücksichtigt werden.

3.3.1 Demographiedaten

Mittels Fragebogens wurden Angaben zu Alter, Geschlecht und Bildung erhoben sowie zur näherungsweisen Ermittlung des IQ ein Mehrfach-Wortschatz-Intelligenztest (MWT-B) durchgeführt. Die Übereinstimmung der Gruppenverteilung wurde statistisch überprüft. Hierzu wurden die Angaben zu Alter und IQ mittels ANCOVA- und T-Test ausgewertet. Das Bildungsniveau wurde ordinalskaliert (Hauptschulabschluss=1, Realschulabschluss=2, Gymnasialabschluss=3) und ebenso wie die Angaben zum Geschlecht mittels Wilcoxon-Mann-Whitney-Test analysiert.

3.3.2 P50-Suppression

Für die Auswertung des EEG wurde ein Bandsperrfilter von 10-45 Hz mit einer Steilheit von 12 dB pro Oktave verwendet. Anschließend wurde das Signal zur Datenmengenbegrenzung von 5000 Hz auf eine Abtastfrequenz (sampling rate) von 256 Hz reduziert (down-sampling), segmentiert in die einzelnen Versuche, bestehend aus jeweils einem Stimuluspaar, sowie per Mittelwertbildung geglättet. Die Segmente wurden in ihrer Grundlinie angepasst (baseline correction) und gemittelt. Da die größte P50-Antwort an der Elektrodenposition C_z zu erwarten ist (Clementz et al., 1998), wurde zur Bestimmung des P50-Werts allein das Signal aus C_z herangezogen. Hierzu wurde die maximale Amplitude 40-80 ms nach dem Stimulus ermittelt und die Differenz zwischen dem Amplitudenmaximum und der vorangehenden Negativität, etwa 30-60 ms nach Stimulus, berechnet. Dies wurde in gleicher Weise für die P50-Antwort auf den

ersten (S1) sowie auf den zweiten Stimulus (S2) durchgeführt (Light et al., 2010). Der Wert der P50-Suppression wurde sowohl als Amplitudendifferenz nach der Formel $P50 [\mu V] = S1 - S2$ als auch als Amplitudenverhältnis nach $P50 [\%] = \frac{S2}{S1} \times 100 \%$ angegeben. Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen wurden mittels ANCOVA- und einseitigem T-Test sowie wiederholter Varianzanalyse durch ANOVA geprüft.

3.3.3 Präpulsinhibition

Zur Auswertung der PPI wurden die Orbicularis-oculi-EMG-Kanäle herangezogen. Um die Reaktion auf den Schreckimpuls mit Präpuls (PP) mit der Reaktion auf den alleinigen Schreckimpuls (SA) vergleichen zu können, wurden die Daten der beiden Konditionen separat bearbeitet. Zunächst wurde in der jeweiligen Datenverarbeitung ein Bandsperrfilter eingesetzt, um Störsignale wie Bewegungsartefakte und überlagernde Frequenzen auszublenden (band rejection filter). Hierzu wurde eine Frequenz von 28 bis 500 Hz mit einer Steilheit des Filters von 24 dB pro Oktave gewählt, welche das EMG-Signal unabhängig vom Elektrodenabstand optimal verstärkt (van Boxtel et al., 1998). Daraufhin wurde eine Gleichrichtung der Werte in positive Ausrichtung vorgenommen (rectify) und die Werte durch einen Mittelwertfilter (boxcar filter bzw. moving average filter) geglättet (smoothing). Die Daten der Reaktion auf den Schreckimpuls mit Präpuls wurden nun anhand der durch den StimTracker® gesetzten Marker in der EMG-Spur segmentiert in erstens den alleinigen Präpuls, zweitens Präpuls und Schreckimpuls im Interstimulusintervall von 60 ms und drittens Präpuls und Schreckimpuls im Intervall von 120 ms. Der jeweils erste Stimulus wurde hierbei auf den Zeitpunkt $t=0$ ms gesetzt. Anschließend wurde die Grundlinie der einzelnen Segmente angepasst (baseline correction). Hierzu wurde der Bereich von $t=(-150)$ ms bis $t=(-50)$ ms zur Mittelung der Spannungswerte, also ein Bereich möglichst geringer Aktivität vor dem Stimulus, gewählt. Der Spannungsmittelwert entsprach nun dem neuen Nullpunkt der Werte eines jeden Segments. Im Anschluss wurden die Segmente manuell auf Artefakte überprüft und gegebenenfalls verworfen (artefact rejection). Als Mängelkriterien galten eine zu hohe Amplitude der Schreckreaktion mit einem Grenzwert von 90 μV , ein starkes Rauschen oder Blinzel-Artefakte in der Grundlinie (Blumenthal et al., 2005). Abschließend fand die Mittelung innerhalb der jeweiligen Segmentierungen statt (averaging), sodass wir gemittelte Werte für die vier unterschiedlichen Bedingungen alleiniger Schreckimpuls (SA), alleiniger Präpuls sowie Schreckimpuls mit Präpuls (PP)

im Intervall von 60 wie 120 ms erhielten. Der Wert der PPI wurde als Amplitudenverhältnis nach der Formel $PPI = \frac{SA-PP}{SA} \times 100$ berechnet und in Prozent angegeben (Geyer and Swerdlow, 2001). Mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA-Test mit dem Studienstandort als Kovariate) sowie einseitigem T-Test wurde die Präpulsinhibition der beiden Gruppen PRG-1^{R345T}-Gentragende und Kontrollpersonen auf signifikante Unterschiede hin geprüft.

4 ERGEBNISSE

4.1 ERGEBNISSE DER DEMOGRAPHIE-DATEN

Da eine Randomisierung aufgrund der Einteilung der Probandinnen und Probanden hinsichtlich ihrer determinierten Genetik von PRG-1 nicht möglich war, erfolgte ein Matching, um einer Konfundierung entgegen zu wirken. Jeder der 25 R345T-getragenden Personen (19 in Greifswald sowie 6 in Mainz) konnte eine Kontrollperson zugeordnet werden. Um einen Einfluss der Matching-Variablen auf das Ergebnis unserer Messungen auszuschließen, wurden die Gruppen auf Struktureinheit geprüft. Hinsichtlich der demographischen Daten Alter, Geschlecht, IQ nach MWT-B und Bildung nach Schulabschluss zeigten die beiden Gruppen „R345T-Getragende“ und „Kontrollpersonen“ keinen Unterschied. Dies galt sowohl für die Kohorte des Studienstandorts Greifswald als auch für jene des Studienstandorts Mainz sowie für die Kombination beider Gruppen. Der P-Wert lag stets über dem Signifikanzniveau von 0,05.

	Studienstandort Greifswald			Studienstandort Mainz		
	Kontrolle	R345T	P-Wert	Kontrolle	R345T	P-Wert
Geschlecht	7m/12f	7m/12f	1.000	1m/6f	1m/6f	1.000
Alter	57.2 +/- 8.8	55.7 +/- 10.2	0.637	38.7 +/- 17.0	40.2 +/- 18.2	0.885
IQ	108.3 +/- 7.4	112.7 +/- 8.0	0.082	117.2 +/- 9.7	109.3 +/- 11.7	0.236
Bildung (Hauptschule = 1; Realschule = 2; Abitur = 3)	2.1 +/- 0.6	2.1 +/- 0.7	0.802	2.7 +/- 0.8	2.3 +/- 0.8	0.389

Abbildung 9: Arithmetisches Mittel, Standardabweichung und P-Werte der Demographie-Daten.

4.2 ERGEBNISSE AUS DEN ELEKTROPHYSIOLOGISCHEN DATEN

4.2.1 P50-Suppression

Die statistische Auswertung erfolgte mittels ANCOVA sowie post-hoc angewendetem einseitigem T-Test.

Für die P50-Antwort auf den ersten Stimulus (S1) konnte ein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe der Genträgenden und der Kontrollgruppe festgestellt werden ($F=5,385$, $p=0,025$, $\eta^2=0,103$): Die P50-Amplitude der Genträgenden fiel mit einem Mittelwert von $0,85 \mu\text{V}$ ($SD=0,5 \mu\text{V}$) signifikant niedriger aus als die der Kontrollgruppe (Ktr) (Mittelwert bei $1,25 \mu\text{V}$, $SD=0,72 \mu\text{V}$). Die P50-Amplitude auf den zweiten Stimulus ergab jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen: Der Mittelwert der PRG-1^{R345T}-Genträgenden lag hier bei $0,46 \mu\text{V}$ ($SD=0,32 \mu\text{V}$), der Mittelwert der Kontrollgruppe bei $0,62 \mu\text{V}$ ($SD=0,42 \mu\text{V}$).

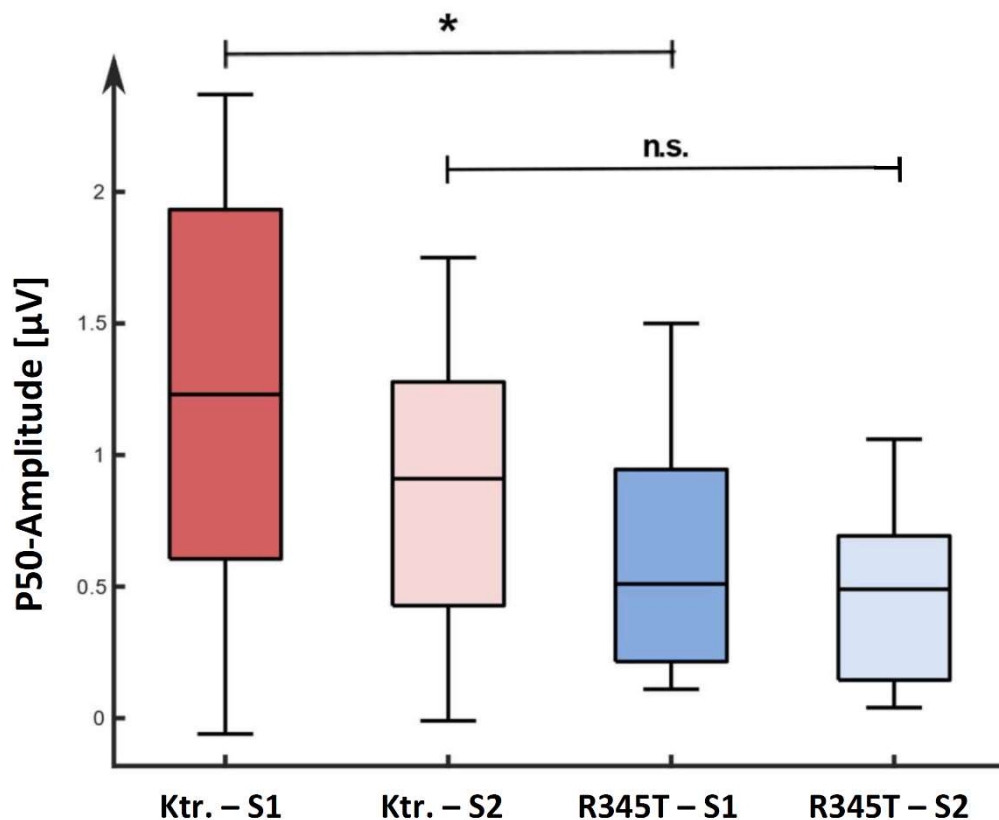


Abbildung 10: Ergebnisse der P50-Suppression (I): Boxplot zur Darstellung der P50-Amplitude in Mikrovolt auf den ersten (S1) und zweiten (S2) Stimulus für die Kontrollgruppe (Ktr.) sowie für die Gruppe heterozygoter PRG-1^{R345T}-Genträgender (R345T). Es zeigt sich ein signifikanter Amplitudenunterschied der Gruppen für den ersten Stimulus, nicht jedoch für den zweiten: Die Gruppe der heterozygoten PRG-1^{R345T}-Genträgenden weist eine niedrigere P50-Amplitude auf den ersten Stimulus auf als die Kontrollgruppe.

In der P50-Suppression zeigte sich sowohl in der Berechnung der Differenz nach der Formel $P50 = S1 - S2$ als auch in der Aufstellung des Verhältnisses nach $P50 = \frac{S2}{S1} \times 100 \%$ ein Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Für die Gruppe der Genträgenden ergab sich mit einem Mittelwert von 0,39 μV (SD=0,34 μV) eine signifikant niedrigere Amplitudendifferenz als für die Kontrollgruppe mit einem Mittelwert von 0,7 μV (SD=0,5 μV) (F=6,123, p=0,009, $\eta^2=0,12$). Das P50-Verhältnis fiel in der Gruppe der Genträgenden mit einem Mittelwert von 54,3 % (SD=31,7 %) signifikant höher aus als in der Kontrollgruppe mit einem Mittelwert von 38,5 % (SD=17,5 %) (F=3,774, p=0,03, $\eta^2=0,086$). Die Kovarianzanalyse mittels ANCOVA zur Berücksichtigung des unterschiedlichen Studienstandortes als nicht-interessierende Kovariate erbrachte einen signifikanten Gruppenunterschied der P50-Suppression (F=5,467; p=0,012, $\eta^2=0,104$).

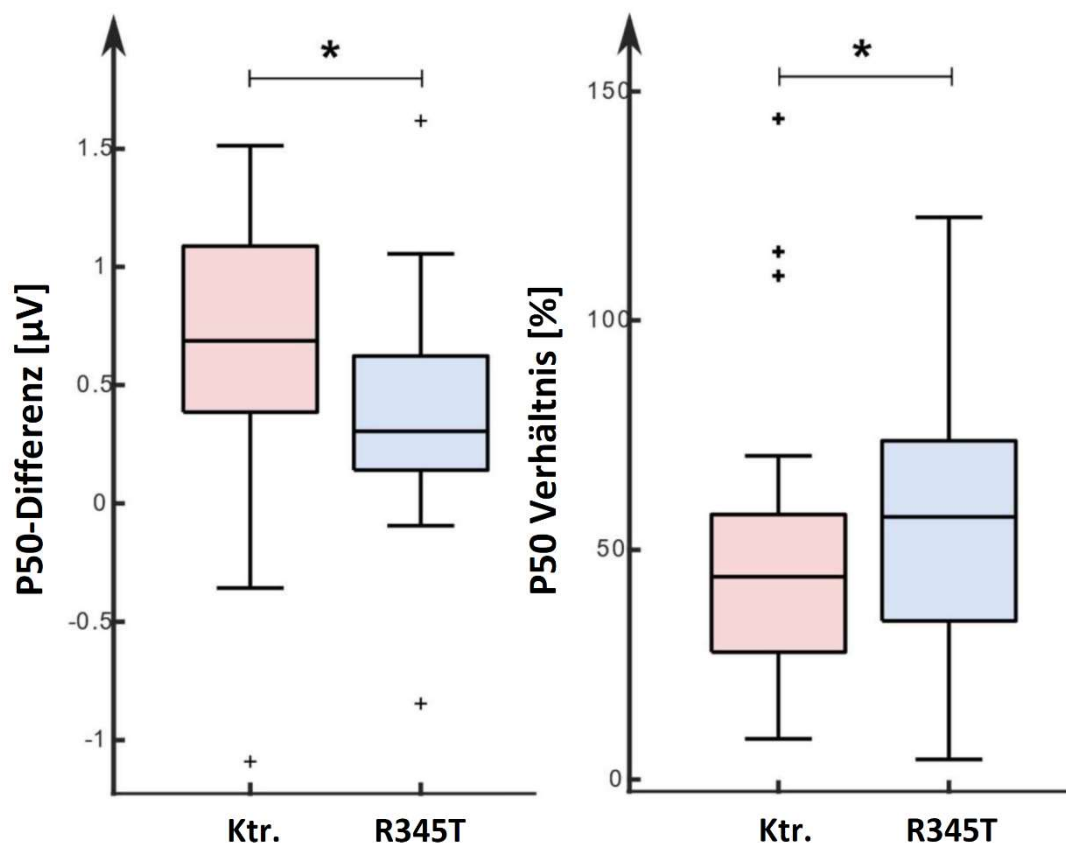


Abbildung 11: Ergebnisse der P50-Suppression (II): Boxplot zur Darstellung der P50-Suppression in absoluten (P50-Differenz) und relativen Werten (P50-Verhältnis) für Kontrollgruppe (Ktr.) und Gruppe heterozygoter PRG-1^{R345T}-Genträger (R345T). Es zeigt sich jeweils eine signifikant erniedrigte P50-Differenz sowie ein signifikant erhöhtes P50-Verhältnis der PRG-1^{R345T}-Genträger.

4.2.2 Präpulsinhibition

Die statistische Berechnung erfolgte durch ANCOVA, um den Studienstandort als nicht interessierende Kovariate berücksichtigen zu können. Im Post-hoc-Verfahren wurde ein einseitiger T-Test zur Bestimmung signifikanter Gruppenunterschiede durchgeführt.

Für die Schreckreaktion ohne Präpuls ergab sich hierbei eine signifikant höhere EMG-Amplitude in der Gruppe der R345T-Gentragenden ($F=4,871$, $p=0,034$, $\eta^2=0,125$). Im unten aufgeführten Boxplot-Diagramm sind die Amplituden als absolute Werte in Mikrovolt angegeben. Der Mittelwert lag für die Gruppe der Gentragenden bei $28,06 \mu\text{V}$ ($SD=23,83 \mu\text{V}$), für die Kontrollgruppe bei $12,15 \mu\text{V}$ ($SD=13,12 \mu\text{V}$), wobei hier drei Ausreißer, definiert als Werte jenseits der zweifachen Standardabweichung, nicht in die Berechnung mit aufgenommen werden konnten.

Die Präpulsinhibition fiel bei einem Interstimulusintervall von 60 ms zwischen Prästimulus und Schreckimpuls in der Gruppe der Gentragenden signifikant niedriger aus als in der Kontrollgruppe ($F=8,903$, $p=0,03$, $\eta^2=0,194$): Der Mittelwert der Präpulsinhibition der Gentragenden bei einem ISI von 60 ms lag bei $24,70 \%$ ($SD=30,01 \%$), für die Kontrollgruppe bei $40,56 \%$ ($SD=30,66 \%$). Bei einem Interstimulusintervall von 120 ms zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied ($F=0,069$, $p=0,794$, $\eta^2=0,002$): Hier ergab sich für die Gruppe der Gentragenden ein Mittelwert von $32,81 \%$ ($SD=35,27 \%$), für die Kontrollgruppe $36,26 \%$ ($SD=39,65 \%$).

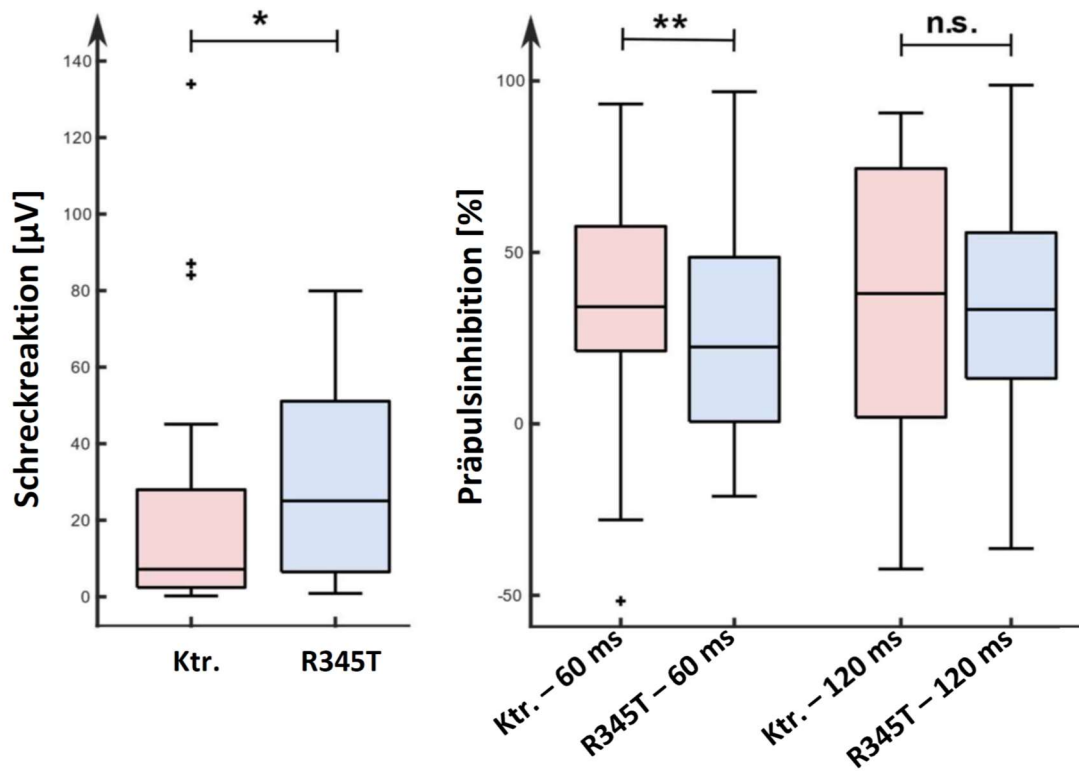


Abbildung 12: Ergebnisse der Präpulsinhibition: Boxplot der Amplituden der Schreckreaktion in Mikrovolt sowie des Ausmaßes der Präpulsinhibition in Prozent. Es zeigt sich ein signifikanter Unterschied der Schreckreaktion zwischen der Kontrollgruppe (Ktr.) und der Gruppe der heterozygoten PRG-1^{R345T}-Gen-tragenden (R345T). In der Präpulsinhibition ergibt sich ein signifikanter Unterschied der Gruppen bei einem Interstimulusintervall von 60 ms, nicht jedoch bei einem Interstimulusintervall von 120 ms.

5 DISKUSSION

5.1 REFLEXION DER ERGEBNISSE

Bisherige Untersuchungen zu PRG-1 als ein in die Signaltransduktion bioaktiver Lipide eingreifendes Molekül erbrachten vielversprechende Erkenntnisse, welche das Verständnis neuronaler Mechanismen der für die psychische Gesundheit des Menschen so wichtigen E/I Balance vertiefen und gegebenenfalls neue therapeutische Möglichkeiten für neurologische wie psychiatrische Erkrankungen eröffnen. PRG-1 wird aufgrund seiner Fähigkeit die durch LPA vermittelten glutamatergen exzitatorische Signale zu regulieren eine wichtige Funktion in der Aufrechterhaltung von E/I Balance und frühen sensorischen Filterprozesse zugesprochen. Diese wurde in unseren Experimenten anhand der Paradigmen der Präpulsinhibition und P50-Suppression am Menschen untersucht. Im folgenden ersten Teil der Diskussion werden die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit mit dem bestehenden Wissensstand um PRG-1 verglichen, Grenzen unserer Untersuchungen aufgezeigt und Schlussfolgerungen aus den gezeigten Resultaten gezogen.

5.1.1 P50-Suppression

Unsere Ergebnisse des Paradigmas der P50-Suppression lassen folgende Aussagen zu:

1. Die Gruppe der PRG-1^{R345T}-Gentragenden zeigte sowohl in der Berechnung der Amplitudendifferenz als auch des P50-Verhältnisses eine reduzierte P50-Suppression und wies
2. nebenbefundlich eine niedrigere P50-Amplitude auf den ersten Stimulus (S1) als die Gruppe der Kontrollpersonen auf.

Die erste Aussage betreffend bestätigt die in unseren Untersuchungen gemessene reduzierte P50-Suppression der PRG-1^{R345T}-Gentragenden unsere Hypothese eines in dieser Gruppe beeinträchtigten sensory gatings und stimmt überein mit den Ergebnissen aus dem Mausmodell der Arbeitsgruppe Vogt et al., welche die Double-Pulse-Whisker-Stimulation als Analogon im Tiermodell nutzte: PRG-1^{+/-}-Mäuse zeigten eine signifikant reduzierte Amplitudendifferenz sowie ein erhöhtes P50-Verhältnis. Die in derselben Studie präsentierten retrospektiven Daten zur P50-Suppression an menschlichen Probanden zeigten bereits einen

Trend zu einem veränderten P50-Gating, der sich in unseren Versuchen bestätigen und spezifizieren ließ.

Vogt et al. wiesen jedoch sowohl im Mausmodell als auch in den EEG-Daten an Testpersonen einen signifikanten Unterschied der P50-Amplitude auf S2 nach, welcher in unseren Versuchen nicht bestätigt werden konnte (Vogt et al., 2016). Eine absolute Reduktion der S2-Amplitude weist zwar auf defizitäre sensorische Filterprozesse hin (Freedman et al., 1987), klassischerweise wird in der Literatur jedoch das P50-Verhältnis S2/S1 zur Messung der Stärke inhibitorischer Filterprozesse herangezogen (Chang et al., 2011, Turetsky et al., 2007). Die Amplitudendifferenz S1-S2 wird, wenn auch nicht ganz so gängig, ebenfalls als aussagekräftig beschrieben (Smith et al., 1994), von manchen Autoren sogar mit der höchsten Reliabilität bewertet (Boutros et al., 2009).

In Hinblick auf die zweite Aussage ergab sich in den unseren Annahmen vorangegangenen Experimenten weder im Mausmodell noch in den EEG-Daten des P50-Paradigmas an menschlichen Testpersonen eine niedrigere P50-Amplitude auf S1 zwischen den Gruppen (Vogt et al., 2016). Eine niedrige S1-Antwort konnte jedoch mehrfach in Zusammenhang mit Defiziten der P50-Suppression beobachtet werden (Moxon et al., 2003). Insbesondere Messungen der P50-Amplitude bei Schizophrenie-Erkrankten ergaben gehäuft neben einer verminderten Suppression der S2-Antwort auch eine im Vergleich zu Kontrollpersonen niedrigere Antwort auf S1. Dies ist insofern mit unseren Ergebnissen kongruent, als das dysfunktionale PRG-1-Molekül mit pathophysiologischen Mechanismen der Schizophrenie assoziiert wird (Vogt et al., 2016).

Mit Bezug zu Defiziten der P50-Suppression in der Schizophrenie wurde in der Literatur die Frage aufgeworfen, ob ein erhöhtes P50-Verhältnis $\frac{S2}{S1}$ als Ausdruck mangelnder Filterprozesse nicht vielmehr durch die niedrigere S1-Antwort als durch eine mindersupprimierte S2-Antwort bedingt wird (Chang et al., 2011, Boutros et al., 2009). Diese Annahme hätte zur Folge, dass derartige Ergebnisse, zu denen auch die unsrigen aufgrund der signifikant niedrigeren S1-Amplitude der R345T-Getragenen gezählt werden müssen, eine grundlegend andere Interpretation erführen: Sie würden eine reduzierte Antwort auf *neue Stimuli* anstatt auf *redundante Stimuli* suggerieren und damit die Validität des P50-Paradigmas für die Messung von frühen Filterprozessen infrage stellen (Chang et al., 2011). Hierzu durchgeführte Studien und Meta-Analysen konnten jedoch zeigen, dass die S1-Amplitude einen zu vernachlässigenden Einfluss auf das P50-Verhältnis einnimmt und heben die Bedeutung von P50-Defiziten im

Sinne eines erhöhten Amplitudenverhältnisses als robustes Merkmal für defizitäre Filterprozesse hervor (Chang et al., 2011, Bramon et al., 2004, Boutros et al., 2009).

Unsere Ergebnisse zeigen einen Einfluss von PRG-1 auf sensorische Filterprozesse im Sinne einer verminderten P50-Suppression und konnten daher die Beobachtungen aus dem Mausmodell am menschlichen Gehirn replizieren. Nebenbefundlich lässt sich eine Einflussnahme von PRG-1 auf die S1-Antwort vermuten. Diese Befunde zeigen deutliche Parallelen zu Resultaten der P50-Suppression Schizophrenie-Erkrankter.

5.1.2 Präpulsinhibition

Folgende Feststellungen lassen sich aus unseren Untersuchungen zum Einfluss von PRG-1 auf sensomotorische Filterprozesse ableiten:

1. Die Gruppe der R345T-Genmutationstragenden zeigte eine signifikant verminderte Inhibition der Schreckreaktion durch einen Präpuls bei einem Interstimulusintervall von 60 ms und wies
2. nebenbefundlich eine ausgeprägtere Schreckreaktion auf den alleinigen Schreckimpuls im Vergleich zur Kontrollgruppe auf.

Die erste Erkenntnis bestätigt unsere aufgrund der Ergebnisse aus dem Mausmodell aufgestellte Hypothese einer mangelhaften Präpulsinhibition im Falle des heterozygoten Einzelnukleotid-Polymorphismus R345T in PRG-1. Da das Paradigma der Präpulsinhibition speziesübergreifend ist (Braff et al., 2001), und die R345T-Mutation mit dem Funktionsverlust von PRG-1 einhergeht, können die Ergebnisse aus unseren Experimenten mit denen der PRG-1^{+/-}-Mäuse verglichen werden und zeigen Übereinstimmung: Im Vergleich zu homozygoten PRG-1^{+/-}-Mäusen zeigten die Tiere mit der Deletion eines PRG-1-Allels eine signifikant reduzierte Präpulsinhibition.

Die höchste Präpulsinhibition ist laut Literatur bei einem Interstimulusintervall von 60-120 ms zu erwarten, wobei sie bei 120 ms regelhaft höher ausfällt als bei 60 ms (Braff et al., 2001). Dies spiegelt sich auch in unseren Ergebnissen mit einer im Median etwas höheren PPI bei einem Interstimulusintervall von 120 ms wider. Allerdings zeigte sich ein signifikanter Unterschied unserer PPI-Messungen nur bei einem Intervall von 60 ms, wohingegen die meisten Studien zu PPI für beide Intervalle einen signifikanten Unterschied feststellen (ebd.). Einige Autoren halten das Intervall von 60 ms jedoch potenziell für das sensitivste, um Unterschiede der Präpulsinhibition zu erfassen (Swerdlow et al., 2008). Bei Schizophrenie-Erkrankten ist das

PPI-Defizit bei einem Intervall von 60 ms zudem am ausgeprägtesten (Swerdlow et al., 2006, Morales-Munoz et al., 2016). Ein weiterer interessanter Aspekt hierbei ist, dass die Normalisierung von PPI-Defiziten Schizophrenie-Erkrankter durch Antipsychotika zu diesem Intervall den geringsten Effekt zeigt, die Defizite der Präpulsinhibition bei einem Intervall von 60 ms also die stärkste Resistenz gegenüber psychopharmakologischen Einflüssen aufweist (Swerdlow et al., 2008). Dies wird in Zusammenhang gestellt mit neuropsychologischen Experimenten, welche jenen Zeitraum als Grenze zwischen „vorbewusster“ und „bewusster“ Verarbeitung von Reizen ansehen (Libet et al., 1979, Kanabus et al., 2002). Tatsächlich lassen sich aufmerksamkeitsliche Einflüsse auf die Präpulsinhibition erst ab einem Intervall von 120 ms feststellen, was die Annahme stützt, dass zu diesem Zeitpunkt der Informationsverarbeitung bereits willentliche Prozesse stattfinden, zuvor jedoch vermutlich vorwiegend automatisch ablaufende, voraufmerksamkeitsliche Mechanismen greifen (Braff et al., 2001). Die Tatsache, dass PPI-Defizite Schizophrenie-Erkrankter bei einem Intervall von 60 ms am größten sind und zudem die geringste Verbesserung auf Antipsychotika zeigen, lässt die Vermutung zu, dass dieses Zeitfenster der sensorischen Verarbeitung möglicherweise eine entscheidende pathomechanistische Rolle einnimmt und der Übergang von vorbewusster zu bewusster Verarbeitung sensorischer Reize im Krankheitsbild der Schizophrenie besonders vulnerabel ist. Dass PRG-1 in unseren Ergebnissen auf genau jenes Intervall Einfluss zu nehmen scheint, hebt seine Wichtigkeit für die Integrität früher Filterprozesse zu einem entscheidenden Zeitpunkt hervor. Nebenbefundlich zeigte sich in unseren Ergebnissen eine gesteigerte Reaktion der R345T-Gen-tragenden auf einen Schreckimpuls. Da die Schreckreaktion oft in Bezug zu neuronaler Exzitabilität, insbesondere der unmittelbar an ihr beteiligten Hirnstrukturen wie dem Hirnstamm, gestellt wird (Valls-Sole, 2012), kann die in unseren Untersuchungen gemessene erhöhte Reaktion auf den alleinigen Schreckimpuls in der Gruppe der R345T-Mutationstragenden daher als Hinweis auf eine erhöhte Exzitabilität gesehen werden. Diese Interpretation sollte jedoch kritisch reflektiert werden, da multiple Variablen auf die Modulation der Schreckreaktion Einfluss nehmen und eine Kausalität zwischen Exzitabilität und Ausprägung der Schreckreaktion somit nicht ohne weiteres hergestellt werden kann.

In unseren Experimenten zum Einfluss von PRG-1 auf die Präpulsinhibition beim Menschen ließen sich die Ergebnisse aus dem Mausmodell der Arbeitsgruppe Vogt et al. replizieren, so dass eine Einflussnahme von PRG-1 auf sensomotorische Filterprozesse im menschlichen Gehirn angenommen werden kann. Die Modulation der Präpulsinhibition findet dabei in einer

frühen Phase an der Grenze zwischen vorbewusster und bewusster Reizverarbeitung statt und entspricht einem in der Schizophrenie vorhandenen Phänotyp.

5.1.3 Limitationen

Verschiedene limitierende Faktoren schränken die Übertragbarkeit unserer Ergebnisse ein und sind bei den Schlussfolgerungen zu berücksichtigen.

Die Stichprobengröße erreichte mit insgesamt 50 Testpersonen im Vergleich zu anderen Studien zu Filterprozessen ein mittleres Maß: Dieses reicht in vergleichbaren Studien von 20 Testpersonen (Griffith and Freedman, 1995) bis zu über 70 (Clementz et al., 1998). Allerdings muss beachtet werden, dass neun Personen aufgrund von Non-Startling Effekten nicht in die Auswertung der PPI und zwei Personen aufgrund einer fehlenden P50-Antwort auf S1 nicht in die Auswertung der P50-Suppression aufgenommen werden konnten. Weitere Untersuchungen mit größerem Stichprobenumfang zur Validierung der durch unsere Experimente aufgezeigten Ergebnisse sind sinnvoll.

Hinsichtlich der Repräsentativität der Stichprobe ist zu berücksichtigen, dass die Rekrutierung der Testpersonen an zwei unterschiedlichen Studienstandorten durchgeführt wurde. Dies und die Tatsache, dass die heterozygot angelegte Mutation R345T mit einer Häufigkeit von 0,66 % (Vogt et al., 2016) selten vorkommt, erschwert die Zusammenstellung einer repräsentativen Gruppe von Testpersonen. Durch Matching konnte jedoch eine Strukturgleichheit der Gruppen hinsichtlich Alter, Bildung, IQ und Geschlecht sichergestellt und in der weiteren statistischen Auswertung mittels Kovarianzanalyse der einflussnehmende Faktor des Studienstandortes berücksichtigt werden. Weiterhin wurden mittels strukturierten klinischen Interviews (MINI) durch geschultes Personal psychische Störungen der Testpersonen ausgeschlossen, welche einen verzerrenden Einfluss auf Repräsentativität und Ergebnisse der Studie nehmen könnten.

Eine Stärke der vorliegenden Untersuchung ist die Methodik. Die Paradigmen der P50-Suppression und PPI sind ein vielfach getestetes und reliables Verfahren zur Untersuchung von Filterprozessen (Turetsky et al., 2007). Es wurde stets auf die Aufrechterhaltung der Doppelverblindung geachtet. Die Durchführung der Experimente erfolgte akkurat und nach aktuellen wissenschaftlichen Kenntnissen (Light et al., 2010, Braff et al., 2001). Potenzielle Störfaktoren für EEG- und EMG-Signal wie elektromagnetische Wellen durch Mobilfunknetze wurden systematisch vermieden. Es erfolgte stets eine Qualitätskontrolle der EEG- und EMG-Signale mit

einer Impedanzgrenze von $< 10 \text{ k}\Omega$. Weitere den Versuchsablauf störende Faktoren wie Störgeräusche oder Unterbrechungen konnten umgangen werden. Die Auswertung der EEG- und EMG-Daten erfolgte nach gegenwärtigem Stand der Kenntnisse und mit aktueller Software. Eine potenzielle Fehlerquelle sind allerdings individuelle Faktoren der Testpersonen. Beispielsweise wird eine mögliche Einflussnahme durch Stress oder gerichtete Aufmerksamkeit auf P50-Suppression und Präpulsinhibition in der Literatur beschrieben (Yee et al., 2010, De la Casa et al., 2016, Braff et al., 2001). In der Durchführung der Experimente wurde daher auf eine angenehme Atmosphäre geachtet. Weiterhin wurden die Probandinnen und Probanden auf stets gleiche Weise instruiert, auf die präsentierten Töne zu achten. Eine stress- oder aufmerksamkeitsbedingte Beeinflussung kann im Einzelnen jedoch nicht ausgeschlossen werden. Zusammenfassend weisen methodische Verfahren und Durchführung der vorgelegten Studie lediglich geringe limitierende Faktoren auf. Die relativ geringe Stichprobengröße, welche durch die niedrige Prävalenz der heterozygoten Mutation bedingt ist, mag die Übertragbarkeit der dargestellten Ergebnisse begrenzen, jedoch lässt die hohe Signifikanz der gezeigten Resultate bereits wichtige Schlussfolgerungen zu. Da die Zusammenhänge zwischen PRG-1 und sensorischen Filterprozessen am Menschen bisher wenig untersucht sind, gelingt die Einordnung unserer Ergebnisse in bestehende wissenschaftliche Erkenntnisse vor allem im weiteren Sinne, sodass nachfolgende Studien zur Validierung unserer Befunde wünschenswert sind.

5.1.4 Schlussfolgerungen

Präpulsinhibition und P50-Suppression reflektieren als anerkannte Paradigmen früher Filterprozesse die Fähigkeit, redundante Reize in ihrer Weiterleitung bereits auf Ebene vorbewusstlicher Verarbeitung zu inhibieren. Dies dient vornehmlich der korrekten Verarbeitung von Information sowie Reduktion von Interferenzen und spiegelt einen für die korrekte Funktion höherer kognitiver Prozesse essenziellen Mechanismus wider.

Unsere Ergebnisse lassen die Annahme zu, dass PRG-1 als Teil des Lipidphosphat-Signalwegs an der glutamatergen Synapse auf diese frühen Verarbeitungsschritte einwirkt. Kann PRG-1 aufgrund des Einzelnukleotid-Polymorphismus R345T seine Funktion nicht mehr ausführen, schlägt sich dies unter anderem in mangelnder Inhibition redundanter Stimuli nieder. Dies zeigte sich in unseren Untersuchungen sowohl in einer verminderten P50-Suppression als auch einer reduzierten Präpulsinhibition der Mutationstragenden, was mit den Resultaten aus

dem Mausmodell übereinstimmt. Unsere eingangs gestellte Hypothese einer Beeinträchtigung von sensory gating und sensorimotor gating in der Gruppe der PRG-1^{R345T}-Gentragenden konnte demnach bestätigt werden.

Die in unseren Experimenten gemessenen Veränderungen sind darüber hinaus vergleichbar mit den pathologischen Befunden von P50-Suppression und Präpulsinhibition, welche bei psychiatrischen Krankheitsbildern, insbesondere dem der Schizophrenie, erhoben werden. Störungen in der Funktion von PRG-1 zeigen somit den gleichen Phänotyp wie bestimmte neuropsychiatrische Erkrankungen, weshalb das Molekül für das Verständnis pathologischer, aber auch salutogenetischer Prozesse im menschlichen Gehirn von hohem Interesse erscheint.

5.2 KLINISCHE RELEVANZ

Im Folgenden soll der Bezug zwischen den Ergebnissen dieser Arbeit und der klinischen Relevanz aufgezeigt werden, indem zunächst die Bedeutung von intakten Filterprozessen für die Integrität höherer kognitiver Funktionen herausgestellt sowie die Auswirkungen von defizienten Filterprozessen in neuropsychiatrischen Erkrankungen mit besonderem Augenmerk auf dem Krankheitsbild der Schizophrenie beleuchtet werden. Anschließend werden verschiedene Möglichkeiten der therapeutischen Einflussnahme auf Filterprozesse untersucht. Die Forschung zu PRG-1 wird so in den aktuellen neurowissenschaftlichen Forschungsstand mit Bezug zu neuen therapeutischen Ansätzen in Psychiatrie und Neurologie eingeordnet.

5.2.1 Bedeutung früher Filterprozesse für kognitive Funktionen

Die in dieser Arbeit untersuchten Filterprozesse spielen sich zu Beginn der Reizverarbeitung ab, repräsentieren also sehr frühe Verarbeitungsschritte im Prozess der reizgetriebenen Aufmerksamkeit. Frühe neuropsychologische Modelle wie Broadbents Theorie der seriellen Informationsverarbeitung gingen davon aus, dass Hirnareale, welche an der frühen Reizweiterleitung beteiligt sind, Information in passiver Weise ohne weitere Prozessierung an höhere kortikale Strukturen übermitteln und erst dort die relevanten Verarbeitungsschritte stattfinden (Broadbent, 1965). Durch intensive Forschung und Entwicklung neuer Methoden entstand jedoch ein komplexeres Bild kognitiver Prozesse, welches die Rolle früher und vorbewusstlicher Prozesse in der Informationsverarbeitung für intakte kortikale Funktionen zunehmend hervorhebt (Javitt, 2009b). Verschiedene Arbeiten konnten den Zusammenhang zwischen intakten Filterprozessen und der Ausführung von Aufgaben herstellen, die kognitive Prozesse wie Aufmerksamkeitsaktivierung, Daueraufmerksamkeit, selektive Aufmerksamkeit und Inhibition irrelevanter Stimuli betreffen (Lijffijt et al., 2009, Yadon et al., 2009, Wan et al., 2008, Smith et al., 2010). Die Annahme, dass frühe Filterprozesse der Identifizierung irrelevanter Stimuli dienen, um die selektive Wahrnehmung Ziel-relevanter Informationen zu ermöglichen, wird durch diese Ergebnisse gestützt. Frühen Filterprozessen kommt daher eine protektive Funktion in der Erhaltung höherer kognitiver Prozesse zu, indem sie eine Reizüberladung kortikaler Strukturen verhindern (Jones et al., 2016). Den Auswirkungen defizitärer Filterprozesse auf kognitive Funktionen im Rahmen von neuropsychiatrischen Erkrankungen

wird daher ein hohes Interesse zuteil. Diese sollen im Folgenden in Bezugnahme auf das Krankheitsbild der Schizophrenie behandelt werden.

5.2.2 Auswirkungen defizitärer Filterprozesse in der Schizophrenie

Aufgrund verschiedener wissenschaftlicher Erkenntnisse hat sich das pathophysiologische Verständnis der Schizophrenie in den letzten Jahrzehnten tiefgreifend verändert. Die Dopamin-Hypothese wurde lange Zeit als ätiologisches Modell für die Positivsymptomatik des Krankheitsbildes herangezogen, stieß aber in der Erklärung von Negativsymptomen und kognitiven Einschränkungen an ihre Grenzen. Nach und nach wich das Modell daher einem umfassenderen Blick auf verschiedene in der Schizophrenie beeinträchtigte Neurotransmittersysteme, hierunter Glutamat und NMDA-Glutamat-Rezeptoren, γ -Aminobuttersäure (GABA) sowie Nikotin bzw. nikotinische Acetylcholin-Rezeptoren (Adler et al., 1998, Cohen et al., 2015, Uno and Coyle, 2019). Einhergehend mit einem tieferen Verständnis des neuronalen Ungleichgewichts in der Schizophrenie wurde auch den frühen Filtermechanismen zunehmendes Interesse zuteil (Javitt, 2009a). Tatsächlich gingen McGhie und Chapman bereits zu Beginn der Erforschung neurokognitiver Mechanismen der Schizophrenie davon aus, dass der dem Krankheitsbild zugrunde liegende Pathomechanismus unter anderem in mangelnder Inhibition irrelevanter Information besteht. Bei Befragungen beschrieben Erkrankte ihre Wahrnehmung als eine Flut an Informationen, die sie nicht sortieren könnten und durch die sie überfordert seien. Die Autoren schlossen aus den Aussagen der Patientinnen und Patienten, dass eine Vielzahl an Symptomen des Krankheitsbildes wie Denkstörung, katatonische Episoden und psychische Verlangsamung letztendlich auf mangelnde Filterfunktion früher Informationsverarbeitungsschritte zurückzuführen ist (McGhie and Chapman, 1961).

Die Annahme mangelnder Inhibition als Pathomechanismus der Schizophrenie aus den subjektiven Berichten Betroffener ließ sich später anhand der Untersuchungen von P50-Suppression und PPI als objektive Messinstrumente für defizitäre Filterprozesse unterstützen (Freedman et al., 1987, Geyer and Braff, 1987). Tatsächlich stellten sich eine ungenügende P50-Suppression und Präpulsinhibition als stabiles und reproduzierbares psychophysiologisches Merkmal heraus (vgl. Abb. 13 und 14), welches zudem eine hereditäre Komponente aufweist. Aufgrund dieser Charakteristiken gelten Defizite im P50- und PPI-Paradigma als Endophänotyp der Schizophrenie (Turetsky et al., 2007).

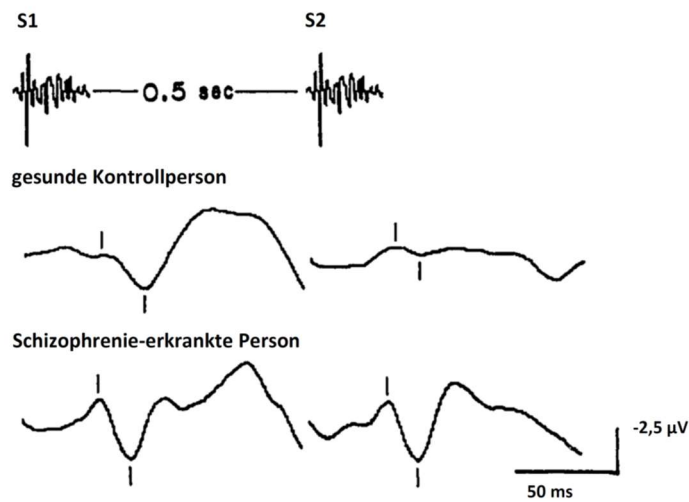


Abbildung 13: P50-Suppression einer an Schizophrenie erkrankten und einer Kontrollperson. Die mit einem senkrechten Strich markierte positive Amplitude zeigt die P50-Antwort an, die unmittelbar vorangehende negative Amplitude dient als Referenz (modifiziert nach Adler et al., 1990a).

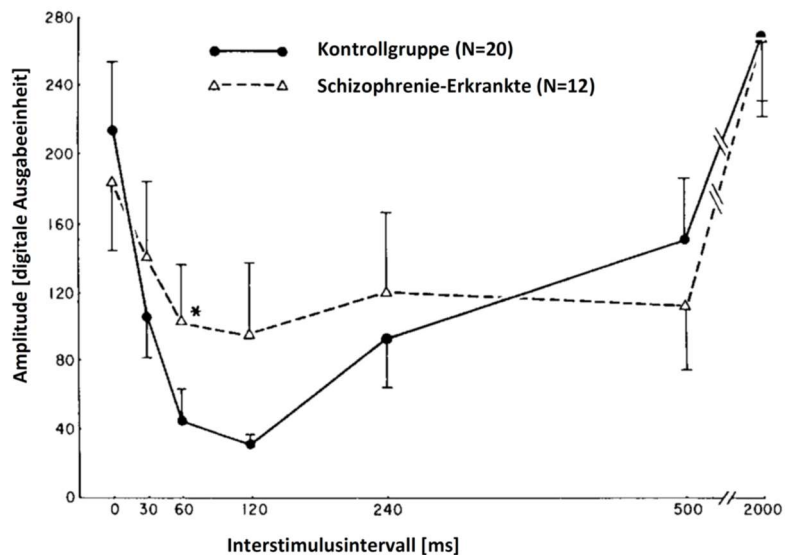


Abbildung 14: Schreckreaktion im Rahmen der Präpulsinhibition bei Schizophrenie-Erkrankten und Kontrollpersonen in Abhängigkeit vom Interstimulusintervall (modifiziert nach Braff et al., 2001).

Im vorangegangenen Kapitel wurden bereits einige der neuropsychologischen Zusammenhänge zwischen Aufmerksamkeit und frühen Filterprozessen aufgezeigt. Nachfolgend soll nun geprüft werden, inwieweit defiziente Filterprozesse mit Symptomen der Schizophrenie korrelieren. Hierzu werden die drei Symptomkomplexe Positivsymptomatik, Negativsymptomatik und kognitive Defizite separat untersucht.

Zur Positivsymptomatik werden Ich-Störungen u.a. im Sinne von Fremdbeeinflussungserleben, Halluzinationen, am häufigsten akustischer Natur, und Wahnwahrnehmungen, beispielsweise im Rahmen von Verfolgungswahn, gezählt (Mueser and McGurk, 2004). Javitt und

Freedman postulierten einen Zusammenhang zwischen sensorischen Filterprozessen und Halluzinationen, beruhend auf Daten, in welchen P50-Defizite mit der Frequenz und Intensität von akustischen Halluzinationen korrelieren. Sie vereinbarten dies mit der Funktion sensorischer Filterprozesse, im physiologischen Zustand eine Überladung des Gehirns mit Reizen und somit eine übermäßige Antwort auf externe Stimuli zu verhindern (Javitt and Freedman, 2015). Thoma et al. zeigten in Untersuchungen des P50-Paradigmas während akustischen Halluzinationen ferner signifikante Verschlechterung der P50-Suppression im Zustand aktiver Halluzination, was den Autoren zufolge darauf hinweisen könnte, dass Defizite in der frühen Verarbeitung akustischer Reize nicht kompensiert werden können und zu Störungen höherer kognitiver Prozesse führen (Thoma et al., 2017). Des Weiteren konnten Croft et al. Defizite der P50-Suppression in Zusammenhang mit Wahrnehmungsveränderungen und der Entwicklung magischer Ideen bei schizotyper Störung stellen, was sie zu der Annahme führte, dass defiziente Filterprozesse und Positivsymptomatik miteinander in Beziehung stehen (Croft et al., 2001). Ebenso werden PPI-Defizite mit Positivsymptomen assoziiert: Wang et al. konnten eine positive Korrelation zwischen Defiziten der Präpulsinhibition und Werten des PANSS (positive and negative syndrome scale) für Positivsymptomatik feststellen (Wang et al., 2013). Da mangelnde Präpulsinhibition sowohl für Schizophrenie als auch für andere mit Psychose assoziierte Erkrankungen, beispielsweise bipolar affektive Störungen mit psychotischen Symptomen, beschrieben ist (Perry et al., 2001, Braff et al., 2001), wurden PPI-Defizite von Morales-Muñoz et al. als Indikator der Anfälligkeit für das Auftreten psychotischer Symptome vorgeschlagen (Morales-Munoz et al., 2016).

Der Symptomkomplex der sogenannten Negativ- oder Minussymptomatik umfasst Anhedonie (vermindertes Freudempfinden), Avolition (Antriebsminderung), Alogie (Sprachverarmung), Affektverflachung und verstärkten sozialen Rückzug (Blanchard and Cohen, 2006). Die Behandlungsmöglichkeiten der Negativsymptomatik erweisen sich derzeit als begrenzt und oftmals unzureichend. Zugleich tragen die genannten Symptome in hohem Maß zur psychosozialen Beeinträchtigung Erkrankter bei, weshalb sie als für das funktionale Outcome und die Möglichkeit der gesellschaftlichen Teilhabe wesentlicher Einflussfaktor angesehen werden (Hunter and Barry, 2011). Der Zusammenhang zwischen Defiziten früher Filterprozesse und Negativsymptomen ist in der Literatur allerdings nicht eindeutig beschrieben. Adler et al. konnten beispielsweise keine Korrelation zwischen mangelnder P50-Suppression und der Ausprägung der Negativsymptomatik feststellen und schlossen daraus, dass beide Phänomene voneinander unabhängig sind (Adler et al., 1990b). Demgegenüber stehen die Ergebnisse von

Louchart-de la Chapelle et al., die eine signifikante Korrelation zwischen Defiziten der P50-Suppression und Negativsymptomen konstatieren und darüber hinaus eine lineare Beziehung ableiten konnten: Je geringer die P50-Suppression ausfiel, desto ausgeprägter waren die Negativsymptome (Louchart-de la Chapelle et al., 2005). Ein Konsensus bezüglich eines Zusammenhangs zwischen defizitären Filterprozessen und Negativsymptomen kann aufgrund der widersprüchlichen Resultate nicht festgestellt werden.

Kognitive Defizite wurden schon im späten 19. Jahrhundert durch Emil Kraepelins Beobachtungen und Bezeichnung der „dementia praecox“ als ein wesentliches Merkmal der Schizophrenie beschrieben (Javitt, 2009b). Bei Ausbruch der Erkrankung weicht der IQ Betroffener im Schnitt um eine Standardabweichung vom Median ab und erreicht Werte von 80-85 (ebd.). Lag das Augenmerk in der Erforschung kognitiver Defizite in der Schizophrenie zunächst hauptsächlich auf kontrollierten (top-down) Prozessen, so wird den reizgetriebenen (bottom-up) Prozessen unlängst zunehmendes Interesse zuteil (ebd.). Der Zusammenhang zwischen defizitären Filterprozessen und kognitiven Beeinträchtigungen wurde überdies inzwischen mehrfach belegt; hierbei scheinen insbesondere Aufmerksamkeitsprozesse, Arbeitsgedächtnis und Verarbeitungsgeschwindigkeit gestört zu sein, Aufgaben also, in denen das Aussortieren irrelevanter Stimuli von besonderer Relevanz ist (Hamilton et al., 2018, Smith et al., 2010, Cullum et al., 1993). Aufgrund des hohen Stellenwerts des Symptomkomplexes der kognitiven Einschränkungen in der Schizophrenie für berufliche und gesellschaftliche Teilhabe (Green et al., 2000) kommt auch den sie beeinflussenden Filterprozessen eine besondere Bedeutung zu. Tatsächlich konnte eine Korrelation zwischen defizitären Filterprozessen selbst und dem funktionalen Outcome Schizophrenie-Erkrankter festgestellt werden: Santos et al. zeigten, dass mangelhafte Filterprozesse in signifikantem Maß mit psychosozialen und funktionalen Beeinträchtigungen einhergehen (Santos et al., 2010). Darüber hinaus stellten Micoulaud-Franchi et al. einen Zusammenhang zwischen defizienten Filterprozessen, Störungen der Wahrnehmung und einer verminderten Lebensqualität der Betroffenen her (Micoulaud-Franchi et al., 2016).

Zusammenfassend zeigen Defizite in sensorischen und sensomotorischen Filterprozessen also weitreichende Auswirkungen auf verschiedene kognitive Prozesse und beeinträchtigen die Funktionsweise des Gehirns in erheblicher Weise. Sie stehen in Zusammenhang mit der Positivsymptomatik, nicht eindeutig jedoch mit der Negativsymptomatik der Schizophrenie. Darüber hinaus beeinflussen sie in bedeutendem Maß höhere kognitive Funktionen und sind da-

her zu einem gewissen Grad verantwortlich für kognitive Defizite, die im Rahmen der Schizophrenie, aber auch anderer neuropsychiatrischer Erkrankungen auftreten. Sowohl defizitäre Filterprozesse als auch kognitive Einschränkungen korrelieren mit dem funktionalen Outcome von Erkrankten, wobei kognitive Defizite in diesem Bezug als stärkste Determinante angesehen werden (Green et al., 2000). Das Krankheitsbild der Schizophrenie zieht hochgradige psychosoziale Beeinträchtigungen im Leben der Betroffenen nach sich und gehört zu den zehn häufigsten Ursachen einer Berufsunfähigkeit (Mueser and McGurk, 2004). Daher ist die Kenntnis der diese Einschränkungen verursachenden Faktoren von großem Wert, um sie therapeutisch adressieren zu können.

5.2.3 Frühe Filterprozesse in Pathologien der Psychiatrie und Neurologie

Defizitäre Filterprozesse sind für das Krankheitsbild der Schizophrenie ausführlich beschrieben (z. B. Patterson et al., 2008, Bramon et al., 2004, Braff et al., 2001, Turetsky et al., 2007); sie sind jedoch für weitere neuropsychiatrische Erkrankungen von Belang, die hier kurz angesprochen seien.

Robuste Defizite sensomotorischer Filterprozessen sind für Zwangsstörung und Tourette-Syndrom beschrieben (Braff et al., 2001, Kohl et al., 2012). Beiden Erkrankungen wird pathomechanistisch eine mangelnde Inhibition unerwünschter Reize, Gedanken oder Verhaltensweisen zugrunde gelegt (Swerdlow et al., 1992). Weiterhin werden defizitäre Filterprozesse regelmäßig in Schizophrenie-Spektrum-Störungen wie der schizotypen Störung (Wan et al., 2017) und bei bipolarer Störung sowohl mit als auch ohne psychotische Symptome beobachtet (Cheng et al., 2016). Ähnlich wie im Krankheitsbild der Schizophrenie konnte für die bipolare Störung mit psychotischen Symptomen sowohl bei Erkrankten als auch bei deren gesunden Verwandten ein P50-Defizit nachgewiesen werden (Schulze et al., 2007). Diese Befunde bekräftigen den Zusammenhang zwischen defizitären Filterprozessen und psychotischer Symptomatik und legen eine sensorische Filtermechanismen und psychotisches Erleben beeinflussende genetische Komponente dieser beiden Erkrankungen nahe.

Der in vorangegangenen Kapiteln aufgezeigte enge Bezug zwischen Filterprozessen und Aufmerksamkeit lässt eine Einflussnahme in weiteren aufmerksamkeitsbezogenen Erkrankungen wie ADHS (Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung) und Autismus-Spektrum-Störungen vermuten. Tatsächlich ist die Studienlage hierzu kontrovers. Holstein et al. konnten für das Aufmerksamkeitsdefizitsyndrom bei Erwachsenen zwar Defizite in der P50-Suppression,

nicht jedoch in der Präpulsinhibition nachweisen (Holstein et al., 2013). Schulz-Juergensen et al. zeigten hingegen einen Effekt von Methylphenidat auf die Präpulsinhibition bei Kindern mit ADHS und schlossen daraus auf mögliche PPI-Defizite als pathomechanistischen Faktor der Erkrankung (Schulz-Juergensen et al., 2014). Auch für Autismus-Spektrum-Störungen liegt keine eindeutige Evidenz bezüglich Störungen von Filtermechanismen vor. Hier werden weitere Einflussfaktoren wie die Schwere der Erkrankung und das Alter diskutiert (Kohl et al., 2012, Sinclair et al., 2017). Zur Klärung der Problematik sind weitere Forschungsarbeiten nötig. Ein weiteres Krankheitsbild, welches insbesondere aufgrund seiner Relation zu einem Übermaß exzitatorischer Erregung hinsichtlich mangelnder Filterprozesse in der Literatur Erwähnung findet, ist die Epilepsie. Einige Arbeiten konnten eine signifikante Minderung von P50-Suppression und PPI im Falle einer manifesten Epilepsie oder aber in nicht-epileptischen Krampfanfällen nachweisen (Becker et al., 2011, Pouretamad et al., 1998). Die Zahl der Veröffentlichungen hierzu ist jedoch zu gering, um valide Aussagen treffen zu können.

Ebenfalls uneindeutig ist die Studienlage zu Filterprozessen in angstbezogenen Störungen: Bei Patientinnen und Patienten mit Posttraumatischem Belastungssyndrom wird zwar häufig eine ausgeprägtere Schreckreaktion beobachtet, Defizite der PPI und P50-Suppression sind jedoch nicht regelhaft beschrieben (Braff et al., 2001, Kohl et al., 2012).

Defizite in frühen Filterprozessen sind also in Zwangsstörung, Tourette-Syndrom, Schizophrenie-Spektrum-Störungen sowie bipolarer Störung von gesicherter Relevanz, in anderen Krankheitsbildern wie ADHS, Autismus-Spektrum-Störungen, Epilepsie und angstbezogenen Störungen bedürfen sie noch intensiverer Forschung.

5.2.4 Einfluss von Substanzen und Medikamenten auf frühe Filterprozesse

Verschiedene Substanzen wurden auf ihren Einfluss auf Präpulsinhibition und P50-Suppression untersucht. Hierbei sind aufgrund ihrer Rolle im Krankheitsbild der Schizophrenie insbesondere Katecholamine, atypische Antipsychotika und cholinerge Substanzen wie Nikotin hervorzuheben.

Eine Einflussnahme von Katecholaminen auf sensomotorische und sensorische Filterprozesse wird vermutet, da diese an dem häufig als Pathomechanismus psychiatrischer Erkrankungen herangezogenen Ungleichgewicht zwischen Neurotransmittern maßgeblich beteiligt sind und auf die für korrekte Filtermechanismen grundlegende E/I Balance einwirken (Waldo et al., 1994). Diese Annahme konnte in verschiedenen Versuchen gefestigt werden. Zum einen

führte die tierexperimentelle Applikation von Yohimbin als Antagonist an α_2 -Rezeptoren, welche normalerweise die Ausschüttung von Noradrenalin auf präsynaptischer Ebene hemmen, einen Verlust sensorischer Filterfunktionen herbei (Adler et al., 1994, Stevens et al., 1993). Weiterhin konnte gezeigt werden, dass der Dopamin-Agonist Apomorphin die Präpulsinhibition signifikant reduzierte, wohingegen Dopaminantagonisten sie wiederherstellten (Mansbach et al., 1988). Eine erhöhte Noradrenalin- und Dopaminkonzentration scheint sensorische Filterprozesse also negativ zu beeinflussen. Die Tatsache, dass der Katecholamin-Metabolismus bei Schizophrenie-Erkrankten erhöht ist (Waldo et al., 1994), sensorische Filterprozesse zugleich reduziert sind (Freedman et al., 1987), stützt diese These.

Weitere Untersuchungen widmeten sich den Effekten von Antipsychotika auf frühe Filterprozesse bei an Schizophrenie erkrankten Personen. Da diese Medikamente in das neurochemische Ungleichgewicht regulierend eingreifen, wurde angenommen, dass sie defiziente Filterprozesse der Erkrankten restituieren würden. Tatsächlich konnte dies jedoch nur für einige atypische Antipsychotika bestätigt werden; konventionelle Antipsychotika zeigten hingegen keine Einflussnahme auf frühe Filterprozesse (Light et al., 2000, Becker et al., 2004). Der die P50-Suppression und Präpulsinhibition normalisierende Effekt wurde in der Literatur sowohl für Clozapin (Nagamoto et al., 1996, Becker et al., 2004, Light et al., 2000, Kumari et al., 1999) als auch für Olanzapin (Light et al., 2000, Wynn et al., 2007) mehrfach berichtet. Es wird angenommen, dass beide Substanzen neben ihrer Eigenschaft als Serotonin-Rezeptor-Antagonisten (s.u.) zusätzlich Acetylcholin im Hippokampus freisetzen (Shirazi-Southall et al., 2002). Die in Kapitel 2.1.2.1 beschriebenen hippokampalen CA3- und CA4-Interneurone werden durch cholinergen Input aktiviert (Luntz-Leybman et al., 1992) und verstärken ihren inhibitorischen Einfluss auf nachgeschaltete Pyramidenzellen, wodurch nachfolgend eintreffende Stimuli in ihrer Weiterleitung gehemmt werden (Turetsky et al., 2007). Weiterhin scheint der Clozapin ebenfalls zugesprochene antagonistische Effekt am 5-Hydroxytryptamin-3 (5HT₃) Serotonin-Rezeptor eine Rolle in der Modulation inhibitorischer Filterprozesse einzunehmen, wie die Ergebnisse von Adler et al. andeuten: Schizophrenie-Erkrankte mit einer konventionellen Antipsychotika-Medikation wiesen bei zusätzlicher Gabe des selektiven 5HT₃-Antagonisten Ondansetron eine verbesserte P50-Suppression auf (Adler et al., 2005).

Des Weiteren konnte auch für Nikotin ein Effekt auf frühe Filterprozesse festgestellt werden: Sowohl defiziente P50-Suppression als auch mangelnde Präpulsinhibition bei Schizophrenie-Erkrankten zeigten eine signifikante Verbesserung nach Nikotinkonsum (Adler et al., 1993, Kumari et al., 2001). Dabei scheint der positive Effekt passagerer Natur zu sein: Die Werte der

P50-Suppression näherten sich schon nach fünfzehn Minuten dem Ausgangsniveau an (s. Abb. 16) (Adler et al., 1993). Dem erhöhten Nikotinkonsum Schizophrenie-Erkrankter, der sich mit einer Prävalenz von 70-80 % auf dem doppelt bis dreifachen Niveau des Bevölkerungsdurchschnitt bewegt (Hughes et al., 1986, de Leon et al., 1995), wird daher oftmals ein unbewusster „selbstmedizierender“ Charakter zugewiesen (Goff et al., 1992).

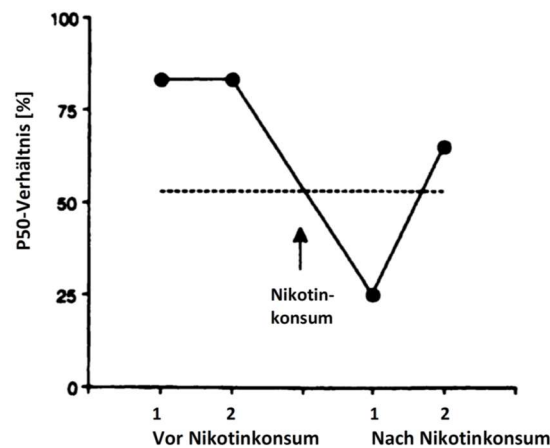


Abbildung 15: Einfluss von Nikotinkonsum auf die P50-Suppression: P50-Verhältnis S2/S1 [%] von Schizophrenie-Erkrankten (N=10) vor und nach Nikotinkonsum durch Rauchen (modifiziert nach Adler et al., 1993).

Interessanterweise zeigte sich in weiteren Studien zudem eine Beziehung der Wirkmechanismen von Clozapin und Nikotin: Zum einen sprachen Raucher auf die Behandlung mit Clozapin besser an als Nicht-Raucher, zum anderen wiesen mit Clozapin behandelte Patientinnen und Patienten einen reduzierten Nikotinkonsum im Vergleich zu mit konventionellen Antipsychotika Behandelten auf. Dies suggeriert, dass Clozapin und Nikotin auf ähnliche Weise pathologische Prozesse der Schizophrenie zu korrigieren vermögen (McEvoy et al., 1999). Verschiedene Erklärungsmodelle führen dies wiederum auf die cholinerge Wirkung beider Substanzen zurück (Turetsky et al., 2007). Hierbei ist insbesondere der Rezeptorsubtyp $\alpha 7$ von Interesse, der bei Schizophrenie-Erkrankten eine geringere Expressierung in Hippokampus (Freedman et al., 1995), Thalamus (Court et al., 1999) und frontalem Kortex (Guan et al., 1999) aufweist und daher in pathophysiologischen Zusammenhang mit der Erkrankung gestellt wird. Ein partieller Agonist dieses Rezeptors (DMXB, 3-(2,4-Dimethoxybenzyliden)-Anabasin) konnte eine Verbesserung sensorischer Filterprozesse bei Schizophrenie-Erkrankten herbeiführen und wird daher als potentielles Therapeutikum diskutiert, welches sowohl neurokognitive Defizite der Schizophrenie adressiert als auch möglicherweise den gesundheitsschädlichen Tabakkonsum Erkrankter zu reduzieren vermag (Olinic and Stevens, 2007).

Zusammenfassend konnte verschiedenen Substanzen wie Katecholaminen, den Antipsychotika Clozapin und Olanzapin sowie Agonisten nikotinischer Acetylcholinrezeptoren eine Einflussnahme auf frühe Filterprozesse nachgewiesen werden. Die Erforschung dieser Zusammenhänge ist mit Blick auf die Bedeutung intakter Filtermechanismen für kognitive Funktionen und psychische Gesundheit von hoher Relevanz bezüglich der Entwicklung therapeutischer Strategien in den genannten Krankheitsbildern. Unter Bezugnahme zur Rolle von PRG-1 in diesem Kontext sei auf die bereits in Kap. 2.2.3 beschriebenen Effekte der Autotaxin-Inhibitoren HA-130 und PF8380 hingewiesen, welche die Synthese von LPA inhibieren und Defizite der P50-Suppression und Präpulsinhibition von PRG-1^{+/-}-Mäusen normalisieren konnten (Vogt et al., 2016). Dieser Mechanismus ist ein in Hinblick auf neue psychopharmakologische Therapeutika vielversprechender, jedoch im zentralen Nervensystem bisher nur am Tiermodell gesteuerter Ansatz.

5.3 AUSBLICK

Psychische Erkrankungen können mit erheblichen Einschränkungen im Leben der Betroffenen einhergehen und scheinen in ihrer Prävalenz und globalen Krankheitslast unterschätzt zu werden (Vigo et al., 2016). Gleichzeitig fehlt es an bedeutenden Fortschritten therapeutischer Möglichkeiten, sodass neue Strategien in der Behandlung insbesondere schwerwiegender psychiatrischer Erkrankungen notwendig werden (Hornix et al., 2019). Hierzu ist das Verständnis der zugrunde liegenden Pathophysiologie und Neurobiologie essenziell. Von einigen Autoren wird in diesem Zusammenhang ein Paradigmenwechsel in der Klassifizierung von Erkrankungen vorgeschlagen, der neurobiologischen Parametern einen höheren Stellenwert in Einteilung und Behandlung von psychiatrischen Erkrankungen beimisst (ebd.). Dies basiert auf der Beobachtung, dass bestimmte neurobiologische Mechanismen häufig nicht nur in einem, sondern in verschiedenen Krankheitsbildern auftreten und daher als mögliches Target für neue therapeutische Strategien besonders interessant erscheinen (ebd.). Ein Beispiel hierfür sind sensorische Filterprozesse, die, wie in den vorangegangenen Kapiteln gezeigt, als krankheitsübergreifendes Merkmal aufgefasst und zum Teil in Zusammenhang mit verschiedenen Aspekten der Krankheitssymptomatik gestellt werden können (Braff et al., 2001, Javitt and Freedman, 2015, Hamilton et al., 2018 u.a.). Dies hat zur Folge, dass sie als vielversprechendes Mittel zur Entwicklung neuer therapeutischer Herangehensweisen diskutiert werden und verschiedene Ansätze zur Verbesserung sensorischer und kognitiver Defizite bereits erforscht werden (Hornix et al., 2019, Potter et al., 2006). Einige dieser zum Teil experimentellen Ansätze werden nachfolgend vorgestellt und anschließend die Forschung zu PRG-1 in den Kontext therapeutischer Strategien eingeordnet.

Eine Möglichkeit der Korrektur defizitärer Filterprozesse liegt in der tiefen Hirnstimulation, welche für die Therapie von Erkrankungen mit Bewegungsstörungen wie Morbus Parkinson bereits etabliert, in anderen neuropsychiatrischen Krankheitsbildern jedoch noch zu den experimentellen Behandlungsmöglichkeiten gehört. In tierexperimentellen Forschungsarbeiten wurden unter anderem Strukturen des an der Regulation der Präpulsinhibition beteiligten corticostriatopallidothalamischen neuronalen Netzwerks untersucht, um Areale für eine potentielle tiefe Hirnstimulation zu identifizieren, welche PPI-Defizite korrigieren und sich somit als therapeutische Option in den Krankheitsbildern Schizophrenie, Tourette-Syndrom und Zwangsstörung eignen könnte (Schwabe and Krauss, 2018). Andere Arbeiten wiederum heben die Bedeutung korrekter Informationsverarbeitung auf früher Ebene für die Funktion höherer

kognitiver Fähigkeiten hervor und entwickelten auf neurokognitiver Basis Aufgaben, welche gezielt frühe Filterprozesse, d.h. reizgetriebene („bottom-up“) Informationsverarbeitung trainieren. Dieses sogenannte auditive Training zeigte sowohl eine Normalisierung gestörter Filterprozesse als auch eine Verbesserung bestimmter kognitiver Fähigkeiten, wodurch die These der Autoren gestützt wurde, dass sich pathologische Mechanismen zumindest in frühen Stadien aufgrund von neuronaler Plastizität normalisieren können (Adcock et al., 2009). Weitere Ansätze widmen sich der pharmakologischen Intervention zur Korrektur defizitärer Filterprozesse. Den bereits in Anwendung befindlichen Medikamenten Clozapin und Olanzapin konnte ein regulierender Effekt auf Filterprozesse im Sinne einer Verbesserung von Defiziten der P50-Suppression und Präpulsinhibition nachgewiesen werden (Nagamoto et al., 1996, Light et al., 2000, Kumari et al., 1999 u.a.). Mit der Entdeckung der Rolle nikotinischer Acetylcholin-Rezeptoren in der Regulation von Filterprozessen sowie im Krankheitsbild der Schizophrenie ergibt sich über am $\alpha 7$ -Rezeptor agonistisch wirkende Substanzen eine weitere therapeutische Option zur Modulation sensorischer Filterprozesse (Olincy and Stevens, 2007). Diese unterschiedlichen Beispiele legen dar, dass der Korrektur von defizitären Filterprozessen in der Behandlung neuropsychiatrischer Krankheitsbilder, insbesondere der Schizophrenie, mit Blick auf Verbesserung eingeschränkter kognitiver Fähigkeiten und hierdurch bedingter psychosoziale Beeinträchtigungen ein hoher Stellenwert beigemessen wird. Insofern kommt der Erforschung von Mechanismen und Molekülen mit regulierender Einflussnahme auf frühe Filterprozesse wie PRG-1 eine hohe Bedeutung zu. Eine Besonderheit ist hierbei, dass PRG-1 durch seinen Einfluss auf die exzitatorische Signaltransmission wie auch auf Prozesse synaptischer Plastizität mehrere verschiedene Funktionen einnimmt, die sowohl im Hinblick auf das tiefere Verständnis psychopathologischer Mechanismen als auch im Hinblick auf therapeutische Belange von Interesse sind. Ein diesbezüglich vielversprechender Ansatz ist die Einflussnahme auf den durch PRG-1 regulierten LPA-Metabolismus durch pharmakologische Hemmung der LPA-Synthese mittels Autotaxin-Inhibitoren. Hierdurch konnten sowohl in PRG-1-defizienten Mäusen als auch in einem für Schizophrenie etablierten, durch Applikation von Ketamin induzierten Mausmodell Schizophrenie-typische psychopathologische Veränderungen wie PPI-Defizite und neuronale Hyperexzitabilität effektiv reduziert werden (Thalman et al., 2018, Vogt et al., 2016). Während sich die Forschung zu Autotaxin-Inhibitoren in neuropsychiatrischen Erkrankungen noch in der präklinischen Phase befindet, kann in der Forschung zu rheumatischen Erkrankungen wie systemische Sklerose und idiopathische Lungenfibrose ein Autotaxin-Inhibitor, GLPG1690, aktuell bereits in Phase-2- und Phase-3-Studien untersucht

werden (Matralis et al., 2019, Herr et al., 2020). Aufgrund seiner hydrophoben Eigenschaften, die es GLPG1690 erlauben könnten, die Blut-Hirn-Schranke zu passieren, wäre eine zukünftige Verwendung der Substanz für Erkrankungen des ZNS vorstellbar (Herr et al., 2020). Weitere pharmakologische Eingriffe in den PRG-1- und LPA-Metabolismus sind denkbare therapeutische Optionen. Möglichkeiten der Einflussnahme, die es zu untersuchen gilt, betreffen beispielsweise die Regulation der Expression des Gens. Da PRG-1 in besonderem Maß perinatal und posttraumatisch, also zu bestimmten endogenen Gegebenheiten exprimiert wird, kann vermutet werden, dass seine Expression auch durch exogene Faktoren steuer- und induzierbar sein könnte. Im Rahmen von Untersuchungen der PRG-1 Expression konnte Math2 (auch Nex1) als Transkriptionsfaktor von PRG-1 identifiziert werden (Yamada et al., 2008). Zudem wurde eine weitere, Nex1-unabhängige Regulation der Expression durch eine spezifische Promotorregion ermittelt, deren Transkriptionsfaktoren jedoch noch unbekannt sind (Geist et al., 2012). Weitere Forschungsarbeiten zur Regulation der PRG-1-Expression sind zur Bestimmung möglicher Einflussnahme auf dessen Metabolismus nötig.

Fest steht, dass PRG-1 als ein in das komplexe Gebiet der Signalübertragung bioaktiver Lipide eingreifendes Molekül sowohl auf das neurochemische Gleichgewicht als auch auf die Ausbildung neuer Synapsen im zentralen Nervensystem Einfluss nimmt und somit wichtige kognitive Funktionen wie Filter- und Aufmerksamkeitsprozesse sowie Lernen und Gedächtnis moduliert. Die Tatsache, dass seine Fehlfunktion im Mausmodell psychopathologische und verhaltensbiologische Korrelate neuropsychiatrischer Erkrankungen induziert, macht PRG-1 bereits zu einem hochrelevanten neurowissenschaftlichen Objekt (Vogt et al., 2016). Darüber hinaus konnte sowohl in der Maus als auch am Menschen eine Einflussnahme auf sensorische Filterprozesse gezeigt werden, was im Kontext der Bestrebungen zur Entwicklung weiterführender Therapiestrategien, die krankheitsübergreifende neurobiologische Mechanismen in den Fokus rücken, in den aktuellen Trend neurowissenschaftlicher Forschung eingeordnet werden kann.

6 ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurden die Auswirkungen des zum Funktionsverlust führenden Einzelnukleotid-Polymorphismus R345T im *plasticity-related gene 1* am menschlichen Gehirn untersucht. Unserer Arbeit vorausgehende Forschungen *in vitro* zeigten eine erhöhte Erregbarkeit pyramidaler Neurone im Fall eines dysfunktionalen PRG-1, welche *in vivo* am Mausmodell bestätigt werden konnte (Trimbuch et al., 2009). Darüber hinaus ließen sich Beeinträchtigungen verschiedener Art in PRG-1-defizienten Mäusen feststellen: Die erhöhte Exzitabilität kortikaler Neurone ging einher mit Störungen in der frühen Informationsverarbeitung, welche sich im Weiteren auf höhere neuronale Prozesse der Wahrnehmung und des Verhaltens auswirkten und in der Gesamtheit ihrer Effekte ein verhaltensbiologisches Korrelat neuropsychiatrischer Erkrankungen ergaben (Vogt et al., 2016).

Unsere Ergebnisse legen nun dar, dass PRG-1 auch am menschlichen Gehirn Einfluss auf frühe Informationsverarbeitungsprozesse nimmt: Die heterozygote Anlage des Einzelnukleotid-Polymorphismus R345T führte in unseren Messungen zu einem Defizit der P50-Suppression und Präpulsinhibition, welche frühe sensorische bzw. sensomotorische Filterprozesse widerspiegeln. Die Integrität dieser Filtermechanismen ist für die Funktion des Gehirns essenziell und in psychiatrischen Erkrankungen wie Schizophrenie-Spektrum-Störungen, Zwangsstörungen oder bipolaren Störungen häufig beeinträchtigt, sodass sie als krankheitsübergreifendes neurobiologisches Merkmal verstanden werden können (Turetsky et al., 2007, Kohl et al., 2012, Hornix et al., 2019). Defiziente Filtermechanismen werden hierbei als mangelnde Fähigkeit verstanden, irrelevante Stimuli auf vorbewusstlicher Stufe auszublenden und gehen einher mit kognitiven Defiziten und hoher psychosozialer Beeinträchtigung, welche das funktionale Outcome und die Lebensqualität psychiatrischer Patientinnen und Patienten maßgeblich beeinflussen (Green et al., 2000, Santos et al., 2010, Micoulaud-Franchi et al., 2016). Gegenwärtige therapeutische Möglichkeiten adressieren diese Problematik jedoch häufig in unzureichender Weise, sodass die Notwendigkeit zur Forschung an neuen Behandlungsansätzen besteht (Olincy and Stevens, 2007). Hierbei ist die therapeutische Korrektur defizitärer Filterprozesse ein vielversprechendes Konzept. Diversen Substanzen und Medikamenten, hierunter im Wesentlichen die atypischen Antipsychotika Clozapin und Olanzapin sowie das oftmals in der Schizophrenie als Selbstmedikation deklarierte Nikotin, wurde eine Einflussnahme auf frühe Filtermechanismen im Sinne einer bis an Normalwerte heranreichenden Korrektur von

P50-Suppression und Präpulsinhibition bereits nachgewiesen (z.B. Light et al., 2000, Wynn et al., 2007, Adler et al., 1993). Zudem zeigte sich, dass eine durch Psychopharmaka korrigierte P50-Suppression mit der Verbesserung kognitiver Fähigkeiten an Schizophrenie erkrankter Patientinnen und Patienten einherging (Nagamoto et al., 1996).

Durch seine Einflussnahme auf die Übertragung exzitatorischer Potenziale an der Synapse trägt PRG-1 in protektiver Funktion zur Aufrechterhaltung des für intakte Filterprozesse und höhere kognitive Funktionen so wichtigen neuronalen Gleichgewichts bei. Aus diesem Grund stellen PRG-1 und der mit dem Molekül eng verknüpfte Lipidphosphat-Signalweg an der glutamatergen Synapse eine neue Interventionsmöglichkeit in der Behandlung kortikaler Hyperexzitabilität und defizienter Filterprozesse in neuropsychiatrischen Erkrankungen dar. Erste Erfolge verzeichnen hierbei die Autotaxin-Inhibitoren, welche die Synthese von LPA hemmen und im Tiermodell eine Wiederherstellung von P50-Suppression und PPI erzielten (Vogt et al., 2016, Thalman et al., 2018). Weitere pharmakologische Eingriffe in den Metabolismus von PRG-1 zur Stärkung seiner protektiven Funktion sind denkbar, bedürfen jedoch noch genauere Kenntnis der Expression und Funktionsweise des Moleküls. Bis zur klinischen Anwendung sind daher noch weitere umfangreiche experimentelle wie klinische Studien nötig. Da zunehmend psychiatrischen Erkrankungen zugrunde liegende neurobiologische Mechanismen wie sensorische Filterprozesse als vielversprechendes Target für neue therapeutische Strategien diskutiert werden (Hornix et al., 2019), reiht sich die Forschung zu PRG-1 in die aktuelle Entwicklung neurowissenschaftlicher Belange ein.

Die mit psychiatrischen Erkrankungen einhergehenden psychosozialen Folgen sind beträchtlich und stellen häufig sowohl für Erkrankte selbst als auch im gesamtgesellschaftlichen Kontext eine erhebliche Belastung dar. Aus diesem Grund kommt der Erforschung neuer Ansätze in der psychopharmakologischen Therapie mit dem Schwerpunkt der Behandlung neurokognitiver Defizite eine tragende Rolle zu, um langfristig die Möglichkeiten zur gesellschaftlichen Teilhabe und nicht zuletzt die Lebensqualität Betroffener zu verbessern.

7 LITERATURVERZEICHNIS

- ADCOCK, R. A., DALE, C., FISHER, M., ALDEBOT, S., GENEVSKY, A., SIMPSON, G. V., NAGARAJAN, S. & VINOGRADOV, S. 2009. When top-down meets bottom-up: auditory training enhances verbal memory in schizophrenia. *Schizophr Bull*, 35, 1132-41.
- ADLER, L. E., CAWTHRA, E. M., DONOVAN, K. A., HARRIS, J. G., NAGAMOTO, H. T., OLINCY, A. & WALDO, M. C. 2005. Improved P50 Auditory Gating With Ondansetron in Medicated Schizophrenia Patients. *American Journal of Psychiatry*, 162, 386-388.
- ADLER, L. E., GERHARDT, G. A., FRANKS, R., BAKER, N., NAGAMOTO, H., DREBING, C. & FREEDMAN, R. 1990a. Sensory physiology and catecholamines in schizophrenia and mania. *Psychiatry Res*, 31, 297-309.
- ADLER, L. E., HOFFER, L., NAGAMOTO, H. T., WALDO, M. C., KISLEY, M. A. & GIFFITH, J. M. 1994. Yohimbine impairs P50 auditory sensory gating in normal subjects. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 10, 249-257.
- ADLER, L. E., HOFFER, L. D., WISER, A. & FREEDMAN, R. 1993. Normalization of auditory physiology by cigarette smoking in schizophrenic patients. *Am J Psychiatry*, 150, 1856-61.
- ADLER, L. E., OLINCY, A., WALDO, M., HARRIS, J. G., GRIFFITH, J., STEVENS, K., FLACH, K., NAGAMOTO, H., BICKFORD, P., LEONARD, S. & FREEDMAN, R. 1998. Schizophrenia, sensory gating, and nicotinic receptors. *Schizophr Bull*, 24, 189-202.
- ADLER, L. E., WALDO, M. C. & FREEDMAN, R. 1985. Neurophysiologic studies of sensory gating in schizophrenia: Comparison of auditory and visual responses. *Biological Psychiatry*, 20, 1284-1296.
- ADLER, L. E., WALDO, M. C., TATCHER, A., CAWTHRA, E., BAKER, N. & FREEDMAN, R. 1990b. Lack of relationship of auditory gating defects to negative symptoms in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 3, 131-138.
- BECKER, J., GOMES, I., GHISOLFI, E. S., SCHUCH, A., RAMOS, F. L. P., EHLERS, J. A., NORA, D. B., LARA, D. R. & DA COSTA, J. C. 2004. Clozapine, but not typical antipsychotics, correct P50 suppression deficit in patients with schizophrenia. *Clinical Neurophysiology*, 115, 396-401.
- BECKER, J., SILVA FILHO, I. G., FILHO, H. F., SCHUCH, A., RAMOS, F. L., GHISOLFI, E. S., LARA, D. R. & COSTA, J. C. 2011. Pattern of P50 suppression deficit in patients with epilepsy and individuals with schizophrenia. *Arq Neuropsiquiatr*, 69, 460-5.
- BERES, A. M. 2017. Time is of the Essence: A Review of Electroencephalography (EEG) and Event-Related Brain Potentials (ERPs) in Language Research. *Appl Psychophysiol Biofeedback*, 42, 247-255.
- BLANCHARD, J. J. & COHEN, A. S. 2006. The structure of negative symptoms within schizophrenia: implications for assessment. *Schizophrenia bulletin*, 32, 238-245.
- BLUMENTHAL, T. D., CUTHBERT, B. N., FILION, D. L., HACKLEY, S., LIPP, O. V. & VAN BOXTEL, A. 2005. Committee report: Guidelines for human startle eyeblink electromyographic studies. *Psychophysiology*, 42, 1-15.
- BOUTROS, N. N., BROCKHAUS-DUMKE, A., GJINI, K., VEDENIAPIN, A., ELFAKHANI, M., BURROUGHS, S. & KESHAVAN, M. 2009. Sensory-gating deficit of the N100 mid-latency auditory evoked potential in medicated schizophrenia patients. *Schizophr Res*, 113, 339-46.
- BRAFF, D. L. & GEYER, M. A. 1990. Sensorimotor gating and schizophrenia. Human and animal model studies. *Arch Gen Psychiatry*, 47, 181-8.
- BRAFF, D. L., GEYER, M. A. & SWERDLOW, N. R. 2001. Human studies of prepulse inhibition of startle: normal subjects, patient groups, and pharmacological studies. *Psychopharmacology (Berl)*, 156, 234-58.
- BRAMON, E., RABE-HESKETH, S., SHAM, P., MURRAY, R. M. & FRANGOU, S. 2004. Meta-analysis of the P300 and P50 waveforms in schizophrenia. *Schizophr Res*, 70, 315-29.

- BRAUER, A. U. & NITSCH, R. 2008. Plasticity-related genes (PRGs/LRPs): a brain-specific class of lysophospholipid-modifying proteins. *Biochim Biophys Acta*, 1781, 595-600.
- BRAUER, A. U., SAVASKAN, N. E., KUHN, H., PREHN, S., NINNEMANN, O. & NITSCH, R. 2003. A new phospholipid phosphatase, PRG-1, is involved in axon growth and regenerative sprouting. *Nat Neurosci*, 6, 572-8.
- BROADBENT, D. E. 1965. Information processing in the nervous system. *Science*, 150, 457-62.
- BUNNEY, W. E., JR., HETRICK, W. P., BUNNEY, B. G., PATTERSON, J. V., JIN, Y., POTKIN, S. G. & SANDMAN, C. A. 1999. Structured Interview for Assessing Perceptual Anomalies (SIAPA). *Schizophr Bull*, 25, 577-92.
- CHANG, W. P., ARFKEN, C. L., SANGAL, M. P. & BOUTROS, N. N. 2011. Probing the relative contribution of the first and second responses to sensory gating indices: a meta-analysis. *Psychophysiology*, 48, 980-92.
- CHENG, C. H., CHAN, P. S., LIU, C. Y. & HSU, S. C. 2016. Auditory sensory gating in patients with bipolar disorders: A meta-analysis. *J Affect Disord*, 203, 199-203.
- CHOWDHURY, R. H., REAZ, M. B., ALI, M. A., BAKAR, A. A., CHELLAPPAN, K. & CHANG, T. G. 2013. Surface electromyography signal processing and classification techniques. *Sensors (Basel)*, 13, 12431-66.
- CLEMENTZ, B. A., GEYER, M. A. & BRAFF, D. L. 1998. Multiple site evaluation of P50 suppression among schizophrenia and normal comparison subjects. *Schizophr Res*, 30, 71-80.
- COHEN, S. M., TSIEN, R. W., GOFF, D. C. & HALASSA, M. M. 2015. The impact of NMDA receptor hypofunction on GABAergic neurons in the pathophysiology of schizophrenia. *Schizophrenia research*, 167, 98-107.
- COURT, J., SPURDEN, D., LLOYD, S., MCKEITH, I., BALLARD, C., CAIRNS, N., KERWIN, R., PERRY, R. & PERRY, E. 1999. Neuronal nicotinic receptors in dementia with Lewy bodies and schizophrenia: alpha-bungarotoxin and nicotine binding in the thalamus. *J Neurochem*, 73, 1590-7.
- CROFT, R. J., LEE, A., BERTOLOT, J. & GRUZELIER, J. H. 2001. Associations of P50 suppression and desensitization with perceptual and cognitive features of "unreality" in schizotypy. *Biol Psychiatry*, 50, 441-6.
- CROMWELL, H. C., MEARS, R. P., WAN, L. & BOUTROS, N. N. 2008. Sensory gating: a translational effort from basic to clinical science. *Clin EEG Neurosci*, 39, 69-72.
- CRYAN, J. F., MOMBÉREAU, C. & VASSOUT, A. 2005. The tail suspension test as a model for assessing antidepressant activity: review of pharmacological and genetic studies in mice. *Neurosci Biobehav Rev*, 29, 571-625.
- CULLUM, C. M., HARRIS, J. G., WALDO, M. C., SMERNOFF, E., MADISON, A., NAGAMOTO, H. T., GRIFFITH, J., ADLER, L. E. & FREEDMAN, R. 1993. Neurophysiological and neuropsychological evidence for attentional dysfunction in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 10, 131-141.
- DAVIS, M. 1984a. The Mammalian Startle Response. In: EATON, R. C. (ed.) *Neural Mechanisms of Startle Behavior*. Boston, MA: Springer.
- DAVIS, M., GENDELMAN, D. S., TISCHLER, M. D. & GENDELMAN, P. M. 1982. A primary acoustic startle circuit: lesion and stimulation studies. *J Neurosci*, 2, 791-805.
- DAVIS, M. F., S.E. 1984b. Intrinsic and extrinsic mechanisms of habituation and sensitization: implications for the design and analysis of experiments. In: PETRINOVICH, L. (ed.) *Habituation, sensitization and behavior*. New York: Academic Press.
- DE LA CASA, L. G., MENA, A. & RUIZ-SALAS, J. C. 2016. Effect of stress and attention on startle response and prepulse inhibition. *Physiology & Behavior*, 165, 179-186.
- DE LEON, J., DADVAND, M., CANUSO, C., WHITE, A. O., STANILLA, J. K. & SIMPSON, G. M. 1995. Schizophrenia and smoking: an epidemiological survey in a state hospital. *Am J Psychiatry*, 152, 453-5.
- DISSANAYAKE, D. W., MASON, R. & MARSDEN, C. A. 2013. Sensory gating, cannabinoids and schizophrenia. *Neuropharmacology*, 67, 66-77.

- DRZ. 2018. *Gutenberg Brain Study (GBS)* [Online]. German Resilience Center. Available: <https://www.german-resilience-center.uni-mainz.de/gutenberg-brain-study/> [Accessed 18.04.2019].
- EICHLER, S. A. & MEIER, J. C. 2008. E-I balance and human diseases - from molecules to networking. *Front Mol Neurosci*, 1, 2.
- FENDT, M., LI, L. & YEOMANS, J. S. 2001. Brain stem circuits mediating prepulse inhibition of the startle reflex. *Psychopharmacology (Berl)*, 156, 216-24.
- FREEDMAN, R., ADLER, L. E., GERHARDT, G. A., WALDO, M., BAKER, N., ROSE, G. M., DREBING, C., NAGAMOTO, H., BICKFORD-WIMER, P. & FRANKS, R. 1987. Neurobiological studies of sensory gating in schizophrenia. *Schizophr Bull*, 13, 669-78.
- FREEDMAN, R., HALL, M., ADLER, L. E. & LEONARD, S. 1995. Evidence in postmortem brain tissue for decreased numbers of hippocampal nicotinic receptors in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 38, 22-33.
- FRITSCHY, J. M. 2008. Epilepsy, E/I Balance and GABA(A) Receptor Plasticity. *Front Mol Neurosci*, 1, 5.
- GEIST, B., VORWERK, B., COIRO, P., NINNEMANN, O. & NITSCH, R. 2012. PRG-1 transcriptional regulation independent from Nex1/Math2-mediated activation. *Cell Mol Life Sci*, 69, 651-61.
- GEYER, M. A. & BRAFF, D. L. 1987. Startle habituation and sensorimotor gating in schizophrenia and related animal models. *Schizophr Bull*, 13, 643-68.
- GEYER, M. A. & SWERDLOW, N. R. 2001. Measurement of startle response, prepulse inhibition, and habituation. *Curr Protoc Neurosci*, Chapter 8, Unit 8.7.
- GILLBERG, C. & BILLSTEDT, E. 2000. Autism and Asperger syndrome: coexistence with other clinical disorders. *Acta Psychiatr Scand*, 102, 321-30.
- GOFF, D. C., HENDERSON, D. C. & AMICO, E. 1992. Cigarette smoking in schizophrenia: relationship to psychopathology and medication side effects. *Am J Psychiatry*, 149, 1189-94.
- GOMEZ-RAMIREZ, M., HYSAJ, K. & NIEBUR, E. 2016. Neural mechanisms of selective attention in the somatosensory system. *J Neurophysiol*, 116, 1218-31.
- GRAHAM, F. K. 1975. The More or Less Startling Effects of Weak Prestimulation. *Psychophysiology*, 12, 238-248.
- GRAHAM, F. K., PUTNAM, L. E. & LEAVITT, L. A. 1975. Lead-stimulation effects of human cardiac orienting and blink reflexes. *J Exp Psychol Hum Percept Perform*, 104, 175-82.
- GREEN, M. F., KERN, R. S., BRAFF, D. L. & MINTZ, J. 2000. Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the "right stuff"? *Schizophrenia bulletin*, 26, 119-136.
- GRIFFITH, J. M. & FREEDMAN, R. 1995. Normalization of the auditory P50 gating deficit of schizophrenic patients after non-REM but not REM sleep. *Psychiatry Research*, 56, 271-278.
- GRUNWALD, T., BOUTROS, N. N., PEZER, N., VON OERTZEN, J., FERNANDEZ, G., SCHALLER, C. & ELGER, C. E. 2003. Neuronal substrates of sensory gating within the human brain. *Biol Psychiatry*, 53, 511-9.
- GUAN, Z. Z., ZHANG, X., BLENNOW, K. & NORDBERG, A. 1999. Decreased protein level of nicotinic receptor alpha7 subunit in the frontal cortex from schizophrenic brain. *Neuroreport*, 10, 1779-82.
- GUTIERREZ-GALVE, L., FLUGEL, D., THOMPSON, P. J., KOEPP, M. J., SYMMS, M. R., RON, M. A. & FOONG, J. 2012. Cortical abnormalities and their cognitive correlates in patients with temporal lobe epilepsy and interictal psychosis. *Epilepsia*, 53, 1077-87.
- HAMILTON, H. K., WILLIAMS, T. J., VENTURA, J., JASPERSE, L. J., OWENS, E. M., MILLER, G. A., SUBOTNIK, K. L., NUECHTERLEIN, K. H. & YEE, C. M. 2018. Clinical and Cognitive Significance of Auditory Sensory Processing Deficits in Schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 175, 275-283.
- HARRISON, P. J. & WEINBERGER, D. R. 2005. Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence. *Mol Psychiatry*, 10, 40-68; image 5.
- HERR, D. R., CHEW, W. S., SATISH, R. L. & ONG, W. Y. 2020. Pleiotropic Roles of Autotaxin in the Nervous System Present Opportunities for the Development of Novel Therapeutics for Neurological Diseases. *Mol Neurobiol*, 57, 372-392.

- HOFFMAN, H. S. & ISON, J. R. 1980. Reflex modification in the domain of startle: I. Some empirical findings and their implications for how the nervous system processes sensory input. *Psychol Rev*, 87, 175-89.
- HOLSTEIN, D. H., VOLLENWEIDER, F. X., GEYER, M. A., CSOMOR, P. A., BELSER, N. & EICH, D. 2013. Sensory and sensorimotor gating in adult attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Psychiatry Res*, 205, 117-26.
- HORNIX, B. E., HAVEKES, R. & KAS, M. J. H. 2019. Multisensory cortical processing and dysfunction across the neuropsychiatric spectrum. *Neurosci Biobehav Rev*, 97, 138-151.
- HUGHES, J. R., HATSUKAMI, D. K., MITCHELL, J. E. & DAHLGREN, L. A. 1986. Prevalence of smoking among psychiatric outpatients. *Am J Psychiatry*, 143, 993-7.
- HUNTER, R. & BARRY, S. 2011. Negative symptoms and psychosocial functioning in schizophrenia: Neglected but important targets for treatment. *European Psychiatry*, 27, 432-436.
- JAVITT, D. C. 2009a. Sensory Processing in Schizophrenia: Neither Simple nor Intact. *Schizophrenia Bulletin*, 35, 6 S.
- JAVITT, D. C. 2009b. When Doors of Perception Close: Bottom-up Models of Disrupted Cognition in Schizophrenia. *ANNUAL REVIEW OF CLINICAL PSYCHOLOGY*, 5, 31 S.
- JAVITT, D. C. & FREEDMAN, R. 2015. Sensory processing dysfunction in the personal experience and neuronal machinery of schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 172, 17-31.
- JONES, L. A., HILLS, P. J., DICK, K. M., JONES, S. P. & BRIGHT, P. 2016. Cognitive mechanisms associated with auditory sensory gating. *Brain and Cognition*, 102, 33-45.
- JOOS, K., GILLES, A., VAN DE HEYNING, P., DE RIDDER, D. & VANNESTE, S. 2014. From sensation to percept: the neural signature of auditory event-related potentials. *Neurosci Biobehav Rev*, 42, 148-56.
- K Aidanovich-Beilin, O., Lipina, T., Vukobradovic, I., Roder, J. & Woodgett, J. R. 2011. Assessment of Social Interaction Behaviors. *Journal of Visualized Experiments : JoVE*, 2473.
- KAMEN, G. & CALDWELL, G. E. 1996. Physiology and interpretation of the electromyogram. *J Clin Neurophysiol*, 13, 366-84.
- KANABUS, M., SZELAG, E., ROJEK, E. & POPPEL, E. 2002. Temporal order judgement for auditory and visual stimuli. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*, 62, 263-70.
- KEHRER, C., MAZIASHVILI, N., DUGLADZE, T. & GLOVELI, T. 2008. Altered Excitatory-Inhibitory Balance in the NMDA-Hypofunction Model of Schizophrenia. *Front Mol Neurosci*, 1, 6.
- KOCH, M. 1999. The neurobiology of startle. *Prog Neurobiol*, 59, 107-28.
- KOHL, S., HEEKEREN, K., KLOSTERKÖTTER, J. & KUHN, J. 2012. Prepulse inhibition in psychiatric disorders – Apart from schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*, 47, 445-452.
- KOMPUS, K., WESTERHAUSEN, R. & HUGDAHL, K. 2011. The "paradoxical" engagement of the primary auditory cortex in patients with auditory verbal hallucinations: a meta-analysis of functional neuroimaging studies. *Neuropsychologia*, 49, 3361-9.
- KUMARI, V., SONI, W. & SHARMA, T. 1999. Normalization of information processing deficits in schizophrenia with clozapine. *Am J Psychiatry*, 156, 1046-51.
- KUMARI, V., SONI, W. & SHARMA, T. 2001. Influence of cigarette smoking on prepulse inhibition of the acoustic startle response in schizophrenia. *Hum Psychopharmacol*, 16, 321-326.
- LANDIS, C. & HUNT, W. 1939. *The Startle Pattern*, New York, Farrar and Rinehart.
- LEBLANC, J. J. & FAGIOLINI, M. 2011. Autism: a "critical period" disorder? *Neural Plast*, 2011, 921680.
- LIBET, B., WRIGHT, E. W., JR., FEINSTEIN, B. & PEARL, D. K. 1979. Subjective referral of the timing for a conscious sensory experience: a functional role for the somatosensory specific projection system in man. *Brain*, 102, 193-224.
- LIGHT, G. A. & BRAFF, D. L. 2003. Sensory gating deficits in schizophrenia: can we parse the effects of medication, nicotine use, and changes in clinical status? *Clinical Neuroscience Research*, 3, 47-54.
- LIGHT, G. A., GEYER, M. A., CLEMENTZ, B. A., CADENHEAD, K. S. & BRAFF, D. L. 2000. Normal P50 suppression in schizophrenia patients treated with atypical antipsychotic medications. *Am J Psychiatry*, 157, 767-71.

- LIGHT, G. A., WILLIAMS, L. E., MINOW, F., SPROCK, J., RISSLING, A., SHARP, R., SWERDLOW, N. R. & BRAFF, D. L. 2010. Electroencephalography (EEG) and event-related potentials (ERPs) with human participants. *Curr Protoc Neurosci*, Chapter 6, Unit 6.25.1-24.
- LIJFFIJT, M., LANE, S. D., MEIER, S. L., BOUTROS, N. N., BURROUGHS, S., STEINBERG, J. L., MOELLER, F. G. & SWANN, A. C. 2009. P50, N100, and P200 sensory gating: relationships with behavioral inhibition, attention, and working memory. *Psychophysiology*, 46, 1059-68.
- LIU, X., HUAI, J., ENDLE, H., SCHLUTER, L., FAN, W., LI, Y., RICHERS, S., YURUGI, H., RAJALINGAM, K., JI, H., CHENG, H., RISTER, B., HORTA, G., BAUMGART, J., BERGER, H., LAUBE, G., SCHMITT, U., SCHMEISSER, M. J., BOECKERS, T. M., TENZER, S., VLACHOS, A., DELLER, T., NITSCH, R. & VOGT, J. 2016. PRG-1 Regulates Synaptic Plasticity via Intracellular PP2A/beta1-Integrin Signaling. *Dev Cell*, 38, 275-90.
- LOUCHART-DE LA CHAPELLE, S., LEVILLAIN, D., MÉNARD, J.-F., VAN DER ELST, A., ALLIO, G., HAOUZIR, S., DOLLFUS, S., CAMPION, D. & THIBAUT, F. 2005. P50 inhibitory gating deficit is correlated with the negative symptomatology of schizophrenia. *Psychiatry Research*, 136, 27-34.
- LU, S. M. & LIN, R. C. 1993. Thalamic afferents of the rat barrel cortex: a light- and electron-microscopic study using Phaseolus vulgaris leucoagglutinin as an anterograde tracer. *Somatosens Mot Res*, 10, 1-16.
- LUNTZ-LEYBMAN, V., BICKFORD, P. C. & FREEDMAN, R. 1992. Cholinergic gating of response to auditory stimuli in rat hippocampus. *Brain Res*, 587, 130-6.
- MANSBACH, R. S., GEYER, M. A. & BRAFF, D. L. 1988. Dopaminergic stimulation disrupts sensorimotor gating in the rat. *Psychopharmacology (Berl)*, 94, 507-14.
- MATRALIS, A. N., AFANTITIS, A. & AIDINIS, V. 2019. Development and therapeutic potential of autotaxin small molecule inhibitors: From bench to advanced clinical trials. *Med Res Rev*, 39, 976-1013.
- MCCORMICK, D. A. & CONTRERAS, D. 2001. On the cellular and network bases of epileptic seizures. *Annu Rev Physiol*, 63, 815-46.
- MCEVOY, J. P., FREUDENREICH, O. & WILSON, W. H. 1999. Smoking and therapeutic response to clozapine in patients with schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 46, 125-129.
- MCGHIE, A. & CHAPMAN, J. 1961. Disorders of attention and perception in early schizophrenia. *Br J Med Psychol*, 34, 103-16.
- MICOULAUD-FRANCHI, J. A., FAUGERE, M., BOYER, L., CERMOLACCE, M., FOND, G., RICHIERI, R., VION-DURY, J. & LANCON, C. 2016. Sensory gating deficits and impaired quality of life in patients with schizophrenia: A preliminary study. *Psychiatr Danub*, 28, 225-233.
- MOOLENAAR, W. H. 1995. Lysophosphatidic acid signalling. *Curr Opin Cell Biol*, 7, 203-10.
- MORALES-MUNOZ, I., JURADO-BARBA, R., FERNANDEZ-GUINEA, S., RODRIGUEZ-JIMENEZ, R., JIMENEZ-ARRIERO, M. A., CRIADO, J. R. & RUBIO, G. 2016. Sensory Gating Deficits in First-Episode Psychosis: Evidence From Neurophysiology, Psychophysiology, and Neuropsychology. *J Nerv Ment Dis*, 204, 877-884.
- MOXON, K. A., GERHARDT, G. A., GULINELLO, M. & ADLER, L. E. 2003. Inhibitory control of sensory gating in a computer model of the CA3 region of the hippocampus. *Biol Cybern*, 88, 247-64.
- MUESER, K. T. & MCGURK, S. R. 2004. Schizophrenia. *The Lancet*, 363, 2063-2072.
- NAGAMOTO, H. T., ADLER, L. E., HEA, R. A., GRIFFITH, J. M., MCRAE, K. A. & FREEDMAN, R. 1996. Gating of auditory P50 in schizophrenics: Unique effects of clozapine. *Biological Psychiatry*, 40, 181-188.
- NHLBI. 2010. *NHLBI Grand Opportunity Exome Sequencing Project (ESP)* [Online]. Available: <https://esp.gs.washington.edu/drupal> [Accessed 31.05.2020].
- OLEJNICZAK, P. 2006. Neurophysiologic basis of EEG. *J Clin Neurophysiol*, 23, 186-9.
- OLINCY, A. & STEVENS, K. E. 2007. Treating schizophrenia symptoms with an $\alpha 7$ nicotinic agonist, from mice to men. *Biochemical Pharmacology*, 74, 1192-1201.
- PATTERSON, J. V., HETRICK, W. P., BOUTROS, N. N., JIN, Y., SANDMAN, C., STERN, H., POTKIN, S. & BUNNEY, W. E., JR. 2008. P50 sensory gating ratios in schizophrenics and controls: a review and data analysis. *Psychiatry Res*, 158, 226-47.

- PERRY, W., MINASSIAN, A., FEIFEL, D. & BRAFF, D. L. 2001. Sensorimotor gating deficits in bipolar disorder patients with acute psychotic mania. *Biol Psychiatry*, 50, 418-24.
- POTTER, D., SUMMERFELT, A., GOLD, J. & BUCHANAN, R. W. 2006. Review of clinical correlates of P50 sensory gating abnormalities in patients with schizophrenia. *Schizophr Bull*, 32, 692-700.
- POURETEMAD, H. R., THOMPSON, P. J. & FENWICK, P. B. 1998. Impaired sensorimotor gating in patients with non-epileptic seizures. *Epilepsy Res*, 31, 1-12.
- RASSOW, J. 2008. *Biochemie : 660 Abbildungen, 50 Tabellen*, Stuttgart.
- RUBENSTEIN, J. L. & MERZENICH, M. M. 2003. Model of autism: increased ratio of excitation/inhibition in key neural systems. *Genes Brain Behav*, 2, 255-67.
- RUBIN, R., ABBOTT, L. F. & SOMPOLINSKY, H. 2017. Balanced excitation and inhibition are required for high-capacity, noise-robust neuronal selectivity. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 114, E9366-e9375.
- SANTOS, J. L., SÁNCHEZ-MORLA, E. M., APARICIO, A., GARCÍA-JIMÉNEZ, M. Á., VILLANUEVA, C., MARTÍNEZ-VIZCAÍNO, V. & ARANGO, C. 2010. P50 gating in deficit and nondeficit schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 119, 183-190.
- SCHMIDT, R. F., LANG, F. & BRANDES, R. 2019. Physiologie des Menschen : mit Pathophysiologie. In: SCHMIDT, R. F., LANG, F. & BRANDES, R. (eds.) *Springer-Lehrbuch*. Berlin.
- SCHNEIDER, P., PETZOLD, S., SOMMER, A., NITSCH, R., SCHWEGLER, H., VOGT, J. & ROSKODEN, T. 2018a. Altered synaptic phospholipid signaling in PRG-1 deficient mice induces exploratory behavior and motor hyperactivity resembling psychiatric disorders. *Behavioural Brain Research*, 336, 1-7.
- SCHNEIDER, P., PETZOLD, S., SOMMER, A., NITSCH, R., SCHWEGLER, H., VOGT, J. & ROSKODEN, T. 2018b. Altered synaptic phospholipid signaling in PRG-1 deficient mice induces exploratory behavior and motor hyperactivity resembling psychiatric disorders. *Behav Brain Res*, 336, 1-7.
- SCHULZ-JUERGENSEN, S., THIEMANN, A., GEBHARDT, J., BAUMGARTEN-WALCZAK, A. & EGGERT, P. 2014. Prepulse inhibition of acoustic startle and the influence of methylphenidate in children with ADHD. *J Atten Disord*, 18, 117-22.
- SCHULZE, K. K., HALL, M. H., MCDONALD, C., MARSHALL, N., WALSHE, M., MURRAY, R. M. & BRAMON, E. 2007. P50 auditory evoked potential suppression in bipolar disorder patients with psychotic features and their unaffected relatives. *Biol Psychiatry*, 62, 121-8.
- SCHWABE, K. & KRAUSS, J. K. 2018. What rodent models of deep brain stimulation can teach us about the neural circuit regulation of prepulse inhibition in neuropsychiatric disorders. *Schizophr Res*, 198, 45-51.
- SHEEHAN, D. V., LECRUBIER, Y., SHEEHAN, K. H., AMORIM, P., JANAVS, J., WEILLER, E., HERGUETA, T., BAKER, R. & DUNBAR, G. C. 1998. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry*, 59 Suppl 20, 22-33;quiz 34-57.
- SHIRAZI-SOUTHALL, S., RODRIGUEZ, D. E. & NOMIKOS, G. G. 2002. Effects of typical and atypical antipsychotics and receptor selective compounds on acetylcholine efflux in the hippocampus of the rat. *Neuropsychopharmacology*, 26, 583-94.
- SIEGEL, C., WALDO, M., MIZNER, G., ADLER, L. E. & FREEDMAN, R. 1984. Deficits in sensory gating in schizophrenic patients and their relatives. Evidence obtained with auditory evoked responses. *Arch Gen Psychiatry*, 41, 607-12.
- SIGAL, Y. J., MCDERMOTT, M. I. & MORRIS, A. J. 2005. Integral membrane lipid phosphatases/phosphotransferases: common structure and diverse functions. *Biochem J*, 387, 281-93.
- SINCLAIR, D., ORANJE, B., RAZAK, K. A., SIEGEL, S. J. & SCHMID, S. 2017. Sensory processing in autism spectrum disorders and Fragile X syndrome-From the clinic to animal models. *Neurosci Biobehav Rev*, 76, 235-253.
- SMITH, A. K., EDGAR, J. C., HUANG, M., LU, B. Y., THOMA, R. J., HANLON, F. M., MCHAFFIE, G., JONES, A. P., PAZ, R. D., MILLER, G. A. & CANIVE, J. M. 2010. Cognitive abilities and 50- and 100-msec paired-click processes in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 167, 1264-75.

- SMITH, D. A., BOUTROS, N. N. & SCHWARZKOPF, S. B. 1994. Reliability of P50 auditory event-related potential indices of sensory gating. *Psychophysiology*, 31, 495-502.
- STEEL, Z., MARNANE, C., IRANPOUR, C., CHEY, T., JACKSON, J. W., PATEL, V. & SILOVE, D. 2014. The global prevalence of common mental disorders: a systematic review and meta-analysis 1980-2013. *Int J Epidemiol*, 43, 476-93.
- STERIADE, M., DATTA, S., PARE, D., OAKSON, G. & CURRO DOSSI, R. C. 1990. Neuronal activities in brain-stem cholinergic nuclei related to tonic activation processes in thalamocortical systems. *J Neurosci*, 10, 2541-59.
- STEVENS, K. E., MELTZER, J. & ROSE, G. M. 1993. Disruption of sensory gating by the alpha 2 selective noradrenergic antagonist yohimbine. *Biological psychiatry*, 33, 130.
- SWERDLOW, N. R., CAINE, S. B., BRAFF, D. L. & GEYER, M. A. 1992. The neural substrates of sensorimotor gating of the startle reflex: a review of recent findings and their implications. *Journal of Psychopharmacology*, 6, 176-190.
- SWERDLOW, N. R., LIGHT, G. A., CADENHEAD, K. S., SPROCK, J., HSIEH, M. H. & BRAFF, D. L. 2006. Startle gating deficits in a large cohort of patients with schizophrenia: relationship to medications, symptoms, neurocognition, and level of function. *Arch Gen Psychiatry*, 63, 1325-35.
- SWERDLOW, N. R., WEBER, M., QU, Y., LIGHT, G. A. & BRAFF, D. L. 2008. Realistic expectations of prepulse inhibition in translational models for schizophrenia research. *Psychopharmacology*, 199, 331-388.
- TEPLAN, M. 2002. Fundamentals of EEG Measurement. *Measurement Science Review*, 2, 1-11.
- THALMAN, C., HORTA, G., QIAO, L., ENDLE, H., TEGEDER, I., CHENG, H., LAUBE, G., SIGURDSSON, T., HAUSER, M. J., TENZER, S., DISTLER, U., AOKI, J., MORRIS, A. J., GEISSLINGER, G., RÖPER, J., KIRISCHUK, S., LUHMANN, H. J., RADYUSHKIN, K., NITSCH, R. & VOGT, J. 2018. Synaptic phospholipids as a new target for cortical hyperexcitability and E/I balance in psychiatric disorders. *Molecular psychiatry*, 23, 1699-1710.
- THOMA, R. J., MEIER, A., HOUCK, J., CLARK, V. P., LEWINE, J. D., TURNER, J., CALHOUN, V. & STEPHEN, J. 2017. Diminished auditory sensory gating during active auditory verbal hallucinations. *Schizophr Res*, 188, 125-131.
- TOKUMITSU, H., HATANO, N., TSUCHIYA, M., YURIMOTO, S., FUJIMOTO, T., OHARA, N., KOBAYASHI, R. & SAKAGAMI, H. 2010. Identification and characterization of PRG-1 as a neuronal calmodulin-binding protein. *Biochem J*, 431, 81-91.
- TRIMBUCH, T., BEED, P., VOGT, J., SCHUCHMANN, S., MAIER, N., KINTSCHER, M., BREUSTEDT, J., SCHUELKE, M., STREU, N., KIESELMANN, O., BRUNK, I., LAUBE, G., STRAUSS, U., BATTEFELD, A., WENDE, H., BIRCHMEIER, C., WIESE, S., SENDTNER, M., KAWABE, H., KISHIMOTO-SUGA, M., BROSE, N., BAUMGART, J., GEIST, B., AOKI, J., SAVASKAN, N. E., BRAUER, A. U., CHUN, J., NINNEMANN, O., SCHMITZ, D. & NITSCH, R. 2009. Synaptic PRG-1 modulates excitatory transmission via lipid phosphate-mediated signaling. *Cell*, 138, 1222-35.
- TURETSKY, B. I., CALKINS, M. E., LIGHT, G. A., OLINCY, A., RADANT, A. D. & SWERDLOW, N. R. 2007. Neurophysiological endophenotypes of schizophrenia: the viability of selected candidate measures. *Schizophr Bull*, 33, 69-94.
- UMEZU-GOTO, M., KISHI, Y., TAIRA, A., HAMA, K., DOHMAE, N., TAKIO, K., YAMORI, T., MILLS, G. B., INOUE, K., AOKI, J. & ARAI, H. 2002. Autotaxin has lysophospholipase D activity leading to tumor cell growth and motility by lysophosphatidic acid production. *J Cell Biol*, 158, 227-33.
- UNICHENKO, P., KIRISCHUK, S., YANG, J. W., BAUMGART, J., ROSKODEN, T., SCHNEIDER, P., SOMMER, A., HORTA, G., RADYUSHKIN, K., NITSCH, R., VOGT, J. & LUHMANN, H. J. 2016. Plasticity-Related Gene 1 Affects Mouse Barrel Cortex Function via Strengthening of Glutamatergic Thalamocortical Transmission. *Cereb Cortex*, 26, 3260-72.
- UNO, Y. & COYLE, J. T. 2019. Glutamate hypothesis in schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci*, 73, 204-215.
- VALLS-SOLE, J. 2012. Assessment of excitability in brainstem circuits mediating the blink reflex and the startle reaction. *Clin Neurophysiol*, 123, 13-20.

- VAN BOXTEL, A., BOELHOUWER, A. J. & BOS, A. R. 1998. Optimal EMG signal bandwidth and interelectrode distance for the recording of acoustic, electrocutaneous, and photic blink reflexes. *Psychophysiology*, 35, 690-7.
- VAN WINKEL, R., STEFANIS, N. C. & MYIN-GERMEYS, I. 2008. Psychosocial stress and psychosis. A review of the neurobiological mechanisms and the evidence for gene-stress interaction. *Schizophr Bull*, 34, 1095-105.
- VIGO, D., THORNICROFT, G. & ATUN, R. 2016. Estimating the true global burden of mental illness. *Lancet Psychiatry*, 3, 171-8.
- VOGT, J., YANG, J. W., MOBASCHER, A., CHENG, J., LI, Y., LIU, X., BAUMGART, J., THALMAN, C., KIRISCHUK, S., UNICHENKO, P., HORTA, G., RADYUSHKIN, K., STROH, A., RICHERS, S., SAHRAGARD, N., DISTLER, U., TENZER, S., QIAO, L., LIEB, K., TUSCHER, O., BINDER, H., FERREIROS, N., TEGEDER, I., MORRIS, A. J., GROPA, S., NURNBERG, P., TOLIAT, M. R., WINTERER, G., LUHMANN, H. J., HUAI, J. & NITSCH, R. 2016. Molecular cause and functional impact of altered synaptic lipid signaling due to a prg-1 gene SNP. *EMBO Mol Med*, 8, 25-38.
- VOLZKE, H. 2012. [Study of Health in Pomerania (SHIP). Concept, design and selected results]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 55, 790-4.
- WALDO, M. C., CAWTHRA, E., ADLER, L. E., DUBESTER, S., STAUNTON, M., NAGAMOTO, H., BAKER, N., MADISON, A., SIMON, J., SCHERZINGER, A. & ET AL. 1994. Auditory sensory gating, hippocampal volume, and catecholamine metabolism in schizophrenics and their siblings. *Schizophr Res*, 12, 93-106.
- WAN, L., FRIEDMAN, B. H., BOUTROS, N. N. & CRAWFORD, H. J. 2008. P50 sensory gating and attentional performance. *Int J Psychophysiol*, 67, 91-100.
- WAN, L., THOMAS, Z., PISIPATI, S., JARVIS, S. P. & BOUTROS, N. N. 2017. Inhibitory deficits in prepulse inhibition, sensory gating, and antisaccade eye movement in schizotypy. *Int J Psychophysiol*, 114, 47-54.
- WANG, Z. R., TAN, Y. L., YANG, F. D., ZHANG, W. F., ZOU, Y. Z., TAN, S. P., SONG, C. S., LI, Y. L., ZHANG, W. H. & ZHOU, D. F. 2013. Impaired prepulse inhibition of acoustic startle in Chinese patients with first-episode, medication-naïve schizophrenia. *Chin Med J (Engl)*, 126, 526-31.
- WELKER, C. 1971. Microelectrode delineation of fine grain somatotopic organization of (Sml) cerebral neocortex in albino rat. *Brain Res*, 26, 259-75.
- WELKER, C. 1976. Receptive fields of barrels in the somatosensory neocortex of the rat. *J Comp Neurol*, 166, 173-89.
- WOLF, D. C., BUENO-JUNIOR, L. S., LOPES-AGUIAR, C., DO VAL DA SILVA, R. A., KANDRATAVICIUS, L. & LEITE, J. P. 2016. The frequency of spontaneous seizures in rats correlates with alterations in sensorimotor gating, spatial working memory, and parvalbumin expression throughout limbic regions. *Neuroscience*, 312, 86-98.
- WYNN, J. K., GREEN, M. F., SPROCK, J., LIGHT, G. A., WIDMARK, C., REIST, C., ERHART, S., MARDER, S. R., MINTZ, J. & BRAFF, D. L. 2007. Effects of olanzapine, risperidone and haloperidol on prepulse inhibition in schizophrenia patients: a double-blind, randomized controlled trial. *Schizophr Res*, 95, 134-42.
- YADON, C. A., BUGG, J. M., KISLEY, M. A. & DAVALOS, D. B. 2009. P50 sensory gating is related to performance on select tasks of cognitive inhibition. *Cogn Affect Behav Neurosci*, 9, 448-58.
- YAMADA, M., SHIDA, Y., TAKAHASHI, K., TANIOKA, T., NAKANO, Y., TOBE, T. & YAMADA, M. 2008. Prg1 is regulated by the basic helix-loop-helix transcription factor Math2. *J Neurochem*, 106, 2375-84.
- YEE, C. M., WILLIAMS, T. J., WHITE, P. M., NUECHTERLEIN, K. H., AMES, D. & SUBOTNIK, K. L. 2010. Attentional modulation of the P50 suppression deficit in recent-onset and chronic schizophrenia. *J Abnorm Psychol*, 119, 31-9.
- YIZHAR, O., FENNO, L. E., PRIGGE, M., SCHNEIDER, F., DAVIDSON, T. J., O'SHEA, D. J., SOHAL, V. S., GOSHEN, I., FINKELSTEIN, J., PAZ, J. T., STEHFEST, K., FUDIM, R., RAMAKRISHNAN, C., HUGUENARD, J. R., HEGEMANN, P. & DEISSEROTH, K. 2011. Neocortical excitation/inhibition balance in information processing and social dysfunction. *Nature*, 477, 171-8.

- ZHANG, Z. & SUN, Q. Q. 2011. The balance between excitation and inhibition and functional sensory processing in the somatosensory cortex. *Int Rev Neurobiol*, 97, 305-33.
- ZIBURKUS, J., CRESSMAN, J. R. & SCHIFF, S. J. 2013. Seizures as imbalanced up states: excitatory and inhibitory conductances during seizure-like events. *J Neurophysiol*, 109, 1296-306.

DANKSAGUNG

Mein Dank gilt all jenen, die im Großen wie im Kleinen zum Gelingen dieser Dissertation beigetragen haben: Meinem Doktorvater danke ich für die Möglichkeit der Promotion zum vorliegenden Thema sowie die fortwährende Begleitung und hilfreiche Unterstützung in jeglichen Fragen und Anliegen. Meinem Betreuer gilt mein Dank für die angenehme und anregende Zusammenarbeit sowie die enthusiastische und geduldige Unterstützung mit hoher fachlicher Kompetenz. Dem gesamten Team der Arbeitsgruppe Emotionsregulation und Impulskontrolle der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsmedizin Mainz danke ich für die herzliche Aufnahme und angenehme Arbeitsatmosphäre. Zuletzt möchte ich meiner Familie und meinen Freunden für den bereichernden Austausch, ihr allzeit offenes Ohr und ihre verständnisvolle Unterstützung in allen Lebenslagen meinen Dank aussprechen.

TABELLARISCHER LEBENSLAUF

Der Lebenslauf wird aus Gründen des Datenschutzes in der elektronischen Version der vorliegenden Dissertation nicht veröffentlicht.