Veränderungen im Arachidonsäure- und Prostaglandin-Stoffwechsel bei juvenilen schizophrenen Patienten – eine reflexionsspektroskopische Untersuchung mit dem Niacin-Patch-Test

Dissertation

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

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

von Margit Elisabeth Stockebrand
geboren am 08.01.1980 in Bobingen

Gutachter

1. Prof. Dr. med. Bernhard Blanz, Friedrich-Schiller-Universität Jena

2. Prof. Dr. med. Peter Elsner, Friedrich-Schiller-Universität Jena

3. Prof. Dr. med. Eberhard Schulz, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg

Tag der öffentlichen Verteidigung: 06.10.2008

Abkürzungsverzeichnis

^{31}P-MRS	^{31}P- Magnetresonanzspektroskopie
a. u.	arbitrary units
AA	Arachidonsäure
cAMP	cyclisches Adenosin-3',5'-mono-phosphat
cGMP	cyclisches Guanosin-3',5'-mono-phosphat
COX	Cyclooxygenase
DFG	Deutsche Forschungsgemeinschaft
DGLA	Dihomogammalinolensäure
DHA	Docosahexaensäure
DSM IV	Diagnostic and Statistical Manual APA/USA 1994
DTNBP 1	Dystrobrevin-binding-protein 1
EFA	Essential Fatty Acids = Essentielle Fettsäuren
EPA	Eicosapentaensäure
G72/G30	D-Aminosäure-Oxidase-Aktivator/G30-Locus auf Chromosom 13q
ICD-10	Internationale Klassifikation der Krankheiten 10
KJP	Kinder- und Jugendpsychiatrie
M	Mol
NAD^+	Niacotinamid-Adenin-Dinukleotid$^+$
$NADP^+$	Niacotinamid-Adenin-Dinukleotidphosphat$^+$
NO	Stickstoffmonoxid
NRG 1	Neuregulin 1
PDE	Phosphodiester
PG	Prostaglandine
PGD_1	Prostaglandin D_1
PGE_1	Prostaglandin E_1
PGF_2	Prostaglandin F_2
PL	Phospholipase
PLA_2	Phospholipase A_2
PME	Phosphomonoester
PUFA	Polyunsaturated Fatty Acids = Mehrfach ungesättigte Fettsäuren
SD	Standardabweichung
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences

Inhaltsverzeichnis

Verzeichnis der Abbildungen **7**

Verzeichnis der Tabellen **8**

1 Zusammenfassung **9**

2 Grundlagen **11**

2.1 Einleitung 11

2.2 Krankheitsbild Schizophrenie 12

2.2.1 Die Geschichte der Schizophrenie 12

2.2.2 Epidemiologie und Geschlechtsunterschiede 13

2.2.3 Äthiologie und Pathogenese 14

2.2.4 Symptome und Subtypen 19

2.2.5 Der Verlauf der Schizophrenie 20

2.2.6 Die Pharmakotherapie der Schizophrenie 23

2.3 Die Bedeutung der Phospholipide in der Pathophysiologie der Schizophrenie 23

2.3.1 Aufbau und Funktion der Phospholipide 24

2.3.2 Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren 25

2.3.3 Prostaglandine 27

2.3.4 Veränderungen der Phospholipidbiologie bei Schizophrenie 27

2.4 Niacintest 31

2.4.1 Niacin – Vitamin B_3 31

2.4.2 Pathophysiologie der Niacinreaktion 32

2.4.3 Der orale Niacintest 34

2.4.4 Der topische Niacintest 35

3 Problemstellung **36**

4 Material und Methoden **38**

4.1 Probanden 38

4.2 Ausschlusskriterien 39

4.2.1 Atopie und Ekzem 39

4.2.2 COX-Hemmstoffe 40

4.2.3 Steroide 40

4.2.4 Starke Hautbräunung durch Sonneneinwirkung oder Solarium 40
4.3 Erfassung der Probandendaten 40
4.4 Niacin-Patch-Test mittels Reflexionsspektroskopie 41
4.4.1 Spektroskopie 41
4.4.2 Testprotokoll modifiziert nach Ward et al. (1998) 42
4.4.3 Versuchsdurchführung 42
4.5 Auswertung der Messdaten 43
4.6 Statistische Datenanalyse 44
4.6.1 Deskriptive Statistik 44
4.6.2 Explorative Datenanalyse 44
4.6.3 Varianzanalyse für Messwiederholungen 45
4.6.4 Nichtparametrische Tests 45
4.6.5 Multiples Messproblem 46
4.6.6 Alterskorrelation 46
4.6.7 Signifikanzniveau 47
4.7 Material 47
4.7.1 Spektrometer 47
4.7.2 Niacin 47
4.7.3 Epikutanpflaster 47

5 Darstellung der Ergebnisse 48

5.1 Deskriptive Darstellung der Gesamtstichprobe 48
5.2 Allgemeine Beobachtungen zur Reaktion der Haut 49
5.3 Statistische Analyse 50
5.3.1 Ergebnis der Varianzanalyse für Messwiederholungen (ANOVA) 50
5.4 Gruppenvergleich 52
5.4.1 Gruppenvergleich der Gesamtstichprobe 52
5.4.2 Gruppenvergleich der weiblichen Probanden 53
5.4.3 Gruppenvergleich der männlichen Probanden 55
5.5 Geschlechtsvergleich der Kontrollgruppe und der Probandengruppe 56
5.5.1 Geschlechtervergleich der Kontrollgruppe 56
5.5.2 Geschlechtervergleich der Patientengruppe 58
5.6 Alterskorrelation der Rötungswerte 59

6 Diskussion 60

6.1 Einfluss der Niacinkonzentration und des Faktors Zeit auf die Hautreaktion 60

6.2 Einfluss von Nikotin- und Cannabiskonsum auf die Hautreaktion 61

6.3 Einfluss von Medikamenten auf die Rötungsreaktion 62

6.4 Gruppenspezifische Unterschiede der Hautreaktion 63

6.4.1 Gruppenunterschiede der Gesamtstichprobe 63

6.4.2 Gruppenunterschiede der weiblichen Probanden 64

6.4.3 Gruppenunterschiede der männlichen Probanden 65

6.4.4 Zusammenfassung 65

6.5 Geschlechtsspezifische Unterschiede der Hautreaktion 65

6.5.1 Geschlechtsunterschiede in der Kontrollgruppe 66

6.5.2 Geschlechtsunterschiede in der Patientengruppe 67

6.5.3 Zusammenfassung 67

6.6 Abhängigkeit der Hautreaktion vom Lebensalter 68

6.7 Methodenkritik 69

6.7.1 Probandenstichprobe 69

6.7.2 Niacin-Patch-Test 70

6.7.3 Zusammenfassung 73

7 Zusammenschau der Ergebnisse und Integration 74

8 Schlussfolgerungen 79

Literaturverzeichnis 81

Anhang 96

Statistische Auswertung 96

Verzeichnis der Abbildungen

Abbildung 1. Multifaktorielle Ätiopathogenese der Schizophrenie - Vulnerabilitäts-Stress-Modell (modifiziert nach Möller 2001). 15
Abbildung 2. Vulnerabilitäts-Stress-Modell. 16
Abbildung 3. Synthesewege der PUFA. 26
Abbildung 4. Prostaglandin-Synthese. 27
Abbildung 5. Prostaglandin-Synthese. 32
Abbildung 6. Signaltransduktion bei der niacininduzierten Vasodilatation nach Ward et al. (2001). Abkürzungen: R = Rezeptor; α,β,γ = G-Proteinkomplex; ATP = Adenosintriphosphat; cAMP = cyclisches Adenosinmonophosphat; AC = Adenylatcyclase; PLA2 = Phospholipase A2. 34
Abbildung 7. Spektrometer „spectro-pen“ (modifiziert nach Prospekt der Firma Dr. Lange in Berlin). 42
Abbildung 8. Quantifizierung der Hautrötung durch Anpassung des HbO2-Doppelpeaks (542nm und 577 nm). Fläche unter der blauen Kurve (Integral der Gesamtkurve) ist proportional zur HbO2-Konzentration (Grafik Smesny et al., 2001). 44
Abbildung 9. Rötungsmittelwerte der Gesamtstichprobe bei den einzelnen Konzentrationen und Messzeitpunkten mit 95% Konfidenzintervall. 51
Abbildung 10. Mittlere Rötungswerte mit 95% Konfidenzintervall der Patienten- und Kontrollgruppe. 53
Abbildung 11. Mittlere Rötungswerte mit 95% Konfidenzintervall der Patientinnen und weiblichen Kontrollpersonen. 55
Abbildung 12. Mittlere Rötungswerte mit 95% Konfidenzintervall der männlichen Patienten und Kontrollpersonen. 56
Abbildung 13. Mittlere Rötungswerte der Geschlechter in der Kontrollgruppe mit 95% Konfidenzintervall. 58
Abbildung 14. Mittlere Rötungswerte der Geschlechter in der Patientengruppe mit 95% Konfidenzintervall. 59

Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 1. Morbiditätsrisiko für Angehörige schizophrener Patienten (Naber 2004). 14
Tabelle 2. Klassifikation des Verlaufs schizophrener Erkrankungen nach ICD-10 (aus Berger 2004). 21
Tabelle 3. Auflistung der Medikamente der Patienten in therapeutischen Dosierungen. 39
Tabelle 4. Geschlechtsverteilung der Probanden. 48
Tabelle 5. Altersverteilung der Probanden..... 48
Tabelle 6. Darstellung des Alters aufgeschlüsselt nach Geschlecht..... 49
Tabelle 7. Gruppenvergleich der Gesamtstichprobe: mittlere Rötungswerte mit Standardabweichung (SD) und p-Werten (U-Test)..... 52
Tabelle 8. Gruppenvergleich der weiblichen Probanden: Mittlere Rötungswerte mit Standardabweichung (SD) und p-Werten (U-Test)..... 54
Tabelle 9. Geschlechtsvergleich der Kontrollgruppe: Mittlere Rötungswerte mit Standardabweichung und *p*-Werten. 57
Tabelle 10. Gruppenvergleich der männlichen Probanden: Mittlere Rötungswerte mit Standardabweichung (SD) und p-Werten (U-Test)..... 96
Tabelle 11. Geschlechtsvergleich der Patientengruppe: Mittlere Rötungswerte mit Standardabweichung und *p*-Werten. 97

1 Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit wurden erstmals juvenile schizophrene Patienten (n = 23) und gesunde Kontrollpersonen (n = 33) im Alter von 14-21 Jahren mit dem Niacin-Patch-Test untersucht. Die Schizophrenie ist im Kindes- und Jugendalter eine sehr seltene Erkrankung und weist insbesondere bei einem frühzeitigen Beginn eine schlechte Prognose auf (Häfner 2001; Klemm 2004), welches die Notwendigkeit der Forschung in diesem Bereich unterstreicht.

Aus den Ergebnissen früherer Arbeiten sind Alterationen zahlreicher struktureller, elektrophysiologischer und biochemischer Parameter bei Schizophreniepatienten bekannt. Von besonderem Interesse sind hierbei Veränderungen der Zusammensetzung und des Stoffwechsels von Membranlipiden, die als mögliche biochemische Grundlage einer Hirnentwicklungsstörung gelten (Horrobin 1998; Horrobin et al. 1999). Mittels des Niacin-Patch-Test können durch die Provokation und Quantifizierung einer über Prostaglandine vermittelten Hautreaktion schnell und noninvasiv Informationen über den Membranlipidstoffwechsel und hierbei insbesondere über den Arachidonsäurestoffwechsel gewonnen werden.

Eine veränderte Niacinreaktion bei schizophrenen Patienten konnte bereits in zahlreichen Untersuchungen festgestellt werden (Berger et al. 2001; Das et al. 1999; Messamore 2003; Puri et al. 2001; Ross et al. 2004; Rybakowski et al. 1991; Shah et al. 2000; van Bosveld et al. 2006). In mittlerweile zwei Arbeiten von Smesny et al. (Smesny et al. 2003a; Smesny et al. 2005b) gelang der Nachweis einer Niacinhyposensitivität auch bei ersterkrankten Patienten sowie in einer Studie von Berger et al. (Berger et al. 2002a) auch bei *early psychosis*-Patienten.

In jüngster Zeit erlangte die Suche nach sog. Endophänotypen der Schizophrenie zunehmend an Bedeutung (Gottesman et al. 2003). Ob die Niacinhyposensitivität einen solchen Endophänotypen charakterisiert, der durch eine verminderte Verfügbarkeit von Arachidonsäure definiert wird, ist derzeit Gegenstand intensiver Forschung.

Diese Arbeit beschäftigt sich mit der Frage, ob eine Verminderung der Niacinsensitivität bereits bei sehr jungen schizophrenen Patienten in einem noch frühen Akutstadium der Erkrankung nachweisbar ist. Ausgehend von der Annahme, dass die Stoffwechselstörung der Membranlipide unabhängig vom Krankheitsstadium auftritt, wäre auch bei juvenilen schizophrenen Patienten in einem frühen Akutstadium der Erkrankung eine Abschwächung der Niacinhautreaktion zu erwarten

und könnte zur Klärung der Frage beitragen, ob die Verminderung der Niacinsensitivität einen Endophänotyp der Schizophrenie charakterisiert.

Ausgehend von dieser Fragestellung wurden im Rahmen dieser Studie eine Gruppe schizophrener Patienten und eine nach Alter und Geschlecht parallelisierte gesunde und genetisch unbelastete Kontrollgruppe mit dem Niacin-Patch-Test untersucht.

Die Ergebnisse unserer Stichprobe deckten in der Patientengruppe signifikant niedrigere Rötungswerte auf. Dies ergab sich sowohl bei der Betrachtung der Gesamtstichprobe als auch bei der isolierten Analyse der weiblichen Probanden, während bei den männlichen Testpersonen keine signifikanten Gruppenunterschiede nachweisbar waren.

Nach derzeitigem Kenntnisstand kommen als Ursachen der verminderten Niacinsensitivität und der Membranpathologie neben einem Mangel an mehrfach ungesättigten Fettsäuren (PUFA) auch Veränderungen der Enzymaktivität der Phospholipase A_2 (PLA_2), der Cyclooxygenase (COX) und der Prostaglandinsynthase sowie Veränderungen des Niacinrezeptors in Betracht.

Insgesamt deuten unsere Ergebnisse darauf hin, dass eine Verminderung der Niacinsensitivität bereits bei juvenilen schizophrenen Patienten und in einem frühen Akutstadium der Erkrankung nachweisbar ist. In Zusammenschau mit den Ergebnissen anderer Arbeiten (siehe oben) lassen unsere Daten den Schluss zu, dass die Niacinhyposensitivität unabhängig vom Krankheitsstadium und dem Alter der Patienten auftritt.

In früheren Studien wurde auch bei erstgradig Verwandten eine verminderte Niacinsensitivität nachgewiesen. Betrachtet man die oben genannten Erkenntnisse unter Berücksichtigung der Endophänotypkriterien nach Gottesman et al. (Gottesman et al. 2003), so spricht vieles dafür, dass die Niacinhyposensitivität einen Endophänotyp der Schizophrenie charakterisiert.

Dennoch sind die vorliegenden Ergebnisse unter dem Vorbehalt der relativ kleinen Gruppengröße von 23 Patienten und 33 Kontrollprobanden zu bewerten und sollten durch eine größere Stichprobe belegt werden. Die Kombination des Niacin-Patch-Tests mit anderen Messverfahren, wie der Doppler-Flowmetry, der direkten Bestimmung des Gehalts von mehrfach ungesättigten Fettsäuren (PUFA) in Zellmembranen oder einer visuellen Beurteilungsskala, könnte weitere Einblicke ermöglichen.

2 Grundlagen

2.1 Einleitung

Die Schizophrenie gehört mit einer Prävalenz von ca. 0,5-1% zu den am häufigsten stationär behandelten psychischen Erkrankungen. Sie ist geprägt von Veränderungen der Wahrnehmung und des Denkens, durch Antriebs- und Affektstörungen sowie durch ICH-Störungen und den Verlust sozialer Kompetenzen (Naber 2004). Dies hat für die Betroffenen oft gravierende Folgen und ist insbesondere im sozialen Bereich häufig mit starken Einschränkungen verbunden.

Trotz intensiver Forschungsbemühungen ist die Schizophrenie auch zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht heilbar, die Therapieerfolge sind oft unbefriedigend und es existiert keine ausreichend erfolgversprechende Prophylaxe.

Hinzu kommt bei der Frühmanifestation der Erkrankung, d.h. bei einem Krankheitsbeginn im Kindes- und Jugendalter, ein prognostisch ungünstiger Verlauf der Schizophrenie (Häfner 2001; Klemm 2004). Dies unterstreicht die Notwendigkeit der Forschung insbesondere im Bereich der Kinder- und Jugendpsychiatrie.

Bei der Ätiopathogenese der Schizophrenie geht man derzeit von einer multifaktoriellen Genese aus. Diese vereinigt genetische und umweltbedingte Faktoren, die zu einer Erhöhung der Vulnerabilität führen und dadurch den Ausbruch einer schizophrenen Psychose begünstigen können.

Aus den Ergebnissen früherer Arbeiten sind Alterationen zahlreicher struktureller, elektrophysiologischer und biochemischer Parameter bei schizophrenen Patienten festgestellt worden. Von besonderem Interesse sind hierbei Alterationen des Gehalts an mehrfach ungesättigten Fettsäuren (PUFA) in Membranphospholipiden sowie Veränderungen des Membranlipid- und Prostaglandinstoffwechsels.

Vor diesem Hintergrund erlangte die Membran-Phospholipid-Hypothese der Schizophrenie zunehmend an Bedeutung. Diese postuliert die Notwendigkeit eines Gleichgewichts zwischen der Synthese und dem Abbau neuronaler Phospholipide für eine normale Hirnentwicklung (Horrobin 1998; Horrobin et al. 1978; Horrobin et al. 1999). Insbesondere während der Pubertätsentwicklung ist dies von Bedeutung, da in dieser Zeit wichtige Myelinisierungs- und Pruningprozesse stattfinden.

In letzter Zeit richtete sich die Aufmerksamkeit der Forschung zunehmend auf die Identifizierung sog. Endophänotypen der Schizophrenie (siehe Kap. 2.2.3.4). Ob die Niacinhyposensitivität um einen solchen Endophänotypen der Schizophrenie charakterisiert, der durch eine verminderte Verfügbarkeit von Arachidonsäure

definiert wird, ist derzeit Gegenstand intensiver Untersuchungen und motivierte u. a. auch die vorliegende Arbeit.

Der im Rahmen dieser Studie angewandte Niacin-Patch-Test stellt eine noninvasive Methode dar, Informationen über den Membranlipidstoffwechsel, insbesondere über den Arachidonsäurestoffwechsel, zu erhalten.

Eine abgeschwächte Niacinreaktion bei schizophrenen Patienten ist aus zahlreichen früheren Studien bekannt (Berger et al. 2001; Berger et al. 2002a; Das et al. 1999; Messamore 2003; Puri et al. 2001; Ross et al. 2004; Rybakowski et al. 1991; Shah et al. 2000; Smesny et al. 2003b; Smesny et al. 2005b; van Bosveld et al. 2006; Ward et al. 1998).

Nach aktueller Literaturrecherche ist diese Arbeit jedoch die erste, die die Niacinsensitivität schizophrener Kinder und Jugendlicher mit dem Niacin-Patch-Test untersucht.

Ziel dieser Arbeit war es, der Frage nachzugehen, ob eine Verminderung der Niacinsensitivität bereits bei juvenilen schizophrenen Patienten in einem frühen Akutstadium der Erkrankung nachweisbar ist.

Ausgehend von der Annahme, dass die Stoffwechselstörung der Membranlipide unabhängig vom Krankheitsstadium auftritt, wäre im Niacintest auch bei juvenilen schizophrenen Patienten in einem sehr frühen Akutstadium der Erkrankung eine Abschwächung der Niacinhautreaktion zu erwarten und könnte zur Klärung der Frage beitragen, ob die verminderte Niacinsensitivität einen Endophänotyp der Schizophrenie charkterisiert.

2.2 Krankheitsbild Schizophrenie

2.2.1 Die Geschichte der Schizophrenie

Bereits im Altertum wurden Krankheitsbilder, die heutzutage der Schizophrenie zugeordnet werden, beschrieben. Jedoch erst 1896 wurde die Schizophrenie als einheitliches Krankheitsbild von Emil Kraepelin unter dem Namen „Dementia praecox“ zusammengefasst. Geprägt war die Dementia praecox typischerweise von einem Beginn im 2./3. Lebensjahrzehnt, einem häufig progredienten und ungünstigen Verlauf sowie einem dementiellen Abbau in jungen Jahren (Berger 2004). 1911 ersetzte Eugen Bleuler die Dementia praecox durch den Begriff der „Schizophrenie“ (griechisch: Spaltungsirresein), da sich der von Kraepelin beschriebene frühe Beginn und dementielle Verlauf nicht durchgängig bestätigen ließen (Tölle 1999). Bleuler differenzierte die Symptomatik in „Grundsymptome“ wie Assoziationslockerung,

Affektstörungen, Autismus, Ambivalenz und in „akzessorische Symptome“ wie Sinnestäuschungen, Wahnphänomene und Katatonie.
Kurt Schneider (1887-1967) unterteilte die Symptome der Schizophrenie in Symptome ersten und zweiten Ranges, wobei er die spezifische Manifestation von Wahn und Halluzinationen besonders berücksichtigte (Berger 2004).
Der in den heutigen Diagnosesystemen ICD-10 (Internationale Klassifikation der Krankheiten 10) und DSM IV (Diagnostic and Statistical Manual APA/USA 1994) verwendete Schizophreniebegriff leitet sich weitgehend von den Konzepten Emil Kraepelins und Eugen Bleulers sowie von den Erstrangsymptomen Kurt Schneiders ab (Berger 2004).

2.2.2 Epidemiologie und Geschlechtsunterschiede

Die Schizophrenie hat eine Prävalenz von ca. 0,5-1%, eine jährliche Inzidenz von ca. 0,05% und ist in allen Klimazonen, Ländern und Kulturen nahezu gleich (Berger 2004; Möller 2001; Naber 2004). Das Lebenszeitrisiko, an einer Schizophrenie zu erkranken, beträgt für Männer und Frauen ca. 1%, wobei die beiden Geschlechter unterschiedliche Erstmanifestationsalter aufweisen (Berger 2004; Häfner 2001; Möller 2001; Naber 2004). So tritt die Erkrankung bei Männern im Schnitt mit 26 Jahren und damit 3-4 Jahre früher auf als bei Frauen (Berger 2004; Häfner 2001; Häfner 2003; Möller 2001). Auch zeigt sich bei Frauen ein zweiter Erkrankungsgipfel im Alter von 45-50 Jahren. Eine mögliche Begründung für diese unterschiedliche Altersverteilung liefert die Östrogenhypothese. Diese geht von einem protektiven Effekt der Östrogene und einer damit verbundenen erhöhten Vulnerabilitätsschwelle für das Auftreten der Schizophrenie sowie von einem mildernden Effekt auf die Intensität der psychotischen Symptome aus (Häfner 2003). Der zweite Altersgipfel bei den Frauen ist demnach durch die nachlassende Wirkung der Östrogene in bzw. nach der Menopause bedingt (Naber 2004).
Auffällig ist, dass bei familiärer Häufung schizophrener Erkrankungen der Altersunterschied bei der Erstmanifestation zwischen männlichen und weiblichen Erkrankten nicht nachweisbar ist (Albus 1995; DeLisi et al. 1994; Könnecke et al. 2000).
Albus et al. sowie Könnecke et al. (Albus 1995; Könnecke et al. 2000) begründen dies durch eine Antagonisierung des protektiven Effekts des Östrogens durch eine erhöhte genetische Belastung (dargestellt durch die familiäre Häufung). Könnecke et

al. (Könnecke et al. 2000) konnten ein ähnliches Ergebnis auch hinsichtlich prä- und perinataler Komplikationen nachweisen.

Betrachtet man die Erkrankungshäufigkeit im Kindes- und Jugendalter, so zeigt sich, dass die Schizophrenie hierbei eine Sonderstellung einnimmt. In dieser Altersgruppe stellt die Schizophrenie eine sehr seltene Erkrankung dar, weswegen keine genauen epidemiologischen Zahlen vorliegen (Steinhausen 2002). Es ist jedoch bekannt, dass es bei ca. 1% der Patienten zur Manifestation von psychotischen Symptomen vor dem 10. Lebensjahr kommt. Bis zum 20. Lebensjahr ist dies bei ca. 17% und bis zum 30. Lebensjahr bei 63% der Fall (Häfner 2001; Steinhausen 2002). Insgesamt zeigt sich bei einem frühen Beginn der Schizophrenie meist ein ungünstiger Verlauf (Klemm 2004). Das bedeutet*: Je früher die Erstmanifestation, desto schlechter die Prognose (Häfner 2001).*

Auf die Besonderheiten, die sich durch einen sehr frühen Krankheitsausbruch ergeben, wird im Kapitel 2.2.5 ausführlicher eingegangen.

2.2.3 Äthiologie und Pathogenese

Bei der Suche nach den Ursachen der Schizophrenie geht man heute von einer multifaktoriellen Genese der Erkrankung aus, bei der sowohl genetische als auch erworbene Faktoren eine Rolle spielen. In zahlreichen Familien-, Zwillings- und Adoptionsstudien konnte eine deutlich höhere Erkrankungshäufigkeit in „belasteten Familien“ im Vergleich zur Durchschnittsbevölkerung aufgezeigt und das Vorhandensein einer genetischen Komponente der Schizophrenie nachgewiesen werden (DeLisi 2004; Shih 2004). Dabei steigt das Erkrankungsrisiko mit zunehmendem Verwandtschaftsgrad (Häfner 2001). Die folgende Tabelle (siehe Tabelle 1) zeigt das Morbiditätsrisiko für Angehörige schizophrener Patienten.

Tabelle 1. Morbiditätsrisiko für Angehörige schizophrener Patienten (Naber 2004).

2 schizophrene Elternteile:	46%
1 schizophrener Elternteil:	13%
Geschwister:	9%
Monozygote Zwillinge:	48%
Dizygote Zwillinge:	17%

2.2.3.1 Das Vulnerabilitäts-Stress-Modell

Unvollständige Konkordanzraten eineiiger Zwillinge deuten darauf hin, dass eine genetische bzw. molekularbiologische Grundlage einer zufriedenstellenden Erklärung der Schizophrenie nicht genügt. Derzeit geht man davon aus, dass zu einer genetischen Disposition für die Schizophrenie noch weitere schädigende Faktoren hinzukommen müssen, damit es zur Krankheitsmanifestation kommt. Einen entsprechenden Ansatz bietet das von Zubin und Spring (Zubin et al. 1977) konzipierte „Vulnerabilitäts-Stress-Modell“ (Abbildung 1).

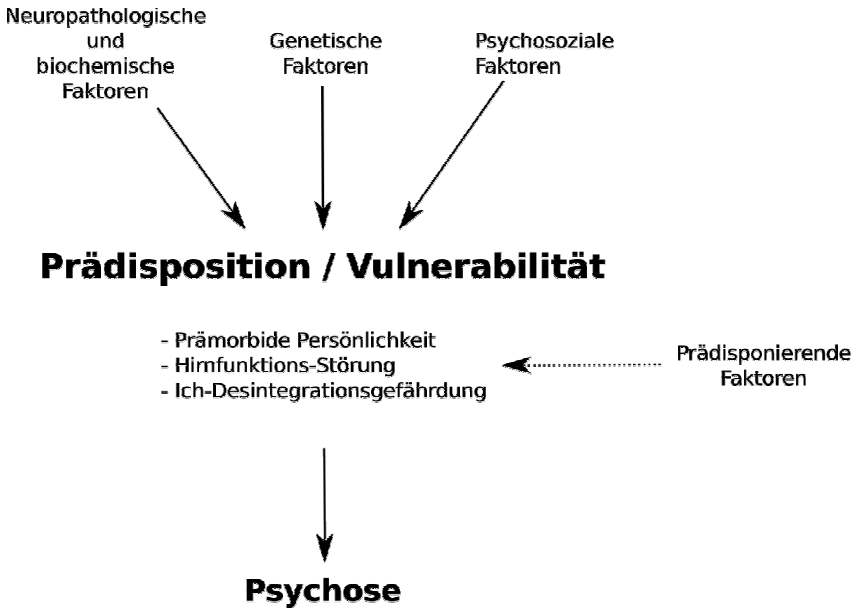

Abbildung 1. Multifaktorielle Ätiopathogenese der Schizophrenie - Vulnerabilitäts-Stress-Modell (modifiziert nach Möller 2001).

Hierbei wird von einer erhöhten Krankheitsanfälligkeit (Vulnerabilität) ausgegangen, die sowohl von hereditären als auch von erworbenen Faktoren geprägt ist. Zu diesen erworbenen Faktoren zählen beispielsweise frühkindliche Hirnschädigungen, Schwangerschaftskomplikationen und Infektionen. Der Einfluss verschiedener Stressoren, psychosozialer oder auch biologischer Natur (kritische Ereignisse, Belastungen und Konflikte), kann letztendlich zum Ausbruch der Erkrankung führen. Nach Häfner (Häfner 2001) ist *„der Zeitpunkt des Zusammenbruchs mentaler Funktionen und des Auftretens von Symptomen abhängig vom Vulnerabilitätsgrad und der Stärke der Stressoren“* (Abbildung 2).

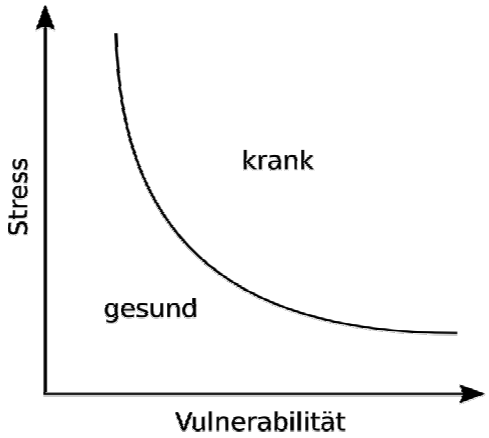

Abbildung 2. Vulnerabilitäts-Stress-Modell.

2.2.3.2 Neuropathologische und biochemische Erklärungsmodelle

Bei schizophrenen Patienten finden sich neben der für die Erkrankung typischen Psychopathologie auch Veränderungen biologischer Parameter. Unter der Neurodegenerationshypothese werden u. a. Abweichungen der Hirnmorphologie, wie beispielsweise die Vergrößerung der Seitenventrikel (bzw. des Liquorsystems) und eine Verminderung des Hirngewichts vereinigt. Auch finden sich Veränderungen der Neurohistologie durch eine verminderte Zelldichte oder Migrationsstörungen und Störungen der Neurobiochemie (Arnold 1999; Berger 2004; Bogerts 1999). Hierbei wird unter anderem ein Ungleichgewicht verschiedener Transmittersysteme postuliert, das neben einer Regulationsstörung des Dopamins und Glutamats auch Alterationen des Serotoninstoffwechsels beinhaltet (Berger 2004; Naber 2004). Bis heute ist die Ätiologie dieser Abweichungen jedoch nicht eindeutig geklärt.

Kraepelin (1896) ging davon aus, dass „chronisch abbauende Prozesse“ die oben angeführten morphologischen Veränderungen bewirken. Im Gegensatz dazu wurde der Schizophrenie in den 80er Jahren eine Entwicklungsstörung des Gehirns zugrunde gelegt (Feinberg 1982-1983; Lewis et al. 1987; Weinberger 1987).

Durch die Weiterentwicklung der Bildgebung konnten in den 90er Jahren neue Erkenntnisse gewonnen werden, die auf mit dem Krankheitsverlauf zunehmende hirnmorphologische Veränderungen hinwiesen, wodurch die Neurodegenerationshypothese erneut an Interesse hinzugewann (Velakoulis et al. 2000).

Der derzeitige Forschungsstand stützt sowohl die Neurodegenerations- als auch die Hirnentwicklungs-Hypothese. Vor diesem Hintergrund erlangen nun integrative Erklärungsmodelle zunehmend an Bedeutung, in denen von einer kontinuierlichen

Fehlentwicklung ausgegangen wird, die letztendlich zur Dysregulation von kognitiven Funktionen unter Belastung führt (Lieberman 1999; Woods 1998).

2.2.3.3 Membran-Phospholipid-Hypothese

Die Membran-Phospholipid-Hypothese ist ein weiteres ursprünglich von David F. Horrobin (Horrobin et al. 1994) entwickeltes Erklärungsmodell, das das biochemische Korrelat der Neurodegenerativhypothese darstellt und in den letzten Jahren besonderes Interesse erlangte. Es vereint neben Rezeptormodellen, hirnmorphologischen Veränderungen, Alters- und Geschlechtseinflüssen auch motorische und kognitive Aspekte der Schizophrenie (Horrobin 1998; Horrobin et al. 1999; Horrobin et al. 1994). Die Membran-Phospholipid-Hypothese besagt, dass ein intakter Auf- und Abbau der Membranphospholipide die Voraussetzung für ein regelhaftes Funktionieren aller Transmitter- und Rezeptorsysteme darstellt.

Ursächlich für Fehlfunktionen des Phospholipidstoffwechsels bei schizophrenen Patienten sind möglicherweise u. a. auch genetisch bedingte Störungen von Enzymen, beispielsweise der Phospholipase A_2.

2.2.3.4 Genetische Aspekte

Wie bereits erwähnt, geht man derzeit von einer multifaktoriellen Genese der Schizophrenie bestehend aus genetischen und erworbenen Faktoren aus. Gestützt wird diese Theorie insbesondere aus Erkenntnissen von Zwillings- und Familienstudien (DeLisi 2004). Dabei konnte beispielsweise festgestellt werden, dass hirnmorphologische Veränderungen bei dem nichterkrankten Zwilling geringer ausgeprägt waren als bei dem erkrankten Zwilling, aber stärker als bei gesunden Kontrollen. Ähnliche Befunde ergaben Arbeiten, die die kognitiven Funktionen von Geschwistern schizophrener Patienten mit denen der Patienten und mit Kontrollpersonen untersuchten (McIntosh 2004).

In den letzten Jahren wurde im Rahmen von zahlreichen Kopplungs- und Assoziationsstudien vermehrt nach Suszeptibilitätsgenen (= Gene, die das Erkrankungsririko erhöhen und zur Krankheitsentstehung beitragen, aber nicht allein ursächlich für die Krankheit sind) und Kandidatengenen (= Gene, die für möglicherweise krankheitsrelevante Proteine kodieren) für die Schizophrenie gesucht (Berger 2004; Schwab S.G. 2003). Obwohl es gelungen ist, einige vielversprechende Kandidatengene zu identifizieren (DTNBP1, NRG1, G72/G30, TRARA4), ist es weiterhin schwierig diese Befunde zu replizieren. Allerdings ist es zumindest für das DTNBP1 und das NRG1 gelungen (Riley et al. 2006). Dennoch ist bis zu diesem

Zeitpunkt noch keine sichere Identifizierung von Kandidaten- und Suszeptibilitätsgenen erfolgt.

Immer größere Bedeutung erlangt in letzter Zeit auch die Suche nach sogenannten Endophänotypen.

Unter Endophänotypen versteht man „innere Phänotypen“, die u.a. durch biochemische Tests oder mikroskopische Untersuchungen entdeckt werden können. Dabei kann es sich um neurophysiologische, biochemische, endokrine, neuroanatomische, kognitive oder neuropsychologische Faktoren handeln (Gottesman et al. 2003; Gould et al. 2006).

Zur Identifizierung von Endophänotypen formulierten Gottesman et al. (Gottesman et al. 2003) folgende Kriterien:

I. Der Endophänotyp ist in einer Population mit der Krankheit assoziiert.
II. Der Endophänotyp ist erblich.
III. Der Endophänotyp ist primär unabhängig vom Krankheitstadium (Stadienunabhängigkeit).
IV. In betroffenen Familien besteht eine Co-Segregation von Endophänotyp und Krankheit.
V. Der Endophänotyp, der in erkrankten Familienmitgliedern gefunden wird, kommt in nichterkrankten Familienmitgliedern häufiger vor als in der Normalbevölkerung.

Mögliche Kandidaten für Endophänotypen der Schizophrenie sind derzeit beispielsweise die Suppression auditorisch evozierter Potentiale (P50) sowie kognitive Defizite (Berrettini 2005; Gottesman et al. 2003). Diese Befunde können sowohl bei schizophrenen Patienten als auch bei ihren Verwandten gefunden werden.

Ob die Niacinhyposensitivität einen Endophänotyp charakterisert, der durch eine verminderte Verfügbarkeit von Arachidonsäure definiert wird, ist derzeit Gegenstand intensiver Untersuchungen und motivierte u.a. auch die vorliegende Studie (siehe Kap.7).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass trotz vieler unterschiedlicher Ansatzpunkte in der Schizophrenieforschung die genaue Ätiopathogenese der Erkrankung weiterhin unklar ist.

2.2.4 Symptome und Subtypen

Die Schizophrenie weist eine Vielzahl unterschiedlicher Symptome auf, deren Auftreten und Ausprägung sich im Verlauf der Erkrankung erheblich verändern können.

So treten in der akuten Krankheitsphase vorwiegend „positive“ Symptome wie beispielsweise Wahn, Halluzination und positive formale Denkstörungen auf, während der chronische Verlauf der Schizophrenie eher von „negativen“ Symptomen geprägt ist. Hierzu zählen insbesondere Alogie, Affektverflachung, Apathie, Anhedonie und Aufmerksamkeitsstörungen (Berger 2004; Möller 2001; Naber 2004). Schon früh wurde der Versuch unternommen, die Schizophrenie anhand ihrer Symptomatik in Subtypen zu unterteilen. Bereits Emil Kraepelin unterschied zwischen einer paranoiden, hebephrenen und katatonen Unterform. Eugen Bleuler fügte dieser Einteilung die „Schizophrenia simplex“ hinzu (Naber 2004). Die derzeit gebräuchlichsten Klassifikationssysteme sind die ICD-10 und DSM-IV. Zur Diagnostizierung einer schizophrenen Erkrankung verlangen sie den Nachweis genau definierter Kriterien, die über einen bestimmten Zeitraum vorgelegen haben müssen. Dieser Zeitraum beträgt bei der ICD-10 mindestens 1 Monat, bei der DSM-IV mehr als 6 Monate. Zu den in der ICD-10 aufgeführten traditionellen Subtypen der Schizophrenie zählen:

1. **Die paranoid-halluzinatorische Schizophrenie (F20.0)**
2. **Die hebephrene Schizophrenie (F20.1)**
3. **Die katatone Schizophrenie (F20.2)**
4. **Die Schizophrenia simplex (F20.6)**
5. **Die undifferenzierte Schizophrenie (F20.3)**
6. **Die postschizophrene Depression (F20.4)**
7. **Das schizophrene Residuum (F20.5)**

Ein weiterer Versuch der Einteilung der Schizophrenien ist das ursprünglich von Hughlings-Jackson (Hughlings-Jackson 1887) entwickelte Positiv-Negativ-Konzept, das später insbesondere von Andreasen et al. (Andreasen 1982) erneut aufgegriffen worden ist. Kern dieses Konzeptes ist die Unterscheidung zwischen einer positiven, negativen und gemischten Schizophrenie.

Die Positivsymptomatik wird geprägt von Wahn, Halluzinationen, bizarrem Verhalten und positiven formalen Denkstörungen, die Negativsymptomatik durch Affektverflachung, Alogie, Abulie-Apathie, Anhedonie und

Aufmerksamkeitsstörungen. Liegen sowohl positive als auch negative Symptome vor, wird eine gemischte Episode diagnostiziert.

Zur besseren Erfassung der Positiv- und Negativsymptomatik entwickelten Andreasen et al. (Andreasen 1983; 1984) zwei Beurteilungsskalen, die SANS (= Scale for the Assessment of Negative Symptoms), die sich in die fünf Symptomgruppen Affektverflachung, Alogie, Abulie-Apathie, Anhedonie und Aufmerksamkeitsstörung gliedert sowie die SAPS (= Scale for the Assessment of Positive Symptoms) bestehend aus den vier Symptomgruppen Halluzination, Wahn, bizarres Verhalten und positive formale Denkstörungen.

Ähnlich der traditionellen Subtypen-Einteilung handelt es sich auch beim Positiv-Negativ-Konzept nicht um eigenständige Subtypen. Vielmehr handelt es sich um eine Beschreibung der vorherrschenden Symptomatik. Auch können die einzelnen Subtypen im Verlauf der Erkrankung ineinander übergehen.

Ein neueres Einteilungsmodell ist das nach einem dimensionalen Ansatz entwickelte Konzept nach Liddle (Liddle 1987). Liddle verteilte die Symptomatik der Schizophrenie auf drei Syndrome.

1. Realitätsverzerrung: Wahn, Halluzination
2. Desorganisation: Formale Denkstörung, Ablenkbarkeit, inadäquater Affekt
3. Verarmung der Psychomotorik: Verarmung der Sprache, Affektverflachung, verminderte motorische Aktivität

Insgesamt betrachtet wird leider noch immer keines der Einteilungsmodelle der Heterogenität der Schizophrenie gerecht.

2.2.5 Der Verlauf der Schizophrenie

Die im Rahmen dieser Arbeit untersuchten schizophrenen Patienten wiesen alle eine sehr frühzeitige Manifestation der Schizophrenie auf. Von umso größerer Bedeutung sind für diese jungen Patienten der Verlauf der Schizophrenie und die damit verbundenen Auswirkungen auf ihr späteres Leben.

Insgesamt ist die Schizophrenie durch eine Vielzahl unterschiedlicher Verlaufsbilder gekennzeichnet, die zwischen einer folgenlosen Ausheilung und der Chronifizierung der Erkrankung mit erheblichen Einschränkungen variieren können. Eine umfassende und gleichzeitig praktikable Einteilung der Verlaufsformen ist daher nur bedingt möglich. Die ICD-10 und DSM-IV definieren derzeit zwischen sechs unterschiedlichen Möglichkeiten, wobei die Einteilung der ICD-10 in der folgenden Tabelle (Tabelle 2) dargestellt wird (Berger 2004; Naber 2004).

Tabelle 2. Klassifikation des Verlaufs schizophrener Erkrankungen nach ICD-10 (aus Berger 2004).

F20.x0	kontinuierlich
F20.x1	episodisch, mit zunehmendem Residuum
F20.x2	episodisch, mit stabilem Residuum
F20.x3	episodisch remittierend
F20.x4	unvollständige Remission
F20.x5	vollständige Remission
F20.x8	andere
F20.x9	Beobachtungszeitraum weniger als ein Jahr

Für den klinischen Alltag genügt jedoch meist eine Einteilung in eine Prodromalphase, eine akute Krankheitsphase und eine Langzeit- und Genesungsphase.

2.2.5.1 Prodromalphase

Der akuten Krankheitsphase geht in der Regel eine Prodromalphase voraus, deren Dauer von einigen Wochen oder Monaten bis zu mehreren Jahren reichen kann. Eine genaue Evaluierung der meist unspezifischen Symptome ist häufig erst retrospektiv möglich.

Häfner et al. (Häfner 2001) fanden heraus, dass in ca. 73% der Fälle die Prodromalphase mit unspezifischen Symptomen beginnt, die in eine überwiegend negative Symptomatik übergehen. Die beiden Symptomdimensionen (unspezifisch und negativ) geben bereits Hinweise auf kognitive und soziale Beeinträchtigungen. Sie sind geprägt von Denk- und Konzentrationsstörungen, Energieverlust, Verlangsamung, Verschlechterung des Arbeitsverhaltens und sozialem Rückzug (Häfner 2001). Da die Ausprägung dieser unspezifischen Symptome sehr variabel ist und sie zudem insgesamt häufig bei Jugendlichen gefunden werden können, ist ihre Aussagekraft für eine spezifische Diagnose sehr begrenzt (Naber 2004). Zum Auftreten von Positivsymptomen (Wahn, Halluzination, Denkstörung) kommt es durchschnittlich erst mit einer Verzögerung von bis zu fünf Jahren (Häfner 2001).

Häfner et al. (Häfner 1999; Häfner 2001; Häfner 2003) untersuchten auch den Einfluss des Ersterkrankungsalters und des frühen Verlaufs der Schizophrenie auf den späteren Verlauf der Erkrankung insbesondere hinsichtlich der sozialen Auswirkungen. Dazu verglichen sie die Verwirklichung der für das soziale Schicksal

in unserer Kultur wesentlichen sozialen Rollen zwischen dem Krankheitsausbruch und dem Behandlungsbeginn. Zu den sozialen Rollen zählten die Faktoren Schulabschluss, Berufsausbildung, erste Anstellung, eigenes Einkommen und stabile Partnerschaft bzw. Ehe.

Während zum Zeitpunkt des Krankheitsausbruchs kein signifikanter Unterschied in allen ausschlaggebenden sozialen Rollen zu gesunden Kontrollpersonen feststellbar war, fanden sich bei Erstaufnahme in eine Klinik bereits mittelschwere oder schwere soziale Beeinträchtigungen. Die Autoren schlossen daraus, dass die Zeit zwischen Krankheitsausbruch und Erstaufnahme die entscheidende Periode für das Auftreten „sozialer Behinderung“ darstellt. Dabei gilt, je jünger die Patienten, desto geringer ihr Grad an sozialer Entwicklung zum Zeitpunkt des Krankheitsausbruchs und desto ungünstiger der soziale Verlauf der Erkrankung.

Da Frauen in der Regel 3-4 Jahre später erkranken und durchschnittlich 2-3 Jahre früher heiraten als Männer, haben sie bis zum Beginn der Erkrankung bereits mehr soziale Rollen verwirklicht und somit einen höheren sozialen Status erreicht, so dass sie bessere soziale Startbedingungen besitzen (Häfner 2001; Häfner 2003).

2.2.5.2 Akute Krankheitsphase

Der Prodromalphase schließt sich die akute Krankheitsphase an, die durch die Erstmanifestation akuter psychotischer Symptome gekennzeichnet ist. Dabei ist ein akuter Beginn häufiger als ein schleichend chronischer. Bei ca. 27% der Patienten ist dies innerhalb einer Woche der Fall, bei ca. 34% innerhalb von 1-4 Wochen, bei ca. 16% erst nach 2-6 Monaten und bei immerhin 22% im Verlauf mehrerer Monate bis Jahre (Naber 2004).

In der akuten Phase ist meist eine medikamentöse Behandlung unumgänglich, auf die mehr als zwei Drittel der Patienten mit einer vollständigen oder weitgehenden Remission der produktiv-psychotischen Symptomatik ansprechen (Naber 2004).

2.2.5.3 Langzeit- und Genesungsphase

Im Anschluss an die akute Krankheitsphase folgt die sog. Langzeit- und Genesungsphase. In dieser Zeit, insbesondere innerhalb der ersten 2-5 Jahre, sind die Patienten durch Krankheitsrückfälle gefährdet, so dass die Rückfallprophylaxe von großer Bedeutung ist. Hierbei hat sich ein integrativer Ansatz aus Pharmakotherapie, psychotherapeutischen Verfahren und soziotherapeutischen Interventionen bewährt, wobei die medikamentöse Prophylaxe von großer Wichtigkeit ist (Naber 2004).

2.2.6 Die Pharmakotherapie der Schizophrenie

Da in der vorliegenden Arbeit 22 der 23 untersuchten Patienten zum Untersuchungszeitpunkt eine medikamentöse Therapie erhielten, soll im folgenden Abschnitt kurz auf die Pharmakotherapie der Schizophrenie eingegangen werden.

Seit der Entdeckung des Chlorpromazins Anfang der 50er Jahre stellen Neuroleptika einen festen Bestandteil der Pharmakotherapie schizophrener Erkrankungen dar. Neben zahlreichen sog. „typischen“ Neuroleptika kamen Ende der 60er Jahre das Clozapin und seit den späten 80er Jahren weitere sog. „atypische“ Neuroleptika hinzu (Naber 2004).

Die antipsychotische Wirkung der Neuroleptika erfolgt u. a. über die Blockade postsynaptischer Dopaminrezeptoren im Gehirn, insbesondere der D2-Rezeptoren.

Neben dopaminergen Rezeptoren hemmen Neuroleptika auch m-Cholinozeptoren, alpha-Adrenozeptoren, Histamin-Rezeptoren und Serotonin-Rezeptoren, woraus sich das typische Nebenwirkungsprofil der Neuroleptika ergibt.

Außerhalb ihres Anwendungsbereichs zur Behandlung von Psychosen werden Neuroleptika zur Wirkungsverstärkung von Analgetika eingesetzt, da sie eine Distanzierung vom Schmerz bewirken und eine Toleranzentwicklung der Analgetika vermindern.

Neben der pharmakologischen Therapie spielen weitere Therapieformen wie die Psychotherapie (Einzel-, Gruppen- und Familientherpie), Verhaltenstherapie, kognitives Training und soziotherapeutische bzw. rehabilitative Maßnahmen eine immer größere Rolle (Naber 2004).

2.3 Die Bedeutung der Phospholipide in der Pathophysiologie der Schizophrenie

Bereits in den 70er Jahren des letzten Jahrhunderts gingen Feldberg (Feldberg 1967) und Horrobin (Horrobin 1977) von einer Störung des Prostaglandinstoffwechsels als einer möglichen Ursache der Schizophrenie aus.

Gestützt wurde diese Annahme durch Studien, die ein vermindertes Auftreten entzündlicher Erkrankungen, wie die rheumatoide Arthritis (Oken et al. 1999) oder ein abgeschwächtes Schmerzempfinden (Dworkin 1994; Kudoh et al. 2000), feststellten. Als mögliche Ursache einer Verminderung des Prostaglandingehalts zeigte sich, dass der Gehalt an mehrfach ungesättigten Fettsäuren als Vorstufe der Prostaglandine (PG) in den Phospholipiden (PL) der Zellmembranen schizophrener

Patienten verringert ist (Berger et al. 2002b; Fenton et al. 2000). Inzwischen hat die Prostaglandinhypothese deutlich an Aktualität verloren. Störungen der PG-vermittelten Signalübertragung, Veränderungen im Membranprofil ungesättigter Fettsäuren sowie Abweichungen im PL-Umsatz im Gehirn werden jedoch zur Membran-Phospholipid-Hypothese der Schizophrenie zusammengeführt, die aufgrund ihres integrativen Potentials bis heute Grundlage zahlreicher biochemisch-hirnstrukureller Untersuchungen ist (Horrobin 1998). Dazu zählt auch die hier vorliegende Arbeit.

Im folgenden Kapitel wird neben Aufbau und Funktion auch die Bedeutung der PL, PG und Fettsäuren für die inter- und intrazelluläre Signaltransduktion eingehend erläutert.

2.3.1 Aufbau und Funktion der Phospholipide

Glycerophospholipide und Cholesterin bilden den Hauptbestandteil der Doppelmembranen von Zellen sowie von neuronalen Membranen. In diese Doppelmembranen sind Rezeptoren, Ionenkanäle und weitere Proteine für die inter- und intrazelluläre Signaltransduktion integriert (Horrobin 1998). Das Grundgerüst der Phospholipide bildet ein aus drei C-Atomen bestehender Diazylglyzerophosphorylrest. An das dritte C-Atom, auch als Sn3-Position bezeichnet, können durch eine Phosphodiesterbindung verschiedene Substituenten, wie beispielsweise Serin, Ethanolamin, Cholin und Inositol gekoppelt werden, die die sog. „Kopfgruppe“ bilden. An die beiden ersten C-Atome (Sn1- und Sn2-Position) werden verschiedene langkettige Fettsäuren als sog. „Schwanzgruppe“ gebunden. Hierbei bevorzugen mehrfach ungesättigte Fettsäuren (Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren) die Sn2-Position, während sich ungesättigte Fettsäuren vorwiegend an der Sn1-Position befinden. Aufgrund dieser Anordnung bezeichnet man die Phospholipide auch als amphiphil. Die hydrophile „Kopfgruppe“ und die lipophile „Schwanzgruppe“ bilden durch ihre Ladungsunterschiede in wässrigen Lösungen die für Membranen typischen Lipiddoppelschichten. Innerhalb der Membranen verteilen sich die Phospholipide asymmetrisch. Die mit PUFA verbundenen Phospholipide befinden sich überwiegend an der cytoplasmatischen Membranseite und sind in hoher Konzentration um die Membranproteine angeordnet (Fenton et al. 2000).

Der Abbau der Phospholipide erfolgt durch Phospholipasen, insbesondere die Phospholipase A_2 (PLA_2). Sie bewirken die Hydrolyse der Membranphospholipide und dadurch die Freisetzung von Fettsäuren, wie z.B. der Arachidonsäure aus der

Sn2-Position. Die dadurch entstehenden „Abbauprodukte“ spielen eine entscheidende Rolle als sog. „second messenger“ und sind für die Signaltransduktion unverzichtbar (Farooqui et al. 2000).

2.3.2 Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren

Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren sind essentielle Fettsäuren (EFA), da sie vom menschlichen Körper nicht de novo synthetisiert werden können, sondern mit der Nahrung aufgenommen werden müssen. Synonyme für Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren sind n-3- und n-6-Fettsäuren. Beide Formen geben die Lokalisation der ersten Doppelbindung, ausgehend vom Methylende der Verbindung, an. Die einzelnen Vertreter der n-3- und n-6-Fettsäuren unterscheiden sich in ihrem molekularen Aufbau sowohl in der Anzahl ihrer C-Atome als auch bezüglich der Zahl ihrer Doppelbindungen im Molekül. Die Ausgangssubstanzen sind die Linolsäure
(n-3) und die alpha-Linolensäure (n-6). Durch Elongasen und Saturasen können sie „verlängert“ und weitere Doppelbindungen zwischen das Carboxylende und die bereits bestehenden Doppelbindungen eingebaut werden. Aus diesem Grund können n-3- und n-6-Fettsäuren nicht ineinander umgewandelt werden. Durch weitere Syntheseschritte können aus der Gamma-Linolensäure, der Arachidonsäure und der Eicosapentaensäure Prostaglandine, Thromboxane und Leukotriene gebildet werden. Diese werden unter dem Begriff „Eicosanoide“ zusammengefasst. Die folgende Abbildung (siehe Abbildung 3) verdeutlicht die Synthesewege der unterschiedlichen PUFA und der Eicosanoide.

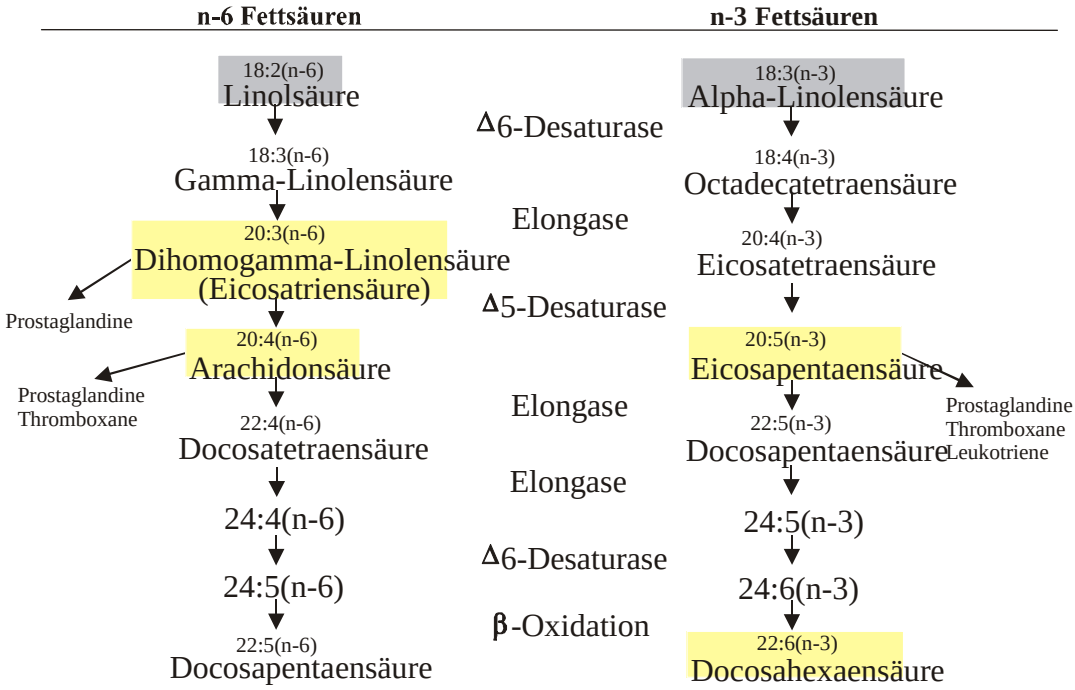

Abbildung 3. Synthesewege der PUFA.

EFA spielen für den normalen Aufbau aller Zellmembranen eine wichtige Rolle. Durch die unterschiedliche Fettsäurezusammensetzung kommt es zur Beeinflussung der physikalisch-chemischen Membraneigenschaften wie Fluidität und Stabilität (Yao et al. 2002b) sowie der Funktion membrangebundener Proteine (Farooqui et al. 2000). Des Weiteren regulieren sie die Aktivität von Ionenkanälen (Lundbaek et al. 1994) und Neurotransmitterrezeptoren (Fong et al. 1986; Witt et al. 1994).

Sie spielen auch eine bedeutende Rolle im Hinblick auf die Hirnreifung, auf neurodegenerative Prozesse und auf die Verhaltensbiologie (Berger et al. 2002b; Helland et al. 2003; Uauy et al. 2001). Insbesondere der Anteil an Arachidonsäure (AA), Dihomogammalinolensäure (DGLA), Docosahexaensäure (DHA) und Eicosapentaensäure (EPA) ist in neuronalen Phospholipiden sehr stark vertreten.

Da jedoch die Bildung dieser PUFA im Gehirn nicht möglich ist, werden sie im Gastrointestinaltrakt resorbiert. Im Blut werden sie proteingebunden transportiert und passieren die Blut-Hirn-Schranke durch Diffusion oder spezifische Transportmechanismen. Im Gehirn machen sie 15-30% des Trockengewichts von Nerven- und Retinagewebe aus, 80-90% davon AA und DHA (Horrobin 1998).

2.3.3 Prostaglandine

Prostaglandine sind hormonähnliche Substanzen, die als Derivate mehrfach ungesättigter Fettsäuren, insbesondere der Arachidonsäure entstehen.

Als erster Schritt der Prostaglandinsynthese werden PUFA durch die PLA_2 aus der Sn2-Position der Membranphospholipide herausgelöst.

Mithilfe der Cyclooxygenase 1 bzw. 2 (COX 1 bzw. COX 2) werden die PUFA zunächst zu Prostaglandin H_2 und in einem weiteren Syntheseschritt durch die Prostaglandinsynthase zu den spezifischen Prostaglandinen umgewandelt.

Die folgende Abbildung (siehe Abbildung 4) soll dies noch einmal veranschaulichen.

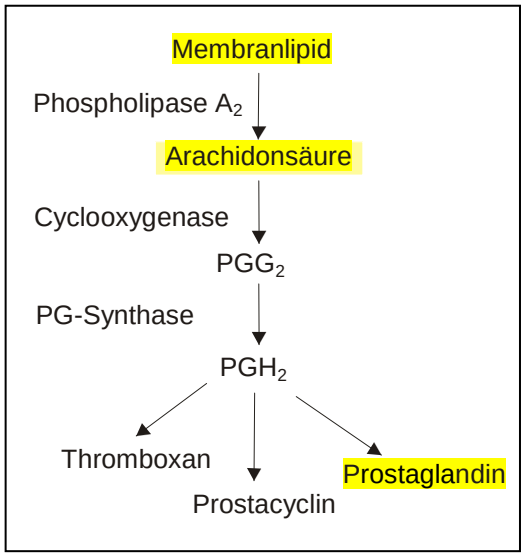

Abbildung 4. Prostaglandin-Synthese.

Prostaglandine werden im Gegensatz zu den „klassischen Neurotransmittern“ nicht gespeichert und sind in bereits sehr geringen Konzentrationen wirksam. Da sie nur eine sehr kurze Halbwertszeit besitzen, wirken sie nur in unmittelbarer Nachbarschaft ihres Entstehungsortes (Koolman 1998; Smesny et al. 2000b).

2.3.4 Veränderungen der Phospholipidbiologie bei Schizophrenie

Im nachfolgenden Abschnitt werden die in der psychiatrischen Forschung angewendeten wissenschaftlichen Zugangswege zum Phospholipid-Stoffwechsel kurz dargestellt.

2.3.4.1 Untersuchung des Membran-Phospholipid-Stoffwechsels mit der ^{31}P-Magnetresonanzspektroskopie (^{31}P-MRS)

Die ^{31}P-Magnetresonanzspektroskpie (^{31}P-MRS) stellt ein sensitives, nicht-invasives Verfahren zur in vivo Darstellung des Gehirnstoffwechsels dar. Aus diesem Grund

gewann sie in den letzten Jahrzehnten bei der Erforschung der Schizophrenie, insbesondere von Stoffwechselveränderungen, zunehmend an Bedeutung. Im Rahmen dieser Untersuchung können Konzentrationen von Substanzen zur Synthese von Phospholipiden und Phospholipid-Abbauprodukten bestimmt werden. Dabei handelt es sich zum einen um Phosphomonoester (PME), die zur Synthese der Phospholipide benötigt werden (PME-Peak zu 45% aus Phosphatidylethanolamin und Phosphatidylcholin) sowie um die Phosphodiester (PDE), die beim Phospholipid-Abbau entstehen (Glycerophosphatidylcholin und Glycerophosphatidylethanolamin; ca. 15% des Peaks) (Berger et al. 2002b).

Anhand der Relation von PME zu PDE kann auf das Verhältnis von auf- und abbauenden Prozessen des Zellmembranstoffwechsels geschlossen werden.

Erstmalig führten Pettegrew et al. (Pettegrew et al. 1991) eine Studie an 11 ersterkrankten neuroleptikanaiven schizophrenen Patienten und 10 gesunden Kontrollen mit der ^{31}P-MRS durch. Dabei ergaben sich in der Patientengruppe verglichen mit der Kontrollgruppe signifikant erniedrigte PME-Konzentrationen und signifikant erhöhte PDE-Konzentrationen im dorsolateralen präfrontalen Cortex.

Auch Stanley et al. (Stanley et al. 1994) konnten verminderte PME-Konzentrationen im Bereich des linken präfrontalen Cortex in einem Vergleich von 19 männlichen medizierten schizophrenen Patienten mit gesunden männlichen Kontrollpersonen nachweisen. Ein erhöhter Gehalt an PDE ergab sich hierbei allerdings nur in einer Untergruppe ersterkrankter Patienten.

Ähnliche Veränderungen des Membran-Phospholipid-Stoffwechsels fanden sich in Arbeiten von Deicken et al. (Deicken et al. 1994) und Fukuzako et al. (Fukuzako et al. 1999) auch im Temporalcortex, und zwar sowohl bei akut als auch chronisch erkrankten schizophrenen Patienten.

Unter Verwendung eines zweidimensionalen *Chemical Shift Imaging* (^{31}P-2D-CSI) konnten Smesny et al. (Smesny et al. 2006) unlängst sowohl im präfrontalen Cortex als auch in temporalen Hirnregionen Abweichungen im Membran-Phospholipid-Stoffwechsel zeigen.

Schließich gelang es Yao et al. (Yao et al. 2002a) erstmalig einen Zusammenhang zwischen dem verminderten Gehalt an mehrfach ungesättigten Fettsäuren in den Membranphospholipiden von Erythrozyten und der verminderten Konzentration an PME bzw. der erhöhten Konzentration von PDE im präfrontalen Cortex neuroleptikanaiver ersterkrankter Schizophrener nachweisen.

2.3.4.2 Enzymuntersuchungen

Die Serumphospholipase A_2 (PLA_2) ist eines der Schlüsselenzyme des Phospholipidstoffwechsels. Wie bereits in Kap. 2.3.1 dargestellt, katalysiert sie die Hydrolyse von Membranphospholipiden. Die Einteilung der PLA_2 erfolgt in mehrere Untergruppen, wobei die Unterscheidung zwischen sekretorischer und cytosolischer sowie Ca-abhängiger und Ca-unabhängiger PLA_2 von besonderer Bedeutung ist.

Die verschiedenen Isoenzyme differieren außerdem im Hinblick auf das Molekulargewicht und die Substratspezifität.

In mehreren Studien wurde die Aktivität der PLA_2 bei schizophrenen Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen und Patienten mit anderen psychiatrischen Erkrankungen untersucht. Gattaz et al. (Gattaz et al. 1990; Gattaz et al. 1987; Gattaz et al. 1995) konnten sowohl im Plasma als auch im Serum und in Thrombozyten eine Erhöhung der PLA_2-Aktivität bei schizophrenen Patienten nachweisen.

Zu einem ähnlichen Ergebnis gelangten Ross et al. (Ross et al. 1997b). Bei der Untersuchung der PLA_2-Aktivität im Serum mit zwei unterschiedlichen Testverfahren zeigte sich bei Patienten eine Erhöhung der Ca-unabhängigen PLA_2-Aktivität, die fluorometrisch gemessen wurde, während sich bei der radiometrisch gemessenen Ca-abhängigen PLA_2 keine signifikanten Gruppenunterschiede ergaben. Smesny et al. (Smesny et al. 2005a) konnten ebenfalls eine deutliche Aktivitätserhöhung der Ca-unabhängigen PLA_2 bei ersterkrankten Schizophrenen nachweisen, die bei chronischen Patienten wesentlich weniger deutlich ausgeprägt war.

Insgesamt deutete sich auch auf diesem Zugang an, dass es durch die Aktivitätssteigerung der PLA_2 zu Veränderungen im Phoshoplipid-Abbau und in diesem Zusammenhang auch zu Veränderungen im Membran- und Fettsäureprofil kommt.

2.3.4.3 Untersuchungen zum Gehalt von mehrfach ungesättigten Fettsäuren (PUFA) in Zellmembranen

In Studien, die den Gehalt an PUFAs in den Zellmembranen von Erythrozyten, Thrombozyten und Hautfibroblasten untersuchten, konnte eine signifikante Verringerung dieser Fettsäuren bei schizophrenen Patienten gezeigt werden (Berger et al. 2002b; Fenton et al. 2000). Dies traf sowohl für akute als auch für chronisch schizophrene Erkrankungen zu. Glen et al. (Glen et al. 1996; Glen et al. 1994) fanden insbesondere bei Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik derartige Veränderungen der PUFA-Konzentrationen in erythrozytären Zellmembranen.

In Tierversuchen konnte ein Zusammenhang zwischen dem peripheren Gehalt an PUFA und deren Häufigkeiten bzw. Zusammensetzung im Gehirn aufgezeigt werden (Carlson et al. 1986; Connor et al. 1990; Lim et al. 2000), so dass von ähnlichen Abweichungen im Membran-PUFA-Profil in peripheren Zellen und in neuronalen Membranen ausgegangen werden kann. Unterstützt werden diese Befunde durch Arbeiten von Horrobin et al. (Horrobin et al. 1991) und Yao et al. (Yao et al. 2000), die in Postmortem-Studien bei schizophrenen Patienten im Frontalhirn bzw. im Nucleus caudatus eine signifikante Reduktion der PUFA-Konzentration nachweisen konnten.

Ein Zusammenhang zwischen Membranveränderungen peripherer und zentralnervöser Strukturen konnte inzwischen auch in methodisch-kombinierten Untersuchungen (Untersuchung von Erythrozytenmembranen und ^{31}P-MRS des Schädels) aufgezeigt werden (Yao et al. 2002a).

2.3.4.4 Substitutionsstudien

Der Nachweis eines Mangels an PUFA bei schizophrenen Patienten führte zur Erforschung neuer Therapiestrategien durch orale Substitution von Omega-3-und Omega-6-Fettsäuren (Berger et al. 2002b; Fenton et al. 2000). Die zunächst durchgeführten Untersuchungen mit Omega-6-Fettsäuren brachten, wenn überhaupt, nur sehr geringe Therapieffekte. Vaddadi et al. (Vaddadi et al. 1989; Vaddadi et al. 1986) führten zwei Arbeiten mit chronisch erkrankten, neuroleptikaresistenten Patienten mit späten Dyskinesien durch. Während es in der ersten Studie lediglich bei zwei der Patienten zu einer Verbesserung der späten Dyskinesien kam, zeigte sich in der zweiten Arbeit eine deutlichere Symptomverbesserung durch die Gabe von Omega-6-Fettsäuren.

Im Gegensatz dazu lieferten Versuche mit Omega-3-Fettsäuren fast ausschließlich positive Ergebnisse. In zahlreichen Studien konnte durch die Substitution von Omega-3-Fettsäuren, insbesondere von Eicosapentaensäure (EPA), eine signifikante Verbesserung der Symptomatik, v. a. der Negativsymptomatik, der späten Dyskinesien und ein signifikanter Anstieg der PUFA-Konzentrationen in den Zellmembranen von Erythrozyten dargestellt werden (Arvindakshan et al. 2003; Emsley et al. 2002; Mellor 1995; Peet et al. 2001; Peet et al. 2002).

Lediglich in einer Arbeit von Fenton et al. (Fenton et al. 2001) an 87 schizophrenen Patienten mit Residualsymptomen, die über 16 Wochen mit EPA (3g/d) bzw. Plazebo behandelt wurden, konnten keine Gruppenunterschiede festgestellt werden. Die

Autoren begründeten dies mit dem im Vergleich zu anderen Studien hohen Durchschnittsalter ihrer Probanden (40 Jahre) sowie deren langer Krankheitsdauer (durchschnittlich 20 Jahre).

2.3.4.5 Niacinsensitivität

Eine Verminderung der Niacin-Sensitivität wurde in zahlreichen Studien sowohl bei ersterkrankten als auch chronisch erkrankten schizophrenen Patienten beschrieben (Berger et al. 2001; Glen et al. 1996; Hudson et al. 1997; Messamore 2003; Puri et al. 2001; Ross et al. 2004; Rybakowski et al. 1991; Smesny et al. 2003b; Smesny et al. 2005b; van Bosveld et al. 2006; Ward et al. 1998).

Im Kapitel 2.4 wird detailliert zum einen auf den Mechanismus und die Hintergründe der Niacinreaktion und zum anderen auf den Niacinhauttest selbst eingegangen.

2.4 Niacintest

In der vorliegenden Arbeit kam der Niacinhauttest bei der Untersuchung schizophrener Patienten und gesunder Kontrollprobanden zur Anwendung. Im folgenden Kapitel sollen nun die biochemischen und methodischen Grundlagen näher erläutert werden.

2.4.1 Niacin – Vitamin B_3

Niacin, auch als Vitamin B_3 bezeichnet, fasst Nikotinsäure und Nikotinsäureamid zusammen. Als Bestandteil von Co-Enzymen (NAD^+ und $NADP^+$) für biologische Redoxreaktionen kommt es in fast allen lebenden Zellen vor (Smesny et al. 2001c).

Im Zellstoffwechsel wird es zur Synthese von NAD^+ und $NADP^+$ verwendet. Da das dabei als Zwischenprodukt auftretende Nikotinatmononukleotid auch im Tryptophanstoffwechsel gebildet wird, kann Niacin durch Tryptophan ersetzt werden. Niacin wird in der Leber zu 1-Methylnicotinsäureamid methyliert und renal ausgeschieden.

Für die biologische Wirkung ist die Carboxyl- bzw. Säureamidgruppe verantwortlich.

Nicotinamid kann v.a. in Hefe, magerem Fleisch, Leber und Geflügel, sowie in geröstetem Kaffee gefunden werden. Die empfohlene Tagesdosis liegt bei 1,6 mg Niacin/1000 KJ für Kinder und Erwachsene.

Bei einer Mangelversorgung mit Niacin kommt es zur Pellagra (= kranke Haut). Heutzutage findet man dieses Krankheitsbild bei Populationen, die sich hauptsächlich von Mais ernähren. Auch liegt meist zusätzlich eine Minderversorgung

mit anderen Vitaminen vor. Ein weiterer die Pellagra begünstigender Faktor ist der Alkoholismus (Löffler 1998).

Die folgende Abbildung zeigt die Struktur- und Summenformel für Niacin.

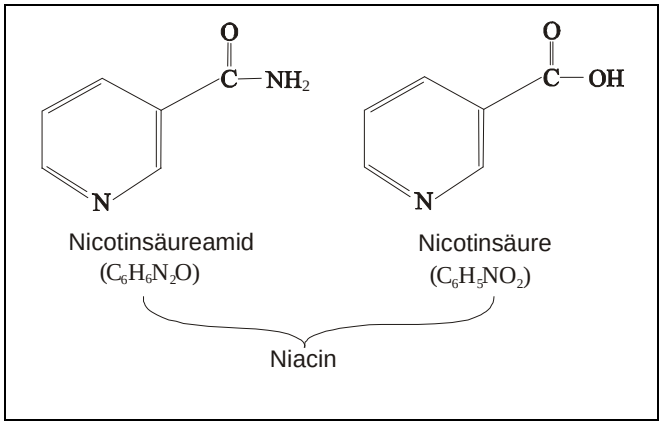

Abbildung 5. Prostaglandin-Synthese.

2.4.2 Pathophysiologie der Niacinreaktion

Bereits Anfang der 50er Jahre des 20. Jahrhunderts wurde die Wirkung von Nikotinsäure-Estern auf die Haut im Rahmen dermatologischer Studien untersucht. Die Reaktion gesunder Haut wurde als urtikariaähnlich mit zentraler Hyperämie, zentralem Ödem und rotem Umgebungshof mit deutlichen interindividuellen Intensitätsunterschieden beschrieben.

Illig (Illig 1952) beispielsweise fand eine abgeschwächte bis fehlende Reaktion auf die kutane Applikation von Nikotinsäure-Estern bei Patienten mit atopischer Dermatitis, die später als klinisch-diagnostischer Hinweis Anwendung fand.

In der internistischen Therapie der Hyperlipidämie kam Niacin ebenfalls zum Einsatz. Hier konnte in therapeutisch wirksamen Dosierungen eine Rötungsreaktion insbesondere des Gesichts und des Oberkörpers festgestellt werden (Morrow et al. 1989). Eine verminderte bis fehlende Hautreaktion nach Niacinstimulation im Zusammenhang mit schizophrenen Patienten wurde erstmalig von Hoffer (Hoffer 1969) dargestellt. Horrobin (Horrobin 1980) begründete diese Beobachtung mit einem bei Schizophrenen im Vergleich zu Gesunden veränderten Prostaglandin-Stoffwechsel bzw. mit einer verminderten Bildung von Prostaglandinen. Er ging damals noch davon aus, dass PGE_1 für die Vasodilatation nach Niacinstimulation verantwortlich sei.

Anhand eines Tiermodells gelang es Andersson et al. (Andersson et al. 1977) die Mediatorfunktion der Prostaglandine bei der Niacinreaktion nachzuweisen.

Durch einen Prostaglandin-induzierten Anstieg von cAMP wurde eine Relaxation der glatten Gefäßmuskelzellen und somit eine Vasodilatation ausgelöst.

Später konnten Morrow et al. (Morrow et al. 1989) einen starken Anstieg der Plasmakonzentration des PGD_2-Metaboliten 9-alpha-11-beta-PGF_2 nach oraler Aufnahme von 500 mg Niacin feststellen. Dabei korrelierten Intensität und Dauer der Rötung mit dem Konzentrationsanstieg des Metaboliten. PGD_2 gilt seither als Hauptmediator der Niacinreaktion.

Dieselbe Arbeitsgruppe konnte in einer weiteren Untersuchung erhebliche Fortschritte bei der Suche nach dem Bildungsort des PGD_2 aufweisen. Über die Messung der PGD_2-Konzentration in arteriellem und venösem Blut nach oraler und topischer Niacinstimulation wurde die Haut als Hauptbildungsort identifiziert (Morrow et al. 1992).

Lorenzen et al. (Lorenzen et al. 2001) fanden anhand eines Tiermodells mit Ratten Hinweise auf einen G-Protein-gekoppelten Niacinrezeptor im Fettgewebe und in der Milz der Tiere. In einer weiteren Arbeit gelang es ihnen auch, in Mäusemakrophagen einen Niacinrezeptor nachzuweisen (Lorenzen et al. 2002). Mittlerweile konnten auch beim Menschen Niacinrezeptoren an den Langerhans-Zellen der Haut bzw. an Hautmakrophagen identifiziert werden, deren Stimulation die Prostaglandin-vermittelte Vasodilatation induziert. Die genauen intrazellulären Mechanismen sind jedoch weiterhin unklar (Benyo 2006; Maciejewski-Lenoir et al. 2006; Meyers et al. 2006).

2.4.2.1 Zusammenfassung

Nach aktuellem Kenntnisstand geht man davon aus, dass Niacin zur Freisetzung mehrfach ungesättigter Fettsäuren, insbesondere der Arachidonsäure (AA), aus Membranphospholipiden durch die Phospholipase A_2 (PLA_2) führt.

Die Cyclooxygenase (COX) bewirkt die Bildung von PGG_2 aus AA, woraus durch Einwirken von Prostaglandin-Synthasen Prostaglandine entstehen, die von Makrophagen und Langerhans-Zellen der Haut freigesetzt werden. Dadurch kommt es zu einer der cAMP-vermittelten Vasodilatation der Hautgefäße, welche als Erythem und/oder Ödem imponiert.

Die Niacinsensitivität gibt folglich indirekt Auskunft über die Verfügbarkeit membrangebundener langkettiger Fettsäuren und deren bioaktiver Derivate (Glen et al. 1996). Die folgende Abbildung (siehe Abbildung 6) verdeutlicht noch einmal die

Signaltransduktion bei der niacininduzierten Vasodilatation anhand eines Modells nach Ward et al. (Ward et al. 2001a).

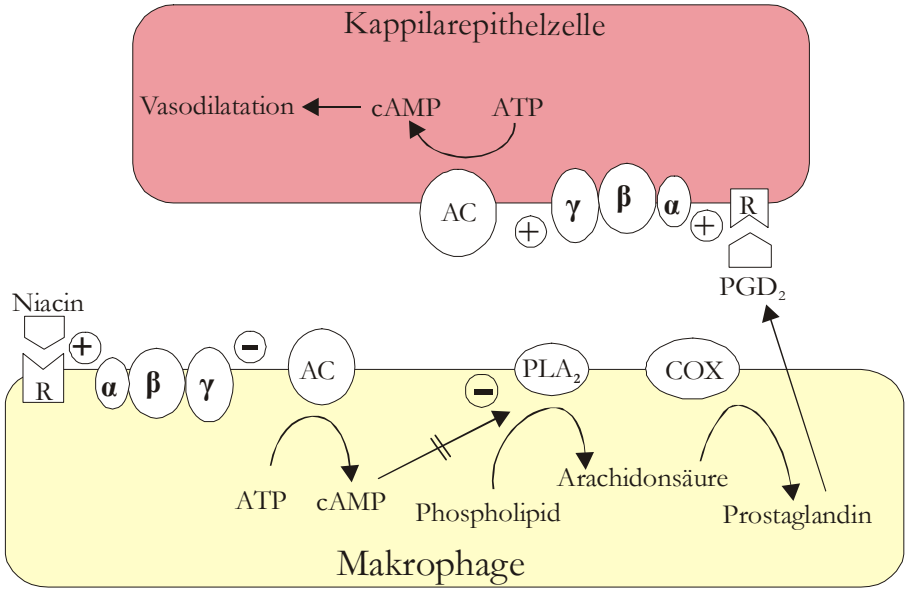

Abbildung 6. Signaltransduktion bei der niacininduzierten Vasodilatation nach Ward et al. (2001). Abkürzungen: R = Rezeptor; α,β,γ = G-Proteinkomplex; ATP = Adenosintriphosphat; cAMP = cyclisches Adenosinmonophosphat; AC = Adenylatcyclase; PLA2 = Phospholipase A2.

2.4.3 Der orale Niacintest

Die Beobachtungen von Hoffer (Hoffer 1969) und Horrobin (Horrobin 1980) führten zur Durchführung von Studien mit oraler Niacinapplikation.

Wilson und Douglass (Wilson et al. 1986) beurteilten die Niacinsensitivität durch die Messungen der Durchblutung am linken Ohrläppchen mittels eines Photoplethysmographen bei nichtmedizierten schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollen, während Fiedler et al. (Fiedler et al. 1986) Unterschiede der Wangentemperatur untersuchten. Beide Studien konnten keine Gruppenunterschiede aufdecken, höchstwahrscheinlich aufgrund einer zu geringen Niacindosis von 100 mg.

Anders verhielt es sich bei Untersuchungen mit einer höheren Niacindosis.

Sowohl Rybakowski und Weterle (Rybakowski et al. 1991) als auch Hudson et al. (Hudson et al. 1997) konnten ein vermindertes Rötungsverhalten der schizophrenen Patienten nachweisen. Während in der erstgenannten Arbeit 24,2% der Patienten keine messbare Vasodilatation zeigten, waren es in der zweiten 42,9%. Bei den gesunden Kontrollprobanden wiesen alle Testpersonen eine Rötungsreaktion auf.

2.4.4 Der topische Niacintest

Ward et al. (Ward et al. 1998) entwickelten 1998 erstmals einen standardisierte lokale Applikationsform des Niacin-Tests einschließlich einer semi-quantitativen Beurteilungsskala. Hierbei wurden vier verschiedene Konzentrationen einer Niacinlösung (0,1 M, 0,01 M, 0,001 M und 0,0001 M) über ein absorbierendes Pflaster auf die Innenseite des Unterarms aufgetragen und nach einer Einwirkzeit von 5 Minuten wieder entfernt. Die Bewertung der Hautrötung erfolgte mittels einer Punkteskala von 0 bis 3 in Intervallen von jeweils 5 Minuten für insgesamt 20 Minuten. Dabei entsprachen 0 Punkte keiner Reaktion, 1 Punkt einer minimalen, 2 Punkte einer mittleren und schließlich 3 Punkte einer maximalen Rötungsreaktion.

Ward et al. (Ward et al. 1998) beobachteten bei ihren Untersuchungen häufig, dass die Rötung von einem Ödem begleitet wurde. Berger und McGorry (Berger et al. 2001) führten daher eine deskriptive 7-Punkte Rating-Skala unter Berücksichtigung sowohl des Erythems und Ödems als auch des zeitlichen Verlaufs der Rötungsreaktion ein. Anhand dieses Verfahrens konnten sie bei ca. 40% ersterkrankter schizophrener Patienten eine verminderte Niacinreaktion feststellen.

Smesny er al. (Smesny et al. 2001c) entwickelten in Anlehnung an das Testprotokoll von Ward et al. (Ward et al. 1998) erstmals eine objektive Test- und Auswertmethode mithilfe der optischen Reflexionsspektroskopie, die dazu methodisch der klinischen Durchführung des Niacin-Patch-Tests angepasst wurde (siehe Kapitel 4.4). Inzwischen steht auch ein objektives Testprotokoll mittels Doppler Flowmetrie zur Verfügung (Messamore et al. 2003).

3 Problemstellung

In früheren Arbeiten wurde bereits mehrfach eine verminderte Reaktion auf die orale und topische Stimulation der Haut mit Niacin bei schizophrenen Patienten nachgewiesen. Dies war sowohl bei akut erkrankten schizophrenen Patienten als auch bei Patienten mit einer chronischen Schizophrenie möglich. Dabei konnte auch eine Verminderung der Niacinsensitivität unabhängig von der medikamentösen Therapie festgestellt werden (Berger et al. 2001; Das et al. 1999; Messamore 2003; Puri et al. 2001; Ross et al. 2004; Rybakowski et al. 1991; Shah et al. 2000; van Bosveld et al. 2006; Ward et al. 1998). In mittlerweile zwei Arbeiten von Smesny et al. (Smesny et al. 2003b; Smesny et al. 2005b) gelang der Nachweis einer Verminderung der Niacinreaktion bei ersterkrankten Patienten sowie in einer Untersuchung von Berger et al. (Berger et al. 2002a) auch bei *early psychosis*-Patienten.

Anhand von ^{31}P-MRS-Studien, von Untersuchungen zum PUFA-Gehalt sowie zu Enzymaktivitäten, wie beispielsweise der PLA_2, der COX und der Prostaglandinsynthase, konnten Alterationen der Membranlipid-Zusammensetzung und des Membranlipid- und Prostaglandinstoffwechsels bei schizophrenen Patienten nachgewiesen werden (Berger et al. 2002b; Deicken et al. 1994; Fenton et al. 2000; Fukuzako et al. 1999; Pettegrew et al. 1991; Yao et al. 2002a).

Der in dieser Arbeit angewandte Niacin-Patch-Test stellt eine noninvasive Methode dar, Informationen über den Membranlipidstoffwechsel, insbesondere über den Arachidonsäurestoffwechsel, zu erhalten.

In der letzten Zeit erlangte die Suche nach sog. Endohänotypen der Schizophrenie zunehmend an Bedeutung. Ob die Niacinhyposensitivität einen solchen Endophänotyp charakterisiert, der durch eine verminderte Verfügbarkeit von Arachidonsäure definiert wird, ist derzeit Gegenstand intensiver Forschung und motivierte u. a. die vorliegende Arbeit.

Diese ist die erste Arbeit, die die Niacinsensitivität schizophrener Patienten im Kindes- und Jugendalter untersucht. Sie wurde als Teilprojekt eines größeren Forschungsvorhabens über die „Risikofaktoren der Schizophrenie“ an der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie des Universitätsklinikums Jena durchgeführt und von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) unterstützt.

Ziel dieser Arbeit war es, der Frage nachzugehen, ob eine Verminderung der Niacinsensitivität bereits bei juvenilen schizophrenen Patienten in einem frühen Akutstadium der Erkrankung nachweisbar ist.

Ausgehend von der Annahme, dass die Stoffwechselstörung der Membranlipide unabhängig vom Krankheitsstadium auftritt, wäre im Niacintest auch bei juvenilen Schizophreniepatienten in einem sehr frühen Akutstadium der Erkrankung eine Abschwächung der Niacinhautreaktion zu erwarten und könnte zur Klärung der Frage beitragen, ob die Niacinhyposensitivität einen Endophänotyp der Schizophrenie charakterisiert.

4 Material und Methoden

4.1 Probanden

Im Rahmen der hier durchgeführten Studie wurden Patienten mit einer Schizophrenie, schizoaffektiven Psychose oder schizophrenieformen psychotischen Störung und nach Alter und Geschlecht weitgehend angepasste Kontrollprobanden mit dem Niacin-Patch-Test untersucht.

In die Gruppe der Patienten wurden Kinder und Jugendliche, die die ICD-10 Kriterien für eine Schizophrenie, schizoaffektiven Psychose oder schizophrenieformen psychotischen Störung erfüllten, aufgenommen. Die Diagnosestellung erfolgte durch zwei unabhängige und erfahrene Psychiater. Ferner erfolgte die Erfassung der Symptomatik mittels SANS (= Scale of Assessment of Negative Symptoms) und SAPS (= Scale of Assessment of Positive Symptoms). Zum Zeitpunkt der Durchführung des Niacintests waren alle Patienten in stationärer Behandlung. Aufgrund der Seltenheit schizophrener Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter erstreckte sich der Rekrutierungszeitrahmen von 2001 bis 2004 und es wurden Patienten der Kinder- und Jugendpsychiatrie der FSU Jena, der Klinik für Psychiatrie der FSU Jena, der Kinder- und Jugendpsychiatrie Rudolstadt und der Kinder- und Jugendpsychiatrie des Helios-Klinikums Erfurt im Rahmen dieser Arbeit mit dem Niacin-Patch-Test untersucht.

In der Kontrollgruppe wurden gesunde Probanden getestet, unter deren Verwandten 1. und 2. Grades keiner an einer Schizophrenie, schizoaffektiven Psychose oder sonstigen psychischen Störung erkrankt war.

Die Patienten- und Kontrollgruppe wurde hinsichtlich des Alters und Geschlechts weitgehend angeglichen.

Alle Probanden nahmen freiwillig an der Messung mit dem Niacin-Patch-Test teil und gaben nach eingehender mündlicher und schriftlicher Aufklärung eine Einverständniserklärung ab, die bei minderjährigen Kindern und Jugendlichen von mindestens einem Erziehungsberechtigten unterzeichnet wurde.

Die vorliegende Studie war ein Teilprojekt des von der Deutschen Forschungsgemeinschaft geförderten Forschungsvorhabens über „Risikofaktoren der Schizophrenie“ und wurde von der Ethikkommission der Friedrich-Schiller-Universität Jena befürwortet.

Insgesamt wurden 68 Probanden im Alter von 14-21 Jahren mit dem Niacintest untersucht. Davon gingen 56 in die Endauswertung ein. Diese waren zum

Untersuchungszeitpunkt durchschnittlich 17,4 Jahre alt. Insgesamt 8 Testteilnehmer mit Erkrankungen aus dem atopischen Formenkreis (atopische Dermatitis, Asthma bronchiale, allergische Rhinitis) und 4 Probanden mit einer stark sonnengebräunten Haut wurden von der Studie ausgeschlossen.

Die Patientengruppe umfasste insgesamt 23 Testpersonen. Alle 7 weiblichen und 16 männlichen Probanden befanden sich zum Untersuchungszeitpunkt in stationärer Behandlung. Der Altersdurchschnitt der teilnehmenden Patienten lag bei 17,3 Jahren.

22 der 23 getesteten Patienten standen unter medikamentöser Therapie.

Die folgende Tabelle zeigt die Verteilung und Standarddosierungen der verschiedenen antipsychotischen Medikamente.

Tabelle 3. Auflistung der Medikamente der Patienten in therapeutischen Dosierungen.

Medikament (Wirkstoff)	**Dosierung**
Haloperidol (Haloperidol)	3-15 mg/d
Zyprexa (Olanzapin)	5-20 mg/d
Risperdal (Risperidon)	4-6 mg/d
Seroquel (Quetiapin)	150-750 mg/d
Neurocil (Levomepromazin)	75-150 mg/d
Leponex (Clozapin)	200-450 mg/d
Truxal (Chlorprothexin)	30-400 mg/d

Die Kontrollgruppe bestand aus insgesamt 33 Probanden. Zum Zeitpunkt der Untersuchung mit dem Niacintest waren alle 17 weiblichen und 16 männlichen Teilnehmer klinisch gesund. Der Altersmittelwert lag hier bei 17,4 Jahren. Alle Teilnehmer an der Untersuchung mit dem Niacin-Patch-Test waren weißer Hautfarbe („kaukasische Rasse“).

4.2 Ausschlusskriterien

4.2.1 Atopie und Ekzem

In verschiedenen Studien wurde die Reaktion der Haut auf Nikotinsäure-Ester bei Patienten mit atopischer Dermatitis bzw. atopischem Ekzem untersucht. Dabei zeigte sich im Vergleich zu gesunden Kontrollen häufig eine entweder abgeschwächte oder paradoxe Reaktion (Heyer 1995; Illig 1952; Uehara et al. 1977).

Manku et al. (Manku 1984) und Oliwiecki et al. (Oliwiecki 1990) konnten zudem einen gestörten Stoffwechsel der ungesättigten Fettsäuren nachweisen. Daher schlossen wir die Messdaten von Probanden mit einer manifesten atopischen Erkrankung (atopische Dermatitis, Asthma bronchiale und allergische Rhinitis) von der Endauswertung aus.
Da Ruzicka et al. (Ruzicka et al. 1986) auch bei Patienten mit einer Psoriasis einen veränderten Arachidonsäurestoffwechsel nachweisen konnte, wurden auch diese Testpersonen nicht in die Studie mit einbezogen.

4.2.2 COX-Hemmstoffe

Hemmstoffe der Cyclooxygenase (COX), wie z.B. Acetylsalicylsäure (ASS) bewirken eine irreversible Hemmung des Schlüsselenzyms der Prostaglandinsynthese. Ein Ersatz der COX ist nur durch ihre Neusynthese in der Gefäßwand möglich.
Innerhalb einer Studie von Smesny et al. (Smesny et al. 2001a) konnte gezeigt werden, dass 1g ASS die Niacinsensitivität bereits 2 Stunden nach Einnahme erheblich senkt und das Wiedereinsetzen der Rötungsreaktion erst nach mindestens zwei Tagen erfolgt.
Aus diesem Grund wurde vor jeder Messung mit dem Niacin-Patch-Test gezielt nach der Einnahme von COX-Hemmstoffen wie Aspirin und Ähnlichen bis zu 7 Tage vor Testdurchführung gefragt.

4.2.3 Steroide

Da Glukokortikoide die Bildung der COX-2 und auch anderer Enzyme hemmen (Oberdisse 2002a), kommt es zu einer verminderten Bildung von Prostaglandinen und dadurch eventuell zu einer verminderten Niacinreaktion. Deshalb waren Personen, die unter einer Therapie mit Glukokortikoiden standen, für die Teilnahme am Niacintest nicht geeignet.

4.2.4 Starke Hautbräunung durch Sonneneinwirkung oder Solarium

Ferner wurden Personen mit einer stark sonnengebräunten Haut und dunkelhäutige Probanden nicht mit dem Niacin-Patch-Test gemessen.

4.3 Erfassung der Probandendaten

Die Erfassung der Probandendaten erfolgte mithilfe einer standardisierten Basisdokumentation. Diese beinhaltete für alle Teilnehmer die Erhebung der soziodemographischen Daten, der somatischen Anamnese, der Drogen- und Medikamenteneinnahme sowie der Familienanamnese.

Bei der somatischen Anamnese waren vor allem Erkrankungen aus dem allergischen Formenkreis von Interesse. Die Familienanamnese beinhaltete die Frage nach psychischen, internistischen und neurologischen Erkrankungen.
Am Untersuchungstag selbst erfolgte direkt nach dem Niacintest die Messung von Puls und Blutdruck.

4.4 Niacin-Patch-Test mittels Reflexionsspektroskopie

4.4.1 Spektroskopie

Die optische Reflexionsspektroskopie ist ein geeignetes Verfahren zur Bestimmung der optischen Eigenschaften von Materialien und Gegenständen. Dabei werden Lichtveränderungen eines Spektralbereiches, die von einem Körper hervorgerufen werden, gemessen und registriert. Generell werden drei Arten der Spektroskopie unterschieden. Abhängig davon wird entweder der reflektierte, transmittierte oder resorbierte Teil des Lichts gemessen. Im Rahmen des Niacintests wird die Intensitätsverteilung des von der Haut reflektierten Lichts innerhalb eines bestimmten Spektralbereichs registriert, wodurch Informationen über die Hautfarbe bzw. den Grad der Rötungsreaktion gewonnen werden können.
Bei dieser Untersuchung kam das Reflexionsspektrometer „Spectro-pen“ der Firma Lange in Berlin zur Anwendung. Dieses besitzt als Lichtquelle eine polychromatische Wolframlampe, deren Beleuchtungsstärke dem durchschnittlichen Tageslicht entspricht.
Während der Messung, bei der man das Gerät auf die Haut des Probanden aufsetzt, wird das Licht innerhalb des Spektralbereiches zwischen 400 nm und 700 nm senkrecht reflektiert und von einem Empfängersystem erfasst. Anschließend wird das Licht von einem Gitterpolychromator aufgefächert und von einem aus Fotodioden bestehenden Detektorsystem in spektralen Abschnitten von 10 nm in elektrische Spannung umgewandelt.
Die so festgestellte Höhe der Spannung liefert ein Maß für die Intensität der auftretenden Lichtimpulse. Diese Spannungswerte werden von einem Mikroprozessor ausgewertet und auf dem Display des Reflexionsspektrometers angezeigt. Insgesamt besitzt das Gerät 200 Speicherplätze, was für die Messung zweier Probanden in Folge ausreichend ist.
Vor jeder Messung wurde das Reflexionsspektrometer ca. eine halbe Stunde vor Beginn des Tests aus dem Aufbewahrungskoffer genommen, um es der Raumtemperatur anzupassen. Ebenso erfolgte vor jeder Untersuchung eine

Neukalibrierung mit dem Weißstandard LZM 224/Standard-Nr.: 9622. Die folgende Abbildung (siehe Abbildung 7) zeigt schematisch den Aufbau des Reflexionsspektrometers „spectro-pen“.

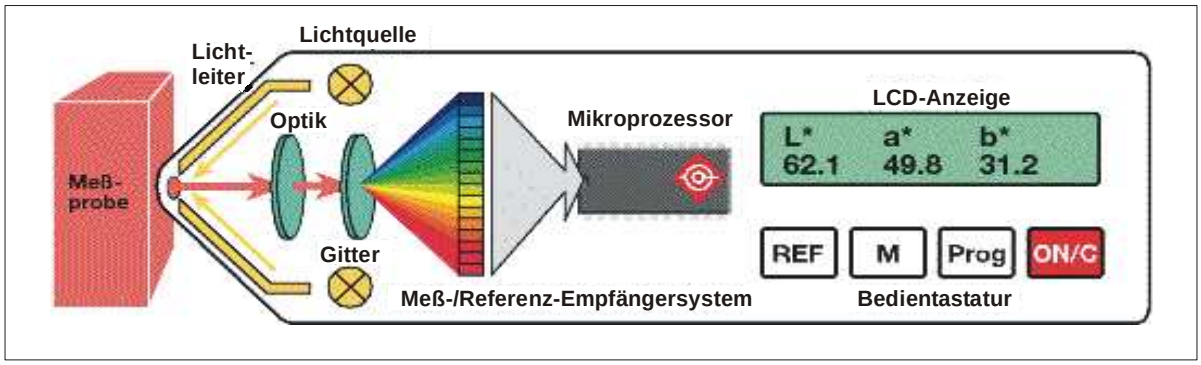

Abbildung 7. Spektrometer „spectro-pen“ (modifiziert nach Prospekt der Firma Dr. Lange in Berlin).

4.4.2 Testprotokoll modifiziert nach Ward et al. (1998)

Das bereits im Grundlagenkapitel vorgestellte Testprotokoll nach Ward et al. (Ward et al. 1998) wurde von Smesny et al. (Smesny et al. 2001c) modifiziert.

An die Stelle der semiquantitativen visuellen Auswertung trat nun die Messung mithilfe eines Reflexionsspektrometers. Auch wurden die Zeitabstände zwischen den Messungen von 5 auf 3 Minuten verkürzt, wodurch eine genauere Darstellung der Rötungsreaktion im Verlauf ermöglicht werden konnte.

Im Gegensatz zu Ward et al. (Ward et al. 1998) kam in dieser Arbeit die Niacinkonzentration von 0,0001 Mol nicht zur Anwendung, da diese bei den meisten Probanden keine bzw. keine ausreichende Rötungsreaktion hervorruft und somit eine zuverlässige Datenerhebung nicht möglich ist.

4.4.3 Versuchsdurchführung

Vor jeder Durchführung des Niacin-Patch-Tests wurde die Niacin-Lösung neu hergestellt. Dadurch konnte der Abbau des sehr lichtempfindlichen Niacins und damit das Auftreten eventueller Konzentrationsunterschiede zwischen den Messtagen verhindert werden.

Zunächst wurden exakt 1,37 g Niacin abgewogen und in 10 ml destilliertem Wasser gelöst. Aus dieser 1 molaren Lösung wurde anschließend in einer Verdünnungsreihe je 1 ml (900 µl destilliertes Wasser und 100 µl Niacin-Lösung) 0,1 M, 0,01 M und 0,001 M Lösungen hergestellt.

Zur Applikation der Lösung auf die Haut der Probanden wurden vier Epikutanpflaster verwendet, auf die je 50 µl der unterschiedlich konzentrierten Testlösungen sowie eine Kontrolle mit destilliertem Wasser aufgetragen wurden.
Vor dem Aufbringen der Niacin-Lösung in den drei oben genannten Konzentrationen und des destillierten Wassers wurde auf den linken Arm der Probanden eine Schablone mithilfe eines Klebebands angebracht, die Enden mit einem wasserlöslichen Stift markiert und an den Messpunkten der Schablone mit dem Spektrometer die Leerwerte bestimmt. Jeder Messpunkt wurde dazu dreimal gemessen.
Anschließend wurden anstelle der Schablone die Epikutanpflaster auf den Arm aufgeklebt und 90 Sekunden dort belassen. Die Messungen mit dem Spektrometer erfolgten insgesamt 3, 6, 9, 12 und 15 Minuten nach Entfernung des Pflasters und wurden ebenfalls dreimal pro Messpunkt bestimmt.
Zur korrekten Bestimmung der Messzeitpunkte kam eine Laboruhr zum Einsatz.
Zur Minimierung zirkadianer Einflüsse fanden die Untersuchungen nachmittags zwischen 13 und 18 Uhr bei konstanter Raumtemperatur statt.

4.5 Auswertung der Messdaten

Nach dem Auslesen der Messdaten mittels des firmeneigenen Softwareprogramms „Spectro-pen“ erfolgte die automatische Nachbearbeitung der Daten in mehreren Berechnungsschritten mit einem weiteren Computerprogramm, basierend auf der Software Mat Lab® (Smesny et al. 2001c).
Zunächst erfolgte die Bildung der Mittelwerte für jeweils drei Messwiederholungen des Rohspektrums für jeden Messzeitpunkt und jede Niacinkonzentration.
Die durch die Niacin-Applikation bedingte Farbänderung wurde aus der Differenz zum Ausgangswert bestimmt. Dabei wurde die individuelle Hautgrundfarbe durch die Referenzmessungen berücksichtigt.
Der stimulationsbedingte Farbeffekt ist vornehmlich auf eine lokale Durchblutungszunahme zurückzuführen, für deren Quantifizierung ein Spektralbereich zwischen 510 nm und 610 nm aus dem „Differenzspektrum“ ausgewählt wurde, der den Doppelpeak des Oxyhämoglobins (542 nm und 577 nm) beinhaltet (siehe Abbildung 8).

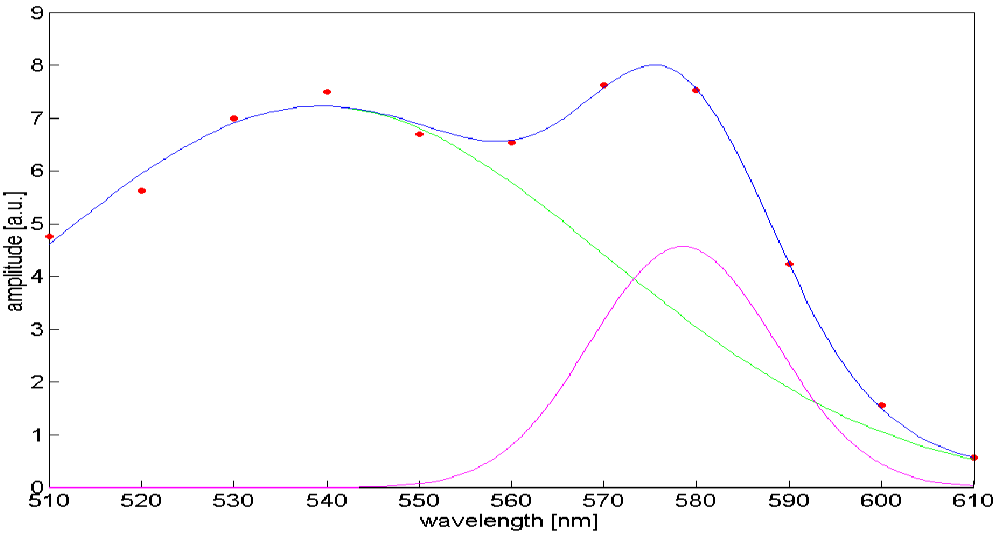

Abbildung 8. Quantifizierung der Hautrötung durch Anpassung des HbO2-Doppelpeaks (542nm und 577 nm). Fläche unter der blauen Kurve (Integral der Gesamtkurve) ist proportional zur HbO2-Konzentration (Grafik Smesny et al., 2001).

Für die Anpassung des Oxyhämoglobins wurde die Methode der kleinsten Quadrate durch Summation zweier Gaußfunktionen angepasst. Da das Integral der Gesamtkurve proportional zur Oxyhämoglobin-Konzentration ist, wurde es als Maß der Rötungszunahme in „arbitrary units“ verwendet. Im Folgenden wird die Bezeichnung „Rötungswert“ synonym für „Fläche unter der Gesamtkurve“ gebraucht. Die Dauer der Computerauswertung inklusive des Einlesens der Messdaten in den Computer betrug in der Regel nicht mehr als 5 Minuten.

4.6 Statistische Datenanalyse

Die statistische Datenanalyse erfolgte unter Verwendung des Statistiksoftwareprogramms SPSS 12.0 (Statistical Package for the Social Sciences). Im folgenden Kapitel werden die einzelnen Schritte der statistischen Datenanalyse detailliert aufgezeigt.

4.6.1 Deskriptive Statistik

Zunächst untersuchten wir die Häufigkeiten der Parameter Alter, Geschlecht, Nikotin- und Cannabiskonsum.

4.6.2 Explorative Datenanalyse

Anschließend prüften wir die definierten Voraussetzungen für die verschiedenen Verfahren, die in bisherigen Arbeiten zur statistischen Auswertung des Niacintests zur Anwendung kamen. Mithilfe der Analyse der Normalverteilung der gemessenen

Flächenwerte und der Prüfung der Varianzhomogenität der zu vergleichenden Stichproben erfolgte dies für die Varianzanalyse (ANOVA), den parametrischen T-Test nach Student, den nichtparametrischen Mann-Whitney-U-Test, die parametrische Korrelation nach Pearson und die nichtparametrische Rangkorrelation nach Spearman.

Zur Überprüfung der Normalverteilung der von uns gemessenen Werte in den jeweiligen Stichproben verwendeten wir den Kolmogorov-Smirnov-Test nach Lilliefors und die graphische Darstellung der Messdaten in Q-Q-Diagrammen.

Die Testung der Varianzhomogenität wurde mit dem Levene-Test der Varianzgleichheit realisiert (Bortz 1993).

Sowohl das Vorhandensein der Normalverteilung als auch der Varianzhomogenität sind Voraussetzungen für die Anwendbarkeit der parametrischen Tests, zu denen die Varianzanalyse (ANOVA), der T-Test nach Student und die Korrelation nach Pearson gehören. Da die Normalverteilung der gemessenen Flächenwerte und die Varianzhomogenität nicht an allen Messpunkten gegeben war und nicht zuletzt aufgrund der relativ kleinen Stichprobengröße verwendeten wir, wenn möglich, den nichtparametrischen U-Test nach Mann-Whitney sowie die Rangkorrelation nach Spearman.

4.6.3 Varianzanalyse für Messwiederholungen

Da eine nichtparametrische Varianzanalyse für Messwiederholungen noch nicht „etabliert“ und in keinem Statistiksoftwareprogramm enthalten ist, führten wir trotz der nicht durchgängig vorhandenen Normalverteilung und Varianzhomogenität der Messdaten ersatzweise eine Varianzanalyse für Messwiederholungen durch, um Zusammenhänge zwischen den Rötungswerten und Einflussfaktoren zu identifizieren.

Hierbei definierten wir als Innersubjektfaktoren die Niacinkonzentration (0,1 M vs. 0,01 M vs. 0,001 M) sowie die Messzeitpunkte (3 vs. 6 vs. 9 vs. 12 vs. 15 Minuten). Die Zwischensubjektfaktoren waren die Probandengruppe (Patientengruppe vs. Kontrollgruppe) und das Geschlecht.

Einen möglichen Einfluss der Faktoren Cannabis- und Nikotinkonsum untersuchten wir anhand einer Kovarianzanalyse.

4.6.4 Nichtparametrische Tests

Aufgrund der sich in der Varianzanalyse für Messwiederholungen abzeichnenden Ergebnisse führten wir Gruppen- und Geschlechtsvergleiche innerhalb und zwischen

den einzelnen Probandengruppen mit dem nichtparametrischen U-Test nach Mann-Whitney durch (= post-hoc Analyse).
Der nichtparametrische Mann-Whitney-U-Test vergleicht zwei unabhängige Stichproben, wobei er sich insbesondere auch für kleine Stichproben eignet. Im Gegensatz zur Varianzanalyse (ANOVA) und zum T-Test sind die Normalverteilung und die Varianzhomogenität der Messwerte keine Testvoraussetzungen (Bortz 1993). Die asymptotische Effizienz dieses Tests, der auf einer Rangwertanalyse beruht, liegt dennoch bei etwa 95% und weist damit eine ähnlich hohe Teststärke auf wie der T-Test (Sachs 1992).

4.6.5 Multiples Messproblem

Ein multiples Messproblem tritt dann auf, wenn ein Test wiederholt auf denselben Datenkörper angewandt wird. Dadurch erhöht sich die Wahrscheinlichkeit, dass eines der Testergebnisse signifikant ausfällt. Mithilfe des Bonferroni-Verfahrens kann das Signifikanzniveau dieser steigenden Wahrscheinlichkeit angeglichen werden. Dabei wird das ursprüngliche Signifikanzniveau des jeweiligen Tests durch die Anzahl der durchgeführten Tests dividiert. Das Ergebnis stellt dann das neue Signifikanzniveau dar (Sachs 1992).
Im Rahmen dieser Arbeit erfolgte bei jeder Testperson („Datenkörper“) mehrmals die Messung der Niacinhautreaktion. Allerdings erfolgte keine dieser Messdatenerhebungen unter gleichen Bedingungen. Sie unterschieden sich sowohl bezüglich des Messzeitpunktes als auch der Niacinkonzentration.
Auch war die Niacinhautreaktion von der Niacinkonzentration und vom Messzeitpunkt abhängig. Daher entschieden wir uns gegen die Anwendung des Bonferroni-Verfahrens.

4.6.6 Alterskorrelation

Zur Darstellung eines möglichen Zusammenhangs des Rötungsverhaltens mit dem Alter führten wir für die Messergebnisse an allen Messpunkten eine Korrelationanalyse durch. Wir wählten dafür die nichtparametrische Rangkorrelation nach Spearman. Diese setzt, anders als die parametrische Produktmomentkorrelation nach Pearson keine binormal verteilten Grundgesamtheiten voraus, so dass auch bei geringen Stichprobengrößen eine genaue Prüfung möglich ist (Bortz 1993).

4.6.7 Signifikanzniveau

Als Signifikanzniveau definierten wir für alle statistischen Tests $p \leq 0,05$. In Grafiken und Tabellen wurde $0,05 \geq p > 0,01$ mit (*) und $0,01 \geq p > 0,001$ mit (**) gekennzeichnet.

4.7 Material

4.7.1 Spektrometer

Die Messungen erfolgten mit einem Reflexionsspektrometer „spectro-pen“ der Firma Dr. Lange, Berlin. Dies ist eines der kleinsten kommerziell erhältlichen Geräte. Technische Daten:

- Abmessungen: 225 mm x 55 mm x 38 mm; Gewicht: 330 g; genormte Messgeometrie: 45⁰/0° zirkulär; Spektralbereich: 40 0-700 nm in 10 nm-Schritten; Messfläche: Durchmesser 5 mm; Gitterpolychromator: Normlichtart D65/10°; interner Messwertspeicher; serielle Comput erschnittstelle für Datentransfer; Messzeit pro Spektrum ca. 4s

4.7.2 Niacin

Hier wurde 99%iger Nicotinsäuremethylester mit der chemischen Formel $C_7H_7NO_2$ von der Firma Signa-Aldrich-Chemie GmbH in 89555 Steinheim, Deutschland, verwendet und über die Apotheke des Klinikums der Friedrich-Schiller-Universität Jena bezogen.

4.7.3 Epikutanpflaster

Zum Auftragen der Niacinlösung auf die Haut wurden Epikutanpflaster („Finn Chamber on Scampor, Large“) der Firma Epitest Ldt. Oy aus 04300 Tuusula in Finnland verwendet.

5 Darstellung der Ergebnisse

5.1 Deskriptive Darstellung der Gesamtstichprobe

Nach Berücksichtigung der Ausschlusskriterien gingen noch insgesamt 56 Probanden, 24 weibliche und 32 männliche Personen (Verhältnis weiblich : männlich = 0,75 : 1), in die Endauswertung ein. Davon waren 23 Patienten, die eine nach ICD-10 diagnostizierte Schizophrenie, schizoaffektive Psychose oder schizophrenieforme psychotische Störung aufwiesen und 33 gesunde Kontrollprobanden. Unter den Patienten waren insgesamt 16 männliche und 7 weibliche Probanden (Verhältnis weiblich : männlich = 0,43 : 1), während das Geschlechterverhältnis in der Kontrollgruppe mit 16 männlichen und 17 weiblichen Probanden ausgeglichen war (Verhältnis weiblich : männlich = 1 : 0,94).

Tabelle 4. Geschlechtsverteilung der Probanden.

	Geschlecht		
	Männer	Frauen	Total
Patienten	16	7	23
Kontrollen	16	17	33
Total	32	24	56

Der Altersmittelwert aller Probanden lag bei 17,35 Jahren (Standardabweichung = 2,05), bei den Patienten war das Altersmittel geringfügig niedriger mit 17,28 (SD = 1,87) im Vergleich zu den Kontrollprobanden mit 17,40 (SD = 2,2). Insgesamt kann von einer sorgfältigen Altersparallelisierung ausgegangen werden.

Tabelle 5. Altersverteilung der Probanden.

	Mittelwert	N	SD
Patienten	17,28	23	1,8699
Kontrollen	17,40	33	2,1934
Insgesamt	17,35	56	2,0496

Die Altersabweichungen mit den dazugehörigen Standardabweichungen, aufgeschlüsselt nach Probandengruppen und Geschlecht, werden in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 6. Darstellung des Alters aufgeschlüsselt nach Geschlecht.

		Mittelwert	N	SD
Frauen	Patienten	17,47	7	1,6750
	Kontrollen	17,78	17	2,3988
	Insgesamt	17,69	24	2,1807
Männer	Patienten	17,20	16	1,9958
	Kontrollen	17,00	16	1,9466
	Insgesamt	17,10	32	1,9421

Insgesamt waren 23 der Probanden Raucher und 29 Nichtraucher, während bei 4 Teilnehmern der Nikotinkonsum unbekannt war. Dabei war der Anteil der Raucher in der Patientengruppe mit 11 von 23 höher als in der Kontrollgruppe (12 von 33).
In beiden Gruppen war der Nikotinkonsum bei den männlichen Probanden größer als bei den weiblichen Probanden.
Rund die Hälfte (11 von 23) der Patienten gab an, Cannabis zu konsumieren oder konsumiert zu haben, während dies nur bei 10% der Kontrollen (3 von 30) der Fall war. Zu diesem Ergebnis trugen v. a. die männlichen Patienten bei.
Es erfolgte keine genaue Quantifizierung des Suchtmittelkonsums. Allerdings gab ein Teil der Patienten an, regelmäßig Cannabis zu konsumieren, während insbesondere die Kontrollprobanden lediglich von einem seltenen und nicht in regelmäßigen Abständen erfolgenden Konsum berichteten.
22 der 23 untersuchten Patienten erhielten Medikamente. Bei der verabreichten Medikation handelte es sich entweder um eine Mono- oder Kombinationstherapie mit sowohl typischen als auch atypischen Neuroleptika.

5.2 Allgemeine Beobachtungen zur Reaktion der Haut

Neben der Rötung der Haut durch die Stimulation mit Niacin konnte auch – insbesondere bei den höheren Konzentrationen von 0,1 und 0,01 M und den späteren Messzeitpunkten – eine Ödembildung beobachtet werden. Auch kam es bei einigen Testpersonen zu einer Mitreaktion des umgebenden Hautareals, was sich in Form einer Rötung bzw. einer Ausbreitung des Ödems über das Testareal hinaus äußerte. In seltenen Fällen berichteten die Probanden über Juckreiz.
Die folgende Auflistung fasst die unterschiedlichen Reaktionsformen auf die Niacinstimulation kurz zusammen.

- Rötungsverhalten
    - Sättigungswert der Rötung
    - Zeitlicher Verlauf der Rötungsreaktion im Testareal (Beginn, Anstieg, Plateau, Abfall der Rötung)
- Ödementstehung
    - Ödembildung im zeitlichen Verlauf
    - Grad der Ödembildung im Testareal
    - Ausbreitung des Ödems
- Verhalten der „Umgebung“
    - Rötung außerhalb des Testareals
    - Paradoxe Reaktion (Rötung außerhalb des Testareals stärker als innerhalb)
    - Ödemausbreitung über das Testareal hinaus

Eine Ödembildung war insbesondere bei den höheren Niacinkonzentrationen in der Kontrollgruppe und bei den weiblichen Testpersonen zu beobachten. Da es bei der niedrigsten Niacinkonzentration (0,001 M) nur sehr selten zu einer geringen Ödembildung kommt, ist die Hautreaktion hier fast ausschließlich durch die Rötung charakterisiert (Smesny et al. 2003a).

5.3 Statistische Analyse

5.3.1 Ergebnis der Varianzanalyse für Messwiederholungen (ANOVA)

In der Varianzanalyse für Messwiederholungen über alle Werte konnte deutlich ein Zusammenhang zwischen der Rötungsintensität und der Niacinkonzentration ($F = 30,239$; $p = 0,000$), sowie der Messzeit ($F = 47,016$; $p = 0,000$) festgestellt werden. Dies zeigte sich auch bei dem Faktorenpaar aus Konzentration × Zeit ($F = 6,292$; $p = 0,000$).

Die folgende Abbildung (Abbildung 9) stellt den Verlauf der Rötungsmittelwerte der Gesamtstichprobe für die einzelnen Konzentrationen über die Zeit dar.

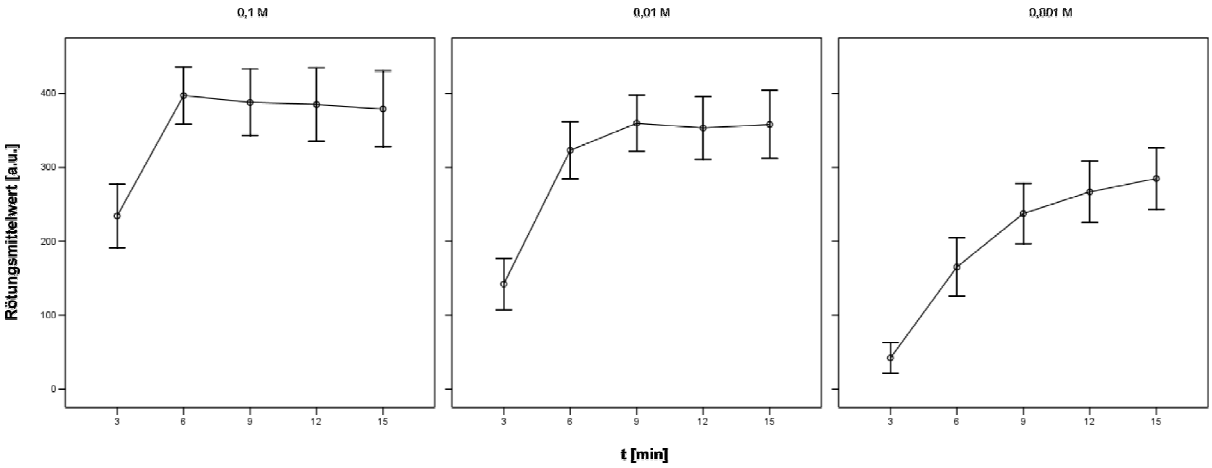

Abbildung 9. Rötungsmittelwerte der Gesamtstichprobe bei den einzelnen Konzentrationen und Messzeitpunkten mit 95% Konfidenzintervall.

Dabei fiel auf, dass je höher die Niacinkonzentration war, desto schneller und intensiver setzte die Rötungsreaktion ein und desto größer war das Reaktionsmaximum. Bei der höchsten Niacinkonzentration von 0,1 M wurde das Reaktionsmaximum bereits nach 6 Minuten erreicht, bei der mittleren Konzentration von 0,01 M nach 9 Minuten und bei der niedrigsten Niacinkonzentration von 0,001 M nahm die Rötung über den gesamten Messverlauf von 15 Minuten nahezu parabelförmig zu.

Bei der Testung der Innersubjektfaktoren (Probandengruppe und Geschlecht) konnten für die Faktorenpaare Konzentration*Probandengruppe ($F = 3,319$; $p = 0,040$), Konzentration*Probandengruppe*Geschlecht ($F = 3,297$; $p = 0,041$), Konzentration*Zeit*Probandengruppe ($F = 4,869$; $p = 0,000$) und Konzentration*Zeit*Probandengruppe*Geschlecht ($F = 2,670$; $p = 0,007$) signifikante Effekte gefunden werden. Kein Zusammenhang zeigte sich bei den Kombinationen Konzentration*Geschlecht ($F = 0,887$; $p = 0,419$), Zeit*Probandengruppe ($F = 1,723$; $p = 0,148$), Zeit*Geschlecht ($F = 0,942$; $p = 0,441$), Zeit*Probandengruppe*Geschlecht ($F = 2,186$; $p = 0,072$) und Konzentration*Zeit*Geschlecht ($F = 1,679$; $p = 0,101$).

Im Rahmen einer Kovarianzanalyse wurde ein möglicher Einfluss der Faktoren Nikotin- und Cannabiskonsum auf die Rötungsreaktion untersucht. Hierbei ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Zur genaueren Überprüfung der in der Varianzanalyse dargestellten Zusammenhänge wurden die jeweiligen Einflussgrößen mit dem U-Test nach Mann-Whitney untersucht. Die Darstellung der Ergebnisse dieser Analysen befindet sich in den Kapiteln 5.4 und 5.5.

5.4 Gruppenvergleich

Bereits in der Varianzanalyse für Messwiederholungen zeigten sich Interaktionen der Rötungswerte mit den Faktorenkombinationen Konzentration*Probandengruppe (F = 3,319; p = 0,040), Konzentration*Probandengruppe*Geschlecht (F = 3,297; p = 0,041), Konzentration*Zeit*Probandengruppe (F = 4,869; p = 0,000) und Konzentration*Zeit*Probandengruppe*Geschlecht (F = 2,670; p = 0,007).

Zur genaueren Differenzierung der Gruppenunterschiede wurden neben der Untersuchung der Gesamtstichprobe Gruppenvergleiche getrennt für weibliche und männliche Probanden mit dem Mann-Whitney-U-Test durchgeführt.

5.4.1 Gruppenvergleich der Gesamtstichprobe

Beim Vergleich der beiden Probandengruppen ergaben sich an einem Messzeitpunkt signifikante Unterschiede. Bei einer Niacinkonzentration von 0,001 M wies die Patientengruppe nach 6 Minuten signifikant niedrigere Rötungswerte auf. Die Messung nach 9 Minuten zeigte mit p = 0,052 einen deutlichen Trend zur Signifikanz (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7. Gruppenvergleich der Gesamtstichprobe: mittlere Rötungswerte mit Standardabweichung (SD) und p-Werten (U-Test).

		3 Min	**6 Min**	**9 Min**	**12 Min**	**15 Min**
Niacinkonzentration	**0,1 Mol**					
Patienten (n=23)	Mittelwert	206,96	395,26	410,65	421,91	415,22
	SD	155,385	148,308	162,168	175,866	205,717
Kontrollen (n=33)	Mittelwert	253,12	398,76	372,21	359,61	354,18
	SD	164,952	143,917	171,648	190,740	178,897
Signifikanzen	P	,376	,907	,386	,162	,221
Niacinkonzentration	**0,01 Mol**					
Patienten	Mittelwert	127,13	302,61	356,13	357,48	366,78
	SD	149,052	140,424	140,728	149,713	169,001
Kontrollen	Mittelwert	152,52	337,48	362,27	350,39	352,06
	SD	116,787	146,921	144,525	167,487	175,567
Signifikanzen	P	,299	,429	,980	,708	,635
Niacinkonzentration	**0,001 Mol**					
Patienten	Mittelwert	37,57	113,09	189,57	228,00	249,48
	SD	91,060	132,312	142,580	158,463	176,136
Kontrollen	Mittelwert	44,97	201,33	271,00	294,06	309,45
	SD	68,477	147,871	151,278	149,630	136,206
Signifikanzen	P	,244	***,022****	***,052***	,162	,254

Wie aus Abbildung 10 ersichtlich, zeigte auch das Verlaufsmuster der Rötungsreaktion Unterschiede zwischen der Patienten- und der Kontrollgruppe. Bei 0,1 M stiegen die Rötungswerte in der Patientengruppe bis t = 12 Minuten an und fielen dann wieder leicht ab. In der Kontrollgruppe zeigte sich ein Anstieg der Werte nur bis zum Messzeitpunkt von t = 6 Minuten, ebenfalls gefolgt von einer erneuten Abnahme der Werte.

Bei 0,01 M konnte bei den Kontrollprobanden mit einer Zunahme der Rötungswerte bis t = 9 Minuten und dem anschließenden Abfallen der Werte eine ähnliche Reaktion wie bei 0,1 M beobachtet werden. Im Gegensatz dazu nahmen die Rötungsparameter in der Patientengruppe über die gesamte Messdauer zu.

Bei der niedrigsten Niacinkonzentration von 0,001 M kam es in beiden Probandengruppen zu einem Anstieg der Rötungswerte bis zum Ende der Messung, wobei die Werte der Patientengruppe an jedem Messzeitpunkt unter denen der Kontrollgruppe lagen.

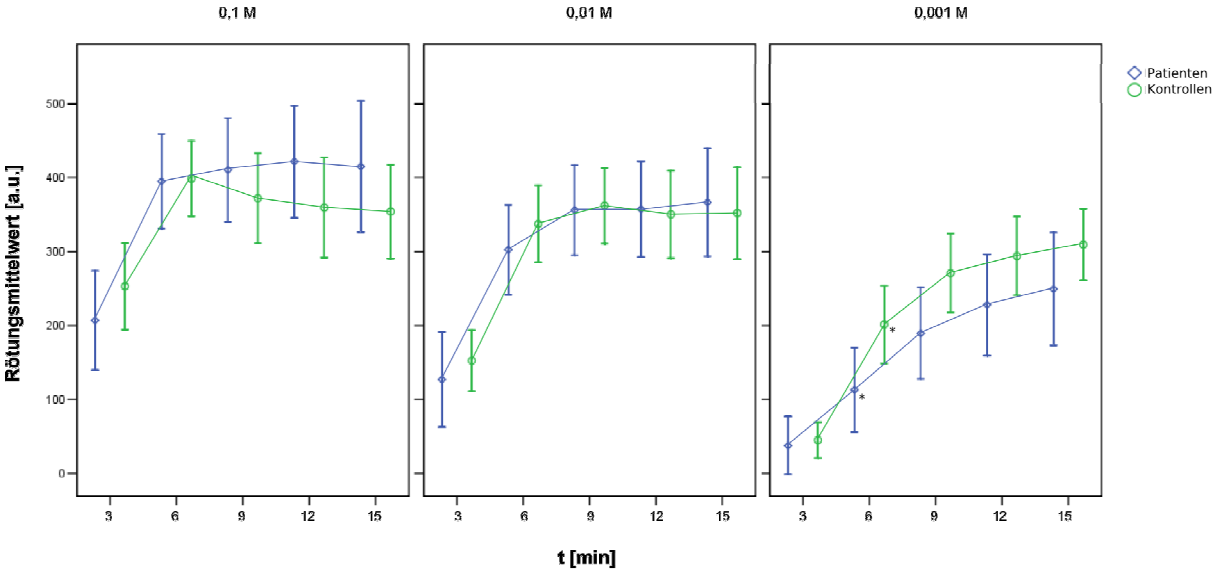

Abbildung 10. Mittlere Rötungswerte mit 95% Konfidenzintervall der Patienten- und Kontrollgruppe.

5.4.2 Gruppenvergleich der weiblichen Probanden

Bei der isolierten Betrachtung der weiblichen Probanden zeigten sich bei 0,001 M an insgesamt vier Messzeitpunkten (t = 6, t = 9, t = 12 und t = 15 Minuten) signifikant niedrigere Rötungswerte in der Patientengruppe. Bei der höchsten und mittleren Niacinkonzentration ergaben sich keine signifikanten Gruppenunterschiede. Bei 0,1 M war zum Zeitpunkt t = 9 Minuten t = 12 Minuten mit p = 0,087 und p = 0,055 ein

Trend zur Signifikanz zu beobachten (siehe Tabelle 8), allerdings mit höheren Werten bei den Patienten als bei den Kontrollen.

Tabelle 8. Gruppenvergleich der weiblichen Probanden: Mittlere Rötungswerte mit Standardabweichung (SD) und p-Werten (U-Test).

		3 Min	6 Min	9 Min	12 Min	15 Min
Niacinkonzentration	**0,1 Mol**					
Patientinnen	Mittelwert	142,43	362,57	408,57	444,29	431,71
	SD	132,656	124,853	141,269	182,513	218,886
Kontrollen	Mittelwert	206,59	356,53	305,82	283,24	279,88
	SD	151,348	130,679	138,393	157,374	151,953
Signifikanzen	P	,383	,901	***,087***	***,055***	,114
Niacinkonzentration	**0,01 Mol**					
Patientinnen	Mittelwert	87,14	242,71	*323,43*	*334,14*	349,14
	SD	146,929	113,488	*139,684*	*150,927*	167,060
Kontrollen	Mittelwert	146,00	297,41	*293,88*	*265,41*	275,88
	SD	105,971	124,126	*103,438*	*117,044*	128,712
Signifikanzen	P	,187	,349	*,757*	*,418*	,318
Niacinkonzentration	**0,001 Mol**					
Patientinnen	Mittelwert	30,57	89,86	*125,57*	*152,86*	173,00
	SD	80,884	110,457	*119,975*	*125,125*	141,331
Kontrollen	Mittelwert	44,88	222,59	*258,12*	*281,76*	306,53
	SD	68,907	156,148	*118,905*	*119,426*	88,838
Signifikanzen	P	,318	***,047****	***,028****	***,047****	***,024****

Auch hinsichtlich des Verlaufs der Rötungswerte ergaben sich Gruppenunterschiede (siehe Abbildung 11). So stiegen die Werte bei den Patientinnen bei der höchsten Niacinkonzentration bis zum Zeitpunkt von t = 12 Minuten kontinuierlich an und fielen am letzten Messzeitpunkt wieder leicht ab. In der Kontrollgruppe wurde der Höchstwert bereits bei t = 6 Minuten erreicht. Danach nahmen die Werte wieder ab.

Bei der mittleren Niacinkonzentration von 0,01 M war bei den Patientinnen ein Anstieg der Rötung über die gesamte Messdauer hinweg zu beobachten.

Im Gegensatz dazu erfolgte bei den Kontrollprobandinnen erneut nur bis zum Messzeitpunkt t = 6 Minuten eine Zunahme der Werte, gefolgt von einer Abnahme der Rötungswerte und einem erneuten leichten Ansteigen am letzten Messzeitpunkt.

Bei der niedrigsten Niacinkonzentration stiegen in den beiden Gruppen die Werte über den gesamten Messzeitraum an, wobei die Messwerte der Kontrollprobandinnen durchweg über denen der Patientinnen lagen.

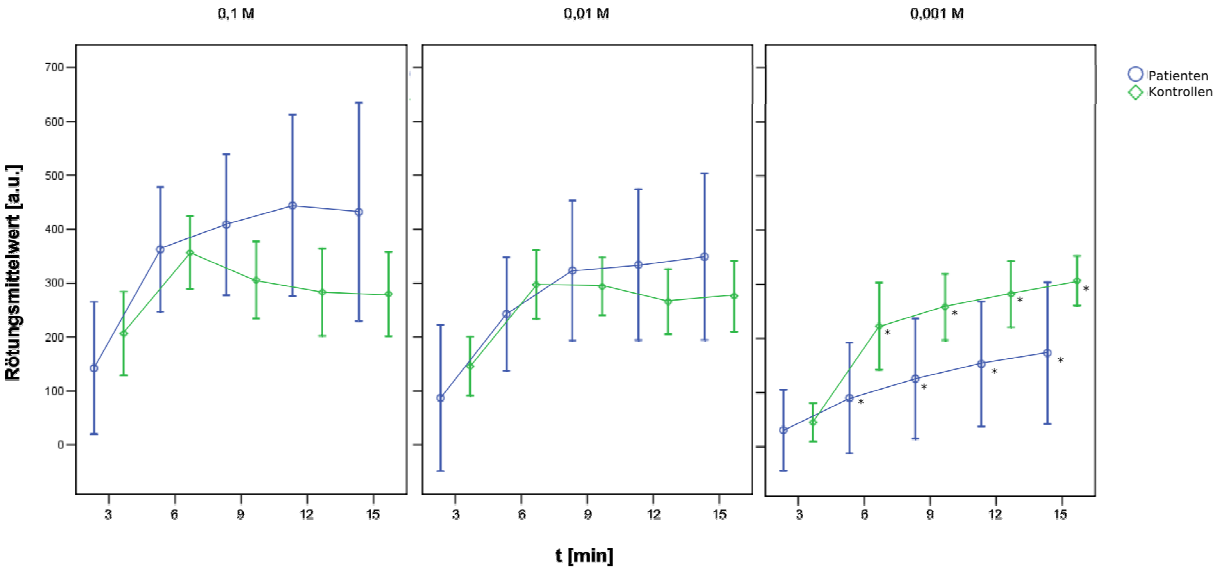

Abbildung 11. Mittlere Rötungswerte mit 95% Konfidenzintervall der Patientinnen und weiblichen Kontrollpersonen.

5.4.3 Gruppenvergleich der männlichen Probanden

Der Vergleich zwischen männlichen Patienten und Kontrollen ergab im U-Test nach Mann-Whitney keine signifikanten Gruppenunterschiede.

Insgesamt wies die Patientengruppe jedoch an allen Messzeitpunkten niedrigere Rötungswerte auf als die Kontrollgruppe (siehe Tabelle 10 im Anhang).

In der Patientengruppe stiegen die Rötungswerte bei einer Niacinkonzentration von 0,1 M bis zum Zeitpunkt t = 12 Minuten an und fielen dann wieder leicht ab, während dies bei den Kontrollen bereits bei t = 9 Minuten der Fall war.

Davon unterschied sich der Rötungsverlauf bei einer Niacinkonzentration von 0,01 M. In der Patientengruppe stiegen die Werte bis zum Messzeitpunkt t = 9 Minuten an, fielen bei t = 12 Minuten leicht ab und erreichten bei t = 15 Minuten ihren Höchstwert. Bei der Kontrollgruppe erhöhten sich die Rötungswerte bis zum Messzeitpunkt t = 12 Minuten und fielen bei t = 15 Minuten wieder leicht ab.

Bei der niedrigsten Niacinkonzentration von 0,001 M zeigten beide Probandengruppen über die gesamte Messdauer einen Anstieg der Rötungswerte.

Die folgende Abbildung (Abbildung 12) stellt den Rötungsverlauf bei allen Niacinkonzentrationen an den unterschiedlichen Messzeitpunkten dar.

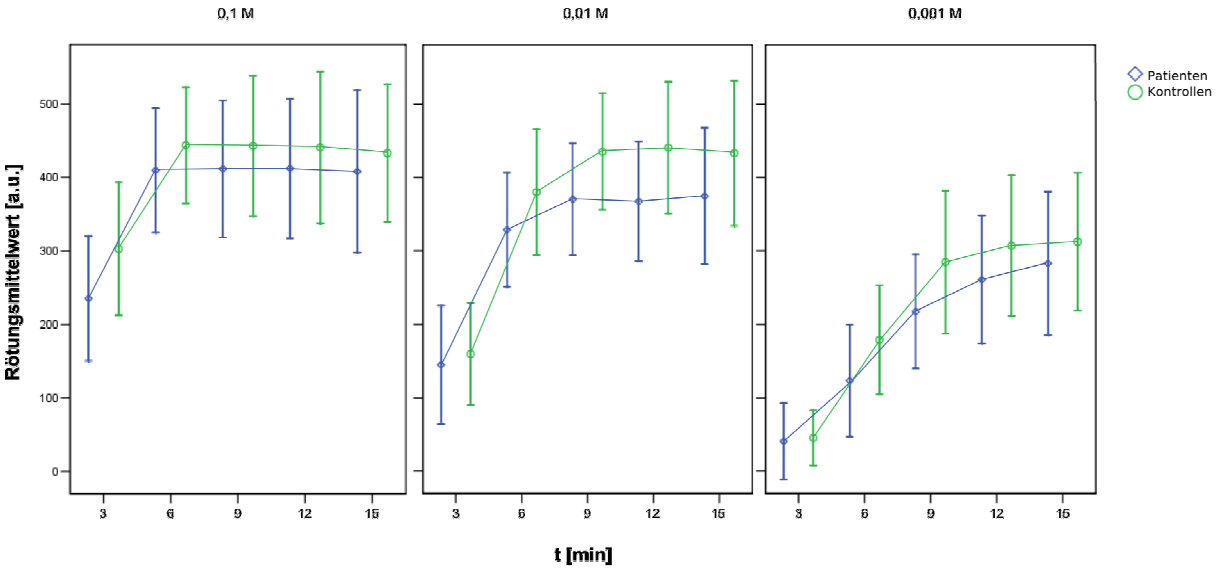

Abbildung 12. Mittlere Rötungswerte mit 95% Konfidenzintervall der männlichen Patienten und Kontrollpersonen.

5.5 Geschlechtsvergleich der Kontrollgruppe und der Probandengruppe

In der Varianzanalyse für Messwiederholungen zeigten sich Interaktionen mit den Faktorenkombinationen Konzentration*Probandengruppe*Geschlecht ($F = 3,297$; $p = 0,041$) und Konzentration*Zeit*Probandengruppe*Geschlecht ($F = 2,670$; $p = 0,007$). Wir führten daraufhin im Anschluss an den Gruppenvergleich einen Geschlechtsvergleich in der Kontroll- und in der Patientengruppe durch.

5.5.1 Geschlechtervergleich der Kontrollgruppe

Beim Geschlechtsvergleich der Kontrollgruppe ergaben sich signifikante Unterschiede. Bei 0,1 M und 0,01 M konnten an insgesamt sechs Messzeitpunkten bei den männlichen Kontrollprobanden signifikant höhere Rötungswerte beobachtet werden (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9. Geschlechtsvergleich der Kontrollgruppe: Mittlere Rötungswerte mit Standardabweichung und *p*-Werten.

		3 Min	6 Min	9 Min	12 Min	15 Min
Niacinkonzentration	**0,1 Mol**					
Männliche Probanden	Mittelwert	302,56	443,63	442,75	440,75	433,13
	SD	168,971	147,655	179,229	193,812	175,335
Weibliche Probanden	Mittelwert	206,59	356,53	305,82	283,24	279,88
	SD	151,348	130,679	138,393	157,374	151,953
Signifikanzen	P	,110	,136	***,028****	***,019****	***,015****
Niacinkonzentration	**0,01 Mol**					
Männliche Probanden	Mittelwert	159,44	380,06	434,94	440,69	433,00
	SD	130,459	160,815	149,044	168,374	185,799
Weibliche Probanden	Mittelwert	146,00	297,41	293,88	265,41	275,88
€	SD	105,971	124,126	103,438	117,044	128,712
Signifikanzen	P	,683	,081	***,003****	***,001****	***,009****
Niacinkonzentration	**0,001 Mol**					
Männliche Probanden	Mittelwert	45,06	178,75	284,69	307,12	312,56
	SD	70,276	139,941	182,627	179,434	176,465
Weibliche Probanden	Mittelwert	44,88	222,59	258,12	281,76	306,53
	SD	68,907	156,148	118,905	119,426	88,838
Signifikanzen	P	,873	,363	,709	,873	,873

Auch bei der Kontrollgruppe unterschieden sich die Geschlechter hinsichtlich des Verlaufsmusters der Rötungswerte bei den Konzentrationen 0,1 M und 0,01 M (siehe Abbildung 13).

Bei den männlichen Kontrollen kam es bei 0,1 M bis zum Zeitpunkt t = 6 Minuten zu einem steilen Anstieg der Rötungswerte, die bis t = 12 Minuten auf Höchstniveau blieben und bei t = 15 Minuten erneut leicht abfielen. Bei den weiblichen Kontrollen stiegen die Werte bis t = 6 Minuten an und nahmen anschließend ebenfalls wieder ab.

Ähnlich zeigte sich das Verlaufsmuster der Rötungswerte bei 0,01 M. Bei den männlichen Probanden stiegen die Rötungswerte bis t = 12 Minuten an und fielen bei t = 15 Minuten wieder leicht ab. Bei den weiblichen Kontrollen erfolgte erneut ein Anstieg der Rötungswerte bis t = 6 Minuten, gefolgt von einem Abfall der Werte.

Bei der niedrigsten Niacinkonzentration von 0,001 M zeigte sich bei beiden Geschlechtern ein Anstieg der Rötungswerte über den gesamten Messverlauf.

Insgesamt waren die Rötungswerte der männlichen Kontrollen an allen Messzeitpunkten höher als die der weiblichen Probanden. Die einzige Ausnahme

bildete hier der Messzeitpunkt t = 6 Minuten bei 0,001 M, an dem der Wert der weiblichen Kontrollen über dem der männlichen Kontrollen lag.

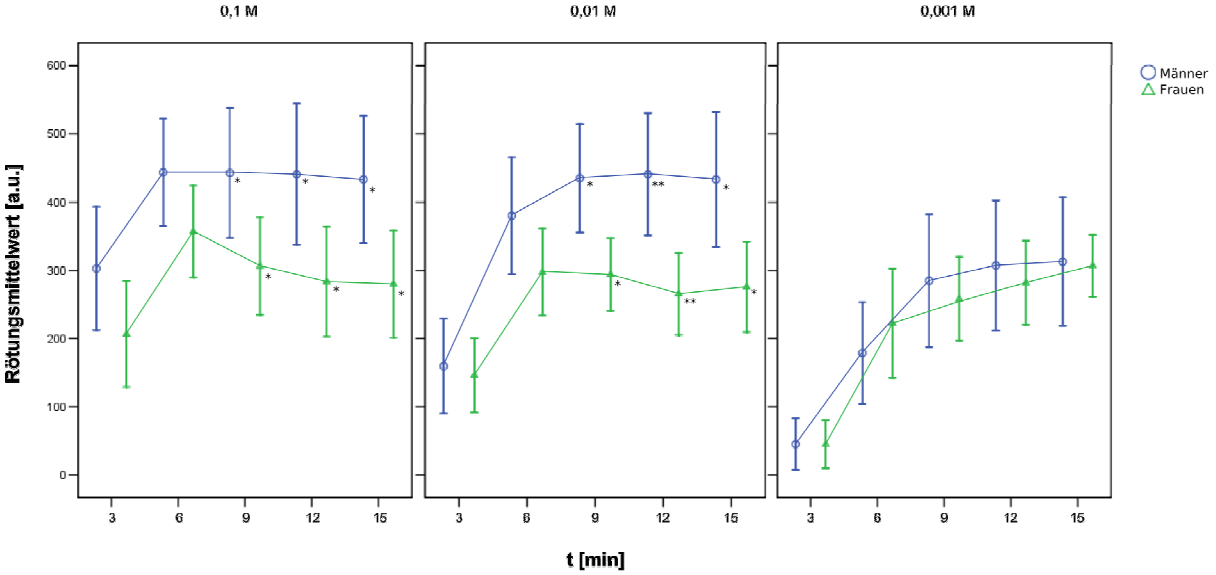

Abbildung 13. Mittlere Rötungswerte der Geschlechter in der Kontrollgruppe mit 95% Konfidenzintervall.

5.5.2 Geschlechtervergleich der Patientengruppe

In der Patientengruppe ergaben sich keine signifikanten Unterschiede der Rötungswerte (siehe Tabelle 11 im Anhang).

Allerdings unterschieden sich auch in der Patientengruppe die Geschlechter hinsichtlich des Verlaufsmusters der Rötungswerte bei 0,1 M und 0,01 M.

Bei der Konzentration von 0,1 M zeigte sich bei den männlichen Probanden ein starker Anstieg der Rötungswerte bis zum Zeitpunkt t = 9 Minuten. Nach Erreichen des Höchstwerts blieben die Rötungsparameter auf Maximalniveau, während die weiblichen Probanden einen insgesamt langsameren Anstieg der Rötungswerte bis zum Zeitpunkt t = 12 Minuten aufwiesen. Bei t = 15 Minuten kam es bei ihnen zu einem leichten Abfall der Werte.

Bei der Niacinkonzentration von 0,01 M wies das Verlaufsmuster der Rötungswerte der männlichen Probanden einen Anstieg bis zu t = 9 Minuten auf. Auch hier blieben die Werte auf Maximalniveau. Im Gegensatz dazu nahmen die Rötungswerte der weiblichen Probanden über den gesamten Messzeitraum zu.

Bei der niedrigsten Niacinkonzentration von 0,001 M konnte bei beiden Geschlechtern ein Anstieg der Rötungswerte bis zum Messzeitpunkt t = 15 Minuten beobachtet werden.

Mit Ausnahme der Messzeitpunkte t = 12 Minuten und t = 15 Minuten bei 0,1 M lagen die Rötungswerte der männlichen Probanden über den Werten der weiblichen

Probanden. In der folgenden Abbildung (siehe Abbildung 14) werden die unterschiedlichen Verlaufsmuster der Rötungsreaktion noch einmal veranschaulicht.

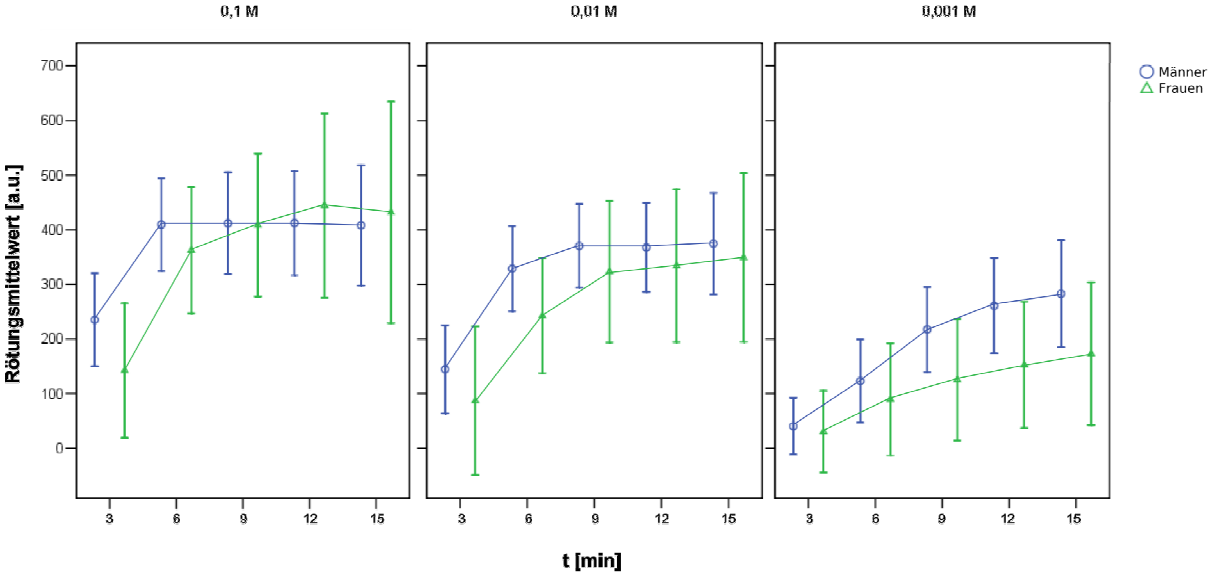

Abbildung 14. Mittlere Rötungswerte der Geschlechter in der Patientengruppe mit 95% Konfidenzintervall.

5.6 Alterskorrelation der Rötungswerte

Um einen möglichen Zusammenhang zwischen der Rötungsreaktion und dem Alter der Probanden festzustellen, führten wir sowohl für die Patientengruppe als auch für die Kontrollgruppe an jedem einzelnen Messpunkt eine Rangkorrelationanalyse nach Spearman durch.

Dabei zeigte sich, dass in keiner der beiden Gruppen eine Alterskorrelation der Rötungswerte nachzuweisen war.

6 Diskussion

6.1 Einfluss der Niacinkonzentration und des Faktors Zeit auf die Hautreaktion

In der Varianzanalyse für Messwiederholungen zeigte sich eine Abhängigkeit der Rötungsreaktion sowohl von der Niacinkonzentration als auch vom Messzeitpunkt.

Je höher die Niacinkonzentration war, desto schneller und intensiver setzte die Rötungsreaktion ein und desto größer war das Reaktionsmaximum.

Diese Beobachtungen sind physiologisch plausibel und entsprechen dem erwarteten Befund. Auch wird hierdurch ersichtlich, dass die in dieser Arbeit angewandte Methode des Niacin-Patch-Tests zur Bearbeitung der zugrundegelegten Problemstellung geeignet ist.

Betrachtet man die Ergebnisse hinsichtlich des zeitlichen Verlaufs der Rötungsreaktion, so muss hierbei eine differenziertere Beurteilung erfolgen.

Bei 0,001 M war die Rötungsreaktion in ihrem zeitlichen Verlauf bei allen Probandengruppen und unabhängig vom Geschlecht gleich. Es zeigte sich über den gesamten Verlauf der Messung ein Ansteigen der Rötungswerte. Allerdings nahmen die Werte in der Patientengruppe langsamer zu als in der Kontrollgruppe und waren insgesamt niedriger. Auch beim isolierten Vergleich der weiblichen Probanden nahmen die Rötungswerte der Patientinnen deutlich langsamer zu als die der weiblichen Kontrollen.

Bei den beiden höheren Niacinkonzentrationen (0,1 M und 0,01 M) waren im Wesentlichen drei unterschiedliche Verlaufsformen der Rötungsreaktion zu beobachten:

1. Ein steiles Ansteigen der Rötungswerte bis auf einen Höchstwert und anschließendes Verbleiben der Messwerte auf Maximalniveau bis zum Ende der Messung (insbesondere bei den männlichen Probanden unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit und bei Betrachtung der Patientengruppe bei der höchsten Niacinkonzentration von 0,1 M).
2. Ein steiles Ansteigen der Rötungswerte auf einen Höchstwert und anschließendes erneutes Absinken der Werte (vorwiegend bei den weiblichen Kontrollen und bei Betrachtung der Kontrollgruppe).
3. Ein Ansteigen der Rötungswerte über den gesamten Messverlauf (insbesondere bei der Patientengruppe bei 0,01 M und bei den Patientinnen ebenfalls bei 0,01 M).

Da eine physiologische Rückbildung der Rötungsreaktion durch einen schnelleren Reaktionsablauf unwahrscheinlich ist, kann der Abfall der Rötungswerte nach Erreichen des Höchstwertes besser durch eine Ödemüberlagerung des nach Niacinstimulierung entstandenen Erythems erklärt werden (Berger et al. 2001; Illig 1952; Smesny et al. 2003b).

Smesny et al. (Smesny et al. 2003a) konnten durch den Vergleich zweier Methoden, der optischen Reflexionsspektroskopie und einer deskriptiven 7-Punkte-Beurteilungsskala unter Einbeziehung der Ödembewertung, einen linearen Zusammenhang zwischen den Messdaten des Spektrometers und den Punkten der Beurteilungsskala, die die Intensität und Ausdehnung des Erythems beschreiben, nachweisen. Dabei zeigte sich bei Auftreten eines Ödems eine Abnahme der Spektrometerwerte. Durch die Ödembildung kommt es mit großer Wahrscheinlichkeit zu einer Zunahme des Gewebsdruckes und folglich zu einer Kompression der kleinen Blutgefäße. Dies führt wiederum zu einer Reduktion des kapillaren Blutflusses (Heyer 1995; Smesny et al. 2003b).

Während bei der von Berger und McGorry (Berger et al. 2001) entwickelten visuellen Beurteilung eine Ödembildung nach Niacinstimulation eine besonders starke Reaktion verkörpert, führt dies bei der optischen Reflexionsspektroskopie zu einer Reduktion der Rötung.

Da es in der ersten Messphase (d.h. während des ersten Drittels) und bei der niedrigsten Konzentration nicht bzw. selbst bei starker Sensibilität nur sehr selten zu einer Ödembildung kommt, besitzen diese Messwerte die höchste Aussagekraft (Berger et al. 2001; Smesny et al. 2003a; Smesny et al. 2004).

6.2 Einfluss von Nikotin- und Cannabiskonsum auf die Hautreaktion

In der Kovarianzanalyse konnte kein Einfluss auf die Niacinreaktion durch Nikotin- und/oder Cannabiskonsum festgestellt werden.

Während in der Patientengruppe der Anteil der Raucher 47,8% (11 von 23) betrug, waren es in der Kontrollgruppe mit 36,4% (12 von 33) etwas weniger.

Niacin und Nikotin weisen eine große Ähnlichkeit in ihrer chemischen Struktur auf. Möglicherweise kann daher Nikotin durch eine Blockade von Niacinrezeptoren eine Hemmung der Prostaglandin-induzierten Vasodilatation bewirken (Clarkes 1980). Des Weiteren besitzt Nikotin selbst eine vasokonstriktorische Wirkung (Bownan et al. 1980). In mehreren früheren Arbeiten zur Niacinsensitivität bei schizophrenen Patienten wurde auch ein möglicher Einfluss durch den Konsum von Nikotin

untersucht (Messamore et al. 2003; Shah et al. 2000; Smesny et al. 2003b; Smesny et al. 2005b). Hierbei zeigte sich kein Zusammenhang zwischen einer verminderten Niacinreaktion und dem Nikotinkonsum. Auch bei einem von Turenne et al. (Turenne et al. 2001) untersuchten Tiermodell konnte keine Beeinflussung der Niacinreaktion durch Nikotin festgestellt werden.

Da der Anteil der Nikotinkonsumenten in den einzelnen Gruppen unserer Untersuchung nahezu ausgeglichen war, kann davon ausgegangen werden, dass ein möglicher Nikotineinfluss alle Gruppen in gleicher Weise betrifft.

Der Anteil der Cannabiskonsumenten war in der Patientengruppe mit ebenfalls 47,8% (11 von 23) im Vergleich zu 10,0% (3 von 30) in der Kontrollgruppe deutlich höher.

Da in früheren Arbeiten eine Veränderung der Phospholipid-Zusammensetzung in Zellmembranen (Kalofoutis et al. 1980) und eine Stimulation der Prostaglandinsynthese (Burstein et al. 1986) durch den Konsum von Cannabis gezeigt werden konnte, muss davon ausgegangen werden, dass Cannabiskonsum auch zu einer Beeinflussung der Niacinsensitivität führen kann. Allerdings existiert nach aktueller Literaturrecherche erst eine Arbeit bezüglich der Niacinsensitivität von Cannabiskonsumenten. Smesny et al. (Smesny et al. 2001b) verglichen die Niacinreaktion cannabiskonsumierender schizophrener Patienten mit der Reaktion Schizophrener, die kein Cannabis konsumierten und mit gesunden Kontrollpersonen. Dabei ergaben sich Hinweise auf eine abgeschwächte Hautreaktion der Cannabiskonsumenten im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen. Die Cannabisexposition umfasste hier jedoch einen mehrmonatigen, regelmäßigen Konsum.

Die im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Probanden gaben an, Cannabis nur selten und in unregelmäßigen Abständen zu konsumieren. Auch bestand bei keiner der Testpersonen zum Untersuchungszeitpunkt noch ein aktiver Konsum der Droge, so dass ein unmittelbarer Effekt eines längerfristigen bzw. akuten Cannabiskonsums auf die vorliegenden Ergebnisse wenig wahrscheinlich ist.

6.3 Einfluss von Medikamenten auf die Rötungsreaktion

22 der 23 in dieser Arbeit getesteten Patienten standen zum Untersuchungszeitpunkt unter medikamentöser Therapie mit mindestens einem antipsychotisch wirkenden Medikament. Daher stellte sich die Frage, ob und inwieweit es zu einer Beeinflussung der Niacinreaktion durch die Medikamenteneinnahme kam.

In mehreren vorangegangenen Studien unterschiedlicher Forschungsgruppen wurden sowohl Patienten mit medikamentöser Therapie als auch ohne Medikation untersucht. Shah et al. (Shah et al. 2000) verglichen die Niacinreaktion von Schizophrenen mit und ohne Medikamenteneinnahme (Haloperidol, Chlorpromazin und Risperidon) mit der Rötungsreaktion gesunder Kontrollen. Dabei zeigte sich, dass alle Patienten signifikant weniger reagierten, so dass von den Autoren ein alleiniger Medikamenteneinfluss als unwahrscheinlich erachtet wurde.

Allerdings fanden Turenne et al. (Turenne et al. 2001) im Rahmen eines Tierversuchs an Ratten einen hemmenden Effekt von Haloperidol auf die Niacinreaktion. Im Gegensatz dazu zeigten Patienten unter Clozapin eine verstärkte Niacinreaktion (Ward et al. 2001b).

Da in unserer Studie Patienten untersucht wurden, die Haloperidol oder Clozapin erhielten, kann ein möglicher Einfluss dieser Medikamente auf die Niacinreaktion nicht ausgeschlossen werden. Allerdings konnte in mehreren Studien unterschiedlicher Arbeitsgruppen sowohl bei Patienten mit antipsychotischer Medikation als auch bei Patienten, die keine Neuroleptika erhielten, eine verminderte Niacinreaktion festgestellt werden (Shah et al. 2000; Smesny et al. 2005b; Smesny et al. 2003c; Ward et al. 1998).

Da die von uns getesteten Patienten viele unterschiedliche Präparate und Präparatekombinationen erhielten, verzichteten wir auf eine statistische Analyse hinsichtlich eines möglichen Medikamenteneinflusses.

6.4 Gruppenspezifische Unterschiede der Hautreaktion

Wie bereits in Kap. 5.4 dargestellt, konnten signifikante Gruppenunterschiede sowohl in der Gesamtstichprobe als auch in der geschlechtsdifferenzierten Betrachtung bei den weiblichen Testpersonen festgestellt werden.

6.4.1 Gruppenunterschiede der Gesamtstichprobe

Bei der Analyse der Gesamtstichprobe mit dem Mann-Whitney-U-Test ergaben sich bei 0,001 M signifikante Gruppenunterschiede.

Auch bei der Betrachtung des Rötungsverlaufs der beiden höchsten Niacinkonzentrationen konnte auf Gruppenunterschiede in der Rötungsreaktion geschlossen werden. Diese weisen auf einen deutlichen Ödemeffekt hin und lassen indirekt auf eine stärkere Rötungsreaktion der Kontrollprobanden schließen (s. dazu Kap 6.1).

Bei der niedrigsten Niacinkonzentration kann davon ausgegangen werden, dass es nicht zu einer ödembedingten Beeinflussung des Rötungswerte kam (Smesny et al. 2003b). Daher sind diese Daten für die weitere Besprechung und Interpretation der Ergebnisse geeignet. Diese sprechen dafür, dass bei den von uns untersuchten juvenilen Patienten bereits eine Verminderung der Niacinsensitivität manifest war.
Unser Ergebnis deckt sich mit denen zahlreicher anderer Arbeiten, in denen ebenfalls eine signifikant geringere Niacinreaktion bei schizophrenen Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen festgestellt werden konnte (Berger et al. 2001; Berger et al. 2002a; Messamore 2003; Puri et al. 2001; Ross et al. 2004; Rybakowski et al. 1991; Shah et al. 2000; Smesny et al. 2003b; Smesny et al. 2005b; van Bosveld et al. 2006; Ward et al. 1998). Unsere Stichprobe unterscheidet sich jedoch deutlich im Alter von den bisher durchgeführten Arbeiten. Nach aktueller Literaturrecherche gibt es noch keine weitere Arbeit zur Niacinsensitivität schizophrener Patienten im Kindes- und Jugendalter. Lediglich Smesny et al. (Smesny et al. 2003b) führten eine Untersuchung mit dem Niacin-Patch-Test an Patienten im Alter von 16 bis 28 Jahren durch. Der Altersdurchschnitt lag mit durchschnittlich 22,9 Jahren jedoch deutlich über dem unserer Stichprobe mit durchschnittlich 17,3 Jahren.

6.4.2 Gruppenunterschiede der weiblichen Probanden

Bei der isolierten Betrachtung der weiblichen Probanden ergaben sich im U-Test ähnliche Ergebnisse wie bei der Analyse der Gesamtstichprobe. Auch hier zeigten sich bei 0,001 M signifikante Gruppenunterschiede sowie gruppenspezifische Unterschiede bei der Verlaufsanalyse der Rötungswerte bei 0,1 M und 0,01 M.
Die nähere Betrachtung der Rötungsverläufe der beiden höheren Niacinkonzentrationen weisen auf einen deutlichen Ödemeffekt bei den Kontrollprobandinnen hin, der indirekt als Zeichen einer stärkeren Rötungsreaktion gilt (s. dazu Kap. 6.1).
Im Gegensatz dazu ist eine Verfälschung des Messergebnisses durch Ödembildung bei 0,001 M sehr unwahrscheinlich und das Ergebnis für die weitere Analyse und Interpretation geeignet. Hier zeigten sich signifikant niedrigere Rötungswerte bei den Patientinnen, was als Ausdruck einer verminderten Niacinreaktion in Übereinstimmung mit unserer Arbeitshypothese zu werten ist und darauf hindeutet, dass eine Veränderung der Niacinreaktion bereits bei sehr jungen Patientinnen in einem frühen Akutstadium der Erkrankung manifest ist.

6.4.3 Gruppenunterschiede der männlichen Probanden

Bei der Analyse möglicher Gruppenunterschiede der männlichen Probanden ergaben sich keine signifikanten Rötungsunterschiede.

Bei der Suche nach Ursachen für die fehlenden Gruppenunterschiede bei den männlichen Probanden gibt es mehrere Ansatzpunkte. Ein Grund liegt möglicherweise in der relativ geringen Stichprobengröße. Auch ist es möglich, dass in unserer Untersuchung nur ein Teil der Patienten eine verminderte Niacinsensitivität aufweist, während andere Patienten eine normale Niacinreaktion haben, so dass insgesamt keine Gruppenunterschiede nachweisbar sind. Auch andere Autoren gehen davon aus, dass nur ein Teil der schizophrenen Patienten vermindert auf die Niacinstimulation reagiert (Berger et al. 2001; Garver et al. 2000; Glen et al. 1996; Hudson et al. 1997; Smesny et al. 2003b).

Möglich wäre auch, dass die Rötungsreaktion bei den weiblichen Testpersonen aufgrund ihrer insgesamt stärkeren Rötungsneigung besser darstellbar war. Im Gegensatz dazu war die tendentiell schwächere Reaktion der männlichen Testeilnehmer mit unserem Verfahren möglicherweise noch nicht nachweisbar.

6.4.4 Zusammenfassung

Insgesamt deuten unsere Ergebnisse darauf hin, dass eine Verminderung der Niacinsensitivität bereits bei sehr jungen Patienten in einem frühen Akutstadium der Erkrankung nachzuweisen ist. In der von uns untersuchten Stichprobe war dies überwiegend durch eine veränderte Niacinreaktion bei den Patientinnen charakterisiert.

6.5 Geschlechtsspezifische Unterschiede der Hautreaktion

Bereits die Ergebnisse der Varianzanalyse für Messwiederholungen deuteten auf einen Geschlechtseinfluss hinsichtlich der Niacinsensitivität hin.

In Arbeiten von Duckles et al. (Duckles et al. 1996) und Fulton et al. (Fulton et al. 2002) konnten Geschlechtsunterschiede bei der Reaktion der Blutgefäße auf vasoaktive Substanzen aufgezeigt werden. Dabei spielen möglicherweise hormonelle Faktoren eine Rolle. Die vasodilatatorische Potenz weist eine Korrelation mit dem Östradiolspiegel auf (Calkin et al. 2002; Gerhardt et al. 2000), wohingegen Testosteron eher die Reaktivität der Blutgefäße zu reduzieren scheint (McCredie et al. 1998).

Auch die hormonellen Schwankungen während des weiblichen Menstruationszyklus führen zu einer Beeinflussung der Hautphysiologie. So kommt es nach Harvell et al.

(Harvell et al. 1992) am Tag der geringsten Progesteron- und Östrogensekretion zu einem erhöhten Wasserverlust. Da jedoch die Penetrationsfähigkeit des Niacins mit steigendem Hydratisierungsgrad der Haut zunimmt (Zhai et al. 2002), kann ein Einfluss des Menstruationszyklus auf die Niacinreaktion nicht ausgeschlossen werden.

Neben den körpereigenen Hormonschwankungen besteht natürlich auch die Möglichkeit, dass es durch die Einnahme hormonaler Kontrazeptiva zu Veränderungen der Niacinreaktion kommt. Reinberg et al. (Reinberg et al. 1995) stellten einen Einfluss oraler Kontrazeptiva auf die Hautpenetrationseigenschaften und die Niacinsensitivität fest. In dieser Arbeit wurden der Hydratisierungsstatus der Haut, die Konzentration der Sexualhormone und die jeweilige Phase des Menstruationszyklus nicht untersucht.

Neben den bereits aufgeführten hormonellen Einflussfaktoren können auch geschlechtsspezifische Unterschiede der Hautanatomie zu Geschlechtsdifferenzen der Niacinreaktion führen. Bereits vor über 100 Jahren beschrieb Brunn (Brunn 1897) interindividuelle Unterschiede bezüglich der Hautdicke in Abhängigkeit von der jeweiligen anatomischen Region. Auch MacKie (MacKie 1986) berichtet von einem Geschlechtsunterschied bezüglich der Epidermisdicke mit 4-5 Epidermisschichten bei Frauen im Vergleich zu 10 Epidermisschichten bei Männern.

Dies führt zu der Annahme, dass die Niacinlösung die oberen Epidermisschichten bei Frauen schneller durchdringen und so zu einer stärkeren Reaktion führen kann.

Die Hautfarbe ist ferner abhängig von der Pigmentierung, der Oberflächenfarbe der Epidermis und dem Füllungszustand der subkapillaren Venenplexus und der Arteriolen. Studien, die die Hautfarbe an unterschiedlichen Körperstellen untersuchten, fanden bei Frauen einen signifikant niedrigeren Rotanteil (Fullerton et al. 1996; Van Oort 1981). Da die Hautreaktion als Differenz zwischen der Hautfarbe vor und nach der Niacinstimulation definiert ist, können Geschlechtsunterschiede sowohl durch die Ausgangshautfarbe als auch durch die Testantwort bedingt sein.

6.5.1 Geschlechtsunterschiede in der Kontrollgruppe

Die isolierte Analyse des Geschlechtseinflusses auf die Niacinreaktion ergab in der Kontrollgruppe an insgesamt sechs Messpunkten bei 0,1 M und 0,01 M signifikant höhere Rötungswerte der männlichen Kontrollpersonen.

Der Rötungsverlauf der weiblichen Testpersonen weist auf das Auftreten einer Ödemreaktion hin. Daher bedeuten die signifikant höheren Messwerte der

männlichen Probanden hier nicht unbedingt auch eine stärkere Reaktion, da die Ödembildung bei den weiblichen Kontrollen als Hinweis auf eine insgesamt stärkere Reaktionsweise interpretiert werden kann (Berger et al. 2001).
Bei 0,001 M waren weder Unterschiede in der Rötungsintensität noch im zeitlichen Verlauf nachweisbar. Im Gegensatz dazu stellten sich bei Smesny et al. (Smesny et al. 2004) die Geschlechtsunterschiede bei der fast ausschließlich durch das Erythem gekennzeichneten niedrigsten Niacinkonzentration am deutlichsten dar. Begründet wurde dies mit Unterschieden der Hautanatomie, der Hautpigmentierung, des Flüssigkeitshaushalts und durch Beeinflussung der Sexualhormone. Möglicherweise sind diese Unterschiede in der frühen und mittleren Adoleszenz noch nicht stark genug ausgeprägt.

6.5.2 Geschlechtsunterschiede in der Patientengruppe

In der gesonderten Betrachtung der Patientengruppe konnte mit dem nichtparametrischen Mann-Whitney-U-Test kein signifikanter Geschlechtseinfluss auf die Niacinreaktion gefunden werden.
Während in dieser Arbeit die Rötungswerte der Patienten überwiegend über den Werten der Patientinnen lagen, zeigten sich in anderen Arbeiten jedoch stärkere Rötungsreaktionen bei Frauen (Smesny et al. 2001c; Smesny et al. 2004; Smesny et al. 2005b). Möglicherweise sind die Abweichungen unserer Ergebnisse hiervon durch die geringe Zahl der Patientinnen und den geringen Altersumfang unserer Stichprobe bedingt.
Der fehlende Geschlechtseinfluss auf die Niacinreaktion innerhalb der Patientengruppe weist darauf hin, dass die Schizophrenie einen bei Gesunden bestehenden Geschlechtseffekt aufzuheben scheint.

6.5.3 Zusammenfassung

Zusammengefasst deuten die Ergebnisse des Geschlechtsvergleichs der Kontrollgruppe auf einen Unterschied der Geschlechter in der Reaktionsweise auf die Niacinstimulation bei 0,1 M und 0,01 M hin. Aufgrund der Ödembildung bei den weiblichen Testpersonen kann hier indirekt auf eine stärkere Niacinreaktion geschlossen werden. Unsere Ergebnisse decken sich hier mit denen von Grunwald (Grunwald 2004), der beim Vergleich von Risikoprobanden und gesunden Kontrollen im Kindes- und Jugendalter ebenfalls lediglich in der Kontrollgruppe Geschlechtsunterschiede in der Rötungsreaktion finden konnte.

Im Gegensatz dazu weist der fehlende Geschlechtseinfluss in der Patientengruppe darauf hin, dass die Schizophrenie einen bei Gesunden bestehenden Geschlechtseffekt aufzuheben scheint.

6.6 Abhängigkeit der Hautreaktion vom Lebensalter

Bei der im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Stichprobe konnte keine Abhängigkeit der Niacinreaktion vom Alter der Versuchspersonen ermittelt werden.

Die statistische Analyse eines möglichen Alterseinflusses mittels der Rangwertkorrelationsanalyse nach Spearman ergab in den beiden Probandengruppen kein signifikantes Ergebnis.

Bereits in den 50er Jahren vermutete Illig (Illig 1952) wie bei allen vaskulären Vorgängen auch einen Einfluss des Lebensalters auf die Niacinsensibilität, ohne dies näher auszuführen. Jedoch konnte er in seiner Arbeit keinen Unterschied bezüglich der Niacinreaktion vor und nach Skarifizierung der Epidermis feststellen, wodurch sich auf eine eher untergeordnete Rolle der Hautdicke schließen lässt.

Insgesamt ist der Alterseinfluss auf die Niacinsensitivität immer noch weitgehend unerforscht.

In einer Arbeit von Basketter und Wilhelm (Basketter et al. 1996) an 200 unselektierten Testpersonen wurde kein Alterseinfluss auf die Niacinreaktion gefunden. Ein ähnliches Ergebnis liefert eine erst kürzlich veröffentlichte Studie von Van Bosveld et al. (van Bosveld et al. 2006) an schizophrenen Patienten, die ebenfalls keinen Alterseinfluss auf die Niacinreaktion erkennen konnten.

In einer früheren Arbeit unserer Forschungsgruppe, in der erstgradig verwandte Kinder und Jugendliche schizophrener Patienten (Risikogruppe) und gesunde Kontrollpersonen verglichen wurden, war ein Alterseinfluss in der Risikogruppe eruierbar, während dies in der Kontrollgruppe nicht gelang (Grunwald 2004).

Smesny et al. (Smesny et al. 2004) konnte eine schwach bis mittel ausgeprägte negative Altersabhängigkeit der Niacinsensitivität bei gesunden Probanden feststellen. Die Autoren begründeten dies mit physiologischen Veränderungen der Flexibilität der Blutgefäße sowie der Bindegewebskonsistenz mit zunehmendem Alter. Des Weiteren zeigen die spektralen Eigenschaften der Haut eine Abhängigkeit vom Hydratisierungs- und Pigmentierungsgrad. Dass im Gegensatz dazu in unserer Stichprobe keine signifikanten Altersunterschiede in der Niacinreaktion auftraten, liegt möglicherweise daran, dass der Altersrahmen unserer Stichprobe bedeutend kleiner war (14 - 21 Jahre), während die Testpersonen bei Smesny et al. (Smesny et

al. 2004) zwischen 14 und 72 Jahren waren. Aufgrund dessen waren möglicherweise in unserer Kontrollgruppe altersabhängige physiologische Veränderungen der Hautanatomie noch nicht aufgetreten. Die fehlenden altersabhängigen Unterschiede in der Patientengruppe decken sich mit den Ergebnissen von Bosveld et al. (van Bosveld et al. 2006). Allerdings gibt es nach aktueller Literaturrecherche bisher keine Arbeit, die die Altersabhängigkeit der Niacinreaktion bei schizophrenen Patienten in einem größeren Altersrahmen untersucht. Physiologische Veränderungen, die zu altersabhängigen Alterationen der Niacinsensitivität führen, können auch hier nicht ausgeschlossen werden.

6.7 Methodenkritik

6.7.1 Probandenstichprobe

Die in dieser Arbeit untersuchte Stichprobe umfasste 23 Patienten und 33 dem Alter und Geschlecht entsprechende gesunde Kontrollpersonen. Aufgrund der Tatsache, dass die Schizophrenie im Kindes- und Jugendalter eine sehr seltene Erkrankung ist, gestaltete sich die Patientenrekrutierung sehr aufwendig. Dank der Unterstützung mehrerer externer Kliniken (KJP-Rudolstadt, KJP des Helios-Klinikums Erfurt), gelang es uns im Zeitraum von 2001-2004 23 geeignete Patienten für diese Studie zu untersuchen.

Mit insgesamt 24 weiblichen Probanden und 32 männlichen Testpersonen war das Geschlechtsverhältnis bezüglich der Gesamtstichprobe nicht ausgeglichen. Dies war bedingt durch das Geschlechterverhältnis in der Patientengruppe mit 7 weiblichen und 16 männlichen Personen. Da Frauen durchschnittlich 3-4 Jahre später an einer schizophrenen Psychose erkranken als Männer, war es sehr schwer, Patientinnen im Alter zwischen 14 und 21 Jahren zu finden. Insgesamt konnten jedoch 7 Patientinnen in die Untersuchung aufgenommen werden.

Mit 16 weiblichen und 16 männlichen Kontrollen war das Geschlechterverhältnis in der Kontrollgruppe ausgeglichen.

Nach aktueller Literaturrecherche gibt es bisher keine weitere Niacin-Studie mit schizophrenen Patienten im Kindes- und Jugendalter. Allerdings konnte in zahlreichen Untersuchungen an erwachsenen Patienten eine verminderte Niacinsensitivität nachgewiesen werden (Berger et al. 2001; Berger et al. 2002a; Das et al. 1999; Messamore 2003; Puri et al. 2001; Ross et al. 2004; Rybakowski et al. 1991; Shah et al. 2000; Smesny et al. 2003b; Smesny et al. 2005b; van Bosveld et al. 2006; Ward et al. 1998).

Da weitere Einflüsse die Niacinsensitivität beeinflussen können, wurden Testpersonen mit ekzematösen Hautveränderungen, atopischen Erkrankungen (Neurodermitis, Asthma bronchiale, allergische Rhinitis), nach Einnahme von COX-Hemmstoffen und Glukokortikoiden (Oberdisse 2002a) sowie Personen mit starker Sonnenbräune bzw. dunkelhäutige Personen von der Untersuchung ausgeschlossen. Hinsichtlich der Medikamenteneinnahme und der ekzematösen Erkrankungen entsprachen unsere Ausschlusskriterien denen anderer Niacin-Patch-Test-Studien (Smesny et al. 2003c; Ward et al. 1998).

Bisher gibt es keine Arbeiten zum Einfluss von allergischem Asthma und allergischer Rhinitis auf die Niacinsensitivität. Jedoch wurden sowohl für das allergische Asthma als auch die allergische Rhinitis Veränderungen des Membranlipidstoffwechsels in Hautzellen beschrieben (Leichsenring et al. 1995; Rocklin et al. 1986). Allerdings gibt es mehrere Studien zu Veränderungen des Membranlipidstoffwechsels bei Patienten mit atopischer Dermatitis (Ruzicka et al. 1986). Neben einer Erhöhung einfach ungesättigter Fettsäuren in Phosphoglyzeriden und einer gleichzeitigen Abnahme der Konzentration von Omega-6-Fettsäuren (Schäfer 1991), konnte auch eine Verminderung der Arachidonsäure-Freisetzung aus Monozyten und Thrombozyten festgestellt werden (Melnik 1992).

Auch im Hinblick auf eine veränderte Niacinreaktion bei Patienten mit einer Psoriasis gibt es derzeit noch keine Untersuchungen. Jedoch ist bekannt, dass es auch hier zu Abweichungen im Phospholipid-Stoffwechsel kommt (Ruzicka et al. 1986).

Die Erfassung atopischer Erkrankungen erfolgte in unserer Untersuchung durch eine Standardanamnese. Aufgrund der Tatsache, dass eine atopische Disposition, insbesondere die Neurodermitis, meist nicht einfach zu diagnostizieren ist (Turner et al. 2006), ist es möglicherweise empfehlenswert, diese bei zukünftigen Arbeiten mit genaueren Methoden zu bestimmen. Dies könnte mit dem von Diepgen et al. (Diepgen et al. 1996) entwickelten „Atopie-Score“ erfolgen.

6.7.2 Niacin-Patch-Test

Wie bereits unter Kapitel 2.4.2 besprochen, geht man derzeit davon aus, dass eine pathologische Veränderung des Membranlipid- und Prostaglandinstoffwechsels zu einer veränderten Gefäßreaktion auf die Niacinstimulation führt.

Im folgenden Kapitel wird auf mögliche andere Faktoren eingegangen, die die Gefäßreaktion beeinflussen können. Neben einer Fehlerbetrachtung des Niacin-

Patch-Tests wird zudem der Einfluss einer Ödembildung während des Tests diskutiert.

6.7.2.1 Fehlerbetrachtung

Smesny et al. (Smesny et al. 2001c) berechneten eine maximale systemische Schwankung der Messwerte für die spektrometrische Methode des Niacin-Patch-Tests. Diese ergibt sich aus der Summation mehrerer methodischer Einflussgrößen.

Hierzu zählen Fehler bei der Herstellung und Aufbewahrung der Niacin-Lösung. Durch fehlerhaftes Abwiegen des kristallinen Niacins und Ungenauigkeiten bei der Herstellung der Verdünnungsreihe kann es zu Abweichungen der Stoffmengenkonzentration in den Testlösungen kommen. Um einen Alterungseffekt der 1molaren Stammlösung zu vermeiden, wurde diese vor jeder Messung neu hergestellt. Eine weitere Einflussgröße stellt die Geräteungenauigkeit dar, die möglicherweise durch eine Geräteerwärmung aufgrund der zahlreichen aufeinander folgenden Messungen bedingt ist.

Da jedoch die Fehlerwahrscheinlichkeit insgesamt eher gering ist, sind die in unserer Stichprobe aufgetretenen Schwankungen bei allen Niacinkonzentrationen höchstwahrscheinlich auf eine physiologische Streuung der Rötungswerte zurückzuführen.

Wie sich zeigte, ist die Schwankungsbreite mit den Ergebnissen früherer Untersuchungen vergleichbar.

Neben den oben genannten Faktoren ist die Niacinhautreaktion auch von der Tageszeit abhängig. Reinberg et al. (Reinberg et al. 1995) fanden heraus, dass die Niacinsensitivität tageszeitliche Schwankungen aufweist, wobei das Maximum um ca. 4 Uhr und das Minimum um ca. 13 Uhr auftritt. Um eine Beeinflussung des Messergebnisses unserer Stichprobe durch diese Unterschiede zu minimieren, erfolgten die Testungen zwischen 13 und 18 Uhr.

Des Weiteren erfolgten die Messungen im Untersuchungslabor bei einer Zimmertemperatur zwischen 20℃ und 24℃, um einen E influss der Umgebungstemperatur auf das Messergebnis ebenfalls möglichst gering zu halten.

Die optische Reflexionsspektroskopie stellt ein objektives Verfahren zur Quantifizierung der Hautrötung dar und erfasst mit der Messung der Hautfarbe lediglich den Farbaspekt der Hautreaktion. Dennoch ist das Testergebnis – wenn auch in geringerem Maße verglichen mit visuellen Beurteilungsskalen – vom Untersucher abhängig. Durch einen unterschiedlichen Anpressdruck des

Spektrometers auf die Haut während der Messung kann es zu Veränderungen des Blutflusses und folglich zu verfälschten Messergebnissen kommen.
Da eine Quantifizierung der Ödembildung mit der optischen Reflexionsspektroskopie nicht möglich ist, das Ödem jedoch als Ausdruck einer besonders starken Reaktion gilt, muss dies bei der Interpretation der Ergebnisse der Reflexionsspektroskopie berücksichtigt werden.

6.7.2.2 Pathologische Membranveränderungen als Ursache der verminderten Niacinsensitivität

In bisher veröffentlichten Arbeiten wird von einer Störung des Membranlipidstoffwechsels und des Prostaglandinstoffwechsels als Ursache einer verminderten Niacinsensitivität bei schizophrenen Patienten ausgegangen (Horrobin 1998; Smesny et al. 2000a). Unterstützt wird diese Interpretation durch die Assoziation der Niacinhautreaktion mit dem Anteil mehrfach ungesättigter Fettsäuren in den Membranlipiden (Glen et al. 1996) und der Aktivität der PLA_2 (Tavares et al. 2003). Die Tatsache, dass Stoffe, die die Prostaglandinsynthese hemmen, die Niacinreaktion abschwächen können, trägt ferner zur Verdeutlichung der Bedeutung des Prostaglandinstoffwechsels bei der Reaktionsvermittlung bei (Smesny et al. 2001c; Wilkin et al. 1982). Dennoch kann nicht ausgeschlossen werden, dass andere mit der Schizophrenie assoziierte Veränderungen einen Einfluss auf die Niacinreaktion ausüben können.
Hierzu zählt ein erhöhter Homozysteinspiegel, der sowohl bei ersterkrankten schizophrenen Patienten als auch bei Patienten mit einer chronischen Schizophrenie nachgewiesen werden konnte (Lee et al. 2006; Levine 2002; Nevo et al. 2006). Eine Erhöhung der Homozysteinkonzentration kann neben der Beeinflussung der vasomotorischen Regulation auch zu einer Wirkungsabschwächung vasodilatativer Substanzen führen (Lentz 1998).
Auch bezüglich des Stickstoffmonoxidstoffwechsels (NO) konnten bei schizophrenen Patienten Veränderungen gefunden werden (Akyol et al. 2002; Bernstein et al. 2005; Das et al. 1998). NO regt in Gefäßmuskelzellen die Bildung von cGMP an und besitzt eine starke vasodilatatorische Wirkung (Oberdisse 2002b). Dies führt möglicherweise zu einer veränderten Gefäßreaktion, die die Niacinreaktion beeinflussen kann.
Aufgrund der Erkenntnisse über die pathologischen Veränderungen des Membranlipidstoffwechsels bei schizophren Erkrankten und den bekannten Reaktionsmechanismen des Niacin-Patch-Tests wird die Bedeutung der hier

erörterten Faktoren für eine Abschwächung der Niacinsensitivität als eher gering eingeschätzt. Nach aktueller Literaturrecherche ist die von uns mit dem Niacintest untersuchte Altersgruppe noch nicht separat getestet worden. Mithilfe des Niacin-Patch-Tests können in der Schizophrenieforschung indirekt Veränderungen des Membranauf- und -abbaus analysiert werden. Die Interpretation unserer Messergebnisse wird sowohl durch klinische als auch biochemische Versuche gestützt. Dennoch besteht weiterhin Klärungsbedarf bezüglich anderer Einflussfaktoren auf die Niacinhautreaktion, wie der erhöhte Homozysteinspiegel oder Stoffwechselveränderungen des NO.

6.7.3 Zusammenfassung

Die im Rahmen dieser Arbeit untersuchte Stichprobe ist hinsichtlich ihres Umfangs mit den Stichprobengrößen anderer Niacin-Studien vergleichbar. Die von Smesny et al. (Smesny et al. 2001a) entwickelte Methode des Niacin-Patch-Tests ermöglicht eine einfache, objektive und mit einem geringen systematischen Fehler belastete Beurteilung des Erythems. Allerdings erfordert die Dateninterpretation die Berücksichtigung des Ödemeinflusses auf die Rötungswerte.

Die von uns gewählte Altersgruppe ist in anderen Studien noch nicht mit dem Niacin-Patch-Test untersucht worden. Der Niacin-Patch-Test gewährt indirekt einen Einblick in den bei schizophrenen Patienten veränderten Membranlipidstoffwechsel, wobei jedoch weiterhin unklar ist, inwieweit andere Faktoren (Erhöhung des Homozysteinspiegels, Stoffwechselveränderungen des NO) die Hautreaktion beeinflussen können.

7 Zusammenschau der Ergebnisse und Integration

Die im Rahmen dieser Arbeit erhobenen Ergebnisse deuten auf Unterschiede in der Rötungsreaktion zwischen sehr jungen schizophrenen Patienten in einem frühen Akutstadium der Erkrankung und gesunden Kontrollprobanden hin.

Sowohl beim Vergleich der Gesamtstichprobe als auch in der gesonderten Analyse der weiblichen Testpersonen konnten wir eine signifikant schwächere Rötungsreaktion in der Patientengruppe finden.

Des Weiteren konnten in der Kontrollgruppe Geschlechtsunterschiede festgestellt werden, während dies in der Patientengruppe nicht der Fall war. Hier scheint die Erkrankung einen bei Gesunden bestehenden Geschlechtseffekt aufzuheben.

Unsere Ergebnisse stimmen mit denen von anderen Arbeitsgruppen, die ebenfalls eine verminderte Niacinreaktion bei schizophrenen Patienten nachweisen konnten, überein (Berger et al. 2001; Bosveld-van Haandel L et al. 2006; Das et al. 1999; Messamore 2003; Puri et al. 2001; Ross et al. 2004; Rybakowski et al. 1991; Shah et al. 2000; Ward et al. 1998). In mittlerweile zwei Arbeiten von Smesny et al. (Smesny et al. 2003a; Smesny et al. 2005b) gelang der Nachweis einer Niacinhyposensitivität auch bei ersterkrankten Patienten sowie in einer Studie von Berger et al. (Berger et al. 2002a) auch bei *early psychosis*-Patienten.

In Zusammenschau mit den oben angeführten Ergebnissen, insbesondere von Berger et al. (Berger et al. 2002a), weisen die Ergebnisse unserer Untersuchung darauf hin, dass Veränderungen der Niacinreaktion bereits bei juvenilen Schizophreniepatienten in einem frühen Akutstadium der Erkrankung manifest sind. Dies deutet darauf hin, dass die Verminderung der Niacinsensitivität unabhängig vom Krankheitsstadium und dem Alter der Patienten auftritt.

In den bisherigen Arbeiten zur Niacinsensitivität bei Schizophrenen wird als Ursache der veränderten Niacinreaktion eine Störung des Membranlipid- bzw. Prostaglandinstoffwechsels angeführt (Horrobin D.F. 1999; Horrobin 1998; Horrobin et al. 1999; Smesny et al. 2000a). Wie bereits erwähnt, ist bislang noch nicht bekannt, auf welchem Niveau diese Störung vorliegt. Im Folgenden werden die Einflussfaktoren, die möglicherweise zu der Störung des Membranlipid- und Prostaglandinstoffwechsels führen können, diskutiert.

Hierzu zählen neben einem Mangel an mehrfach ungesättigten Fettsäuren auch Veränderungen der Enzymaktivität der Phospholipase A_2, der COX, der

Prostaglandinsynthase, Alterationen des Niacinrezeptors sowie der cAMP-vermittelten Vasodilatation.

Der primär von Vaddadi et al. (Vaddadi et al. 1986) festgestellte Mangel an PUFA bei schizophrenen Patienten konnte mittlerweile in zahlreichen weiteren Arbeiten repliziert werden (Assies et al. 2001; Berger et al. 2002b; Fenton et al. 2000; Glen et al. 1996; Glen et al. 1994; Peet et al. 1995). Glen et al. (Glen et al. 1996) gelang es, einen Zusammenhang zwischen dem PUFA-Gehalt in Zellmembranen und der Niacinsensitivität darzustellen. Diese Befunde geben Grund zu der Annahme, dass auch in unserer Stichprobe eine Verminderung des Gehalts an mehrfach ungesättigten Fettsäuren in den Zellmembranen vorlag. Unterstützt wird diese Vermutung durch die Ergebnisse von Studien mittels der ^{31}P-MRS. Hier gelang der Nachweis eines vermehrten Phospholipidabbaus in Form einer Konzentrationserhöhung der Phosphodiester (Berger et al. 2002b; Pettegrew et al. 1991).

Die PLA_2 ist eines der Schlüsselenzyme des Phospholipidstoffwechsels, da sie die Hydrolyse von Membranphospholipiden katalysiert. Mehrere Arbeitsgruppen konnten eine Aktivitätssteigerung der PLA_2, insbesondere der Ca-unabhängigen PLA_2, bei schizophrenen Patienten nachweisen (Gattaz et al. 1990; Gattaz et al. 1987; Gattaz et al. 1995; Ross et al. 1997a; Smesny et al. 2005a). Sowohl Hudson et al. (Hudson et al. 1997) als auch Tavares et al. (Tavares et al. 2003) gelang es, einen Zusammenhang zwischen der Aktivitätserhöhung der PLA_2 und der abgeschwächten Niacinsensitivität Schizophrener aufzuzeigen.

Neben der PLA_2 spielen die Cyclooxygenase (COX) und die Prostaglandinsynthase eine entscheidende Rolle im Stoffwechsel der Membranlipide.

Jedoch ist die Enzymfunktion sowohl der COX als auch der Prostaglandinsynthase hinsichtlich der Schizophrenie bisher nur sehr wenig erforscht. In einer aktuellen Arbeit (Postmortem-Studie) von Maida et al. (Maida et al. 2006) konnten keine Unterschiede bezüglich der COX zwischen Schizophreniepatienten und Gesunden festgestellt werden. Im Gegensatz dazu fanden sich jedoch bei schizophrenen Patienten signifikant niedrigere Konzentrationen der cytosolischen Prostaglandinsynthase im frontalen Cortex.

Einen weiteren Einflussfaktor auf die Niacinreaktion könnten Abweichungen der Funktion des Niacinrezeptors darstellen. Bisher ist jedoch nicht bekannt, ob der vor einigen Jahren von Lorenzen et al. (Lorenzen et al. 2002; Lorenzen et al. 2001) in

Makrophagenmembranen entdeckte Niacinrezeptor bei Schizophreniepatienten in seiner Funktionsweise verändert ist.

In aktuellen Arbeiten konnte das Vorhandensein von Niacinrezeptoren in Zellmembranen von Langerhans-Zellen der Haut bzw. in Hautmakrophagen bestätigt werden (Benyo 2006; Maciejewski-Lenoir et al. 2006; Meyers et al. 2006). Hierbei konnte auch gezeigt werden, dass es durch die Stimulation des Niacinrezeptors zur vermehrten Bildung und Freisetzung von Prostaglandin D_2 kommt. Nach Benyo (Benyo 2006) sind epidermale Langerhans-Zellen für die kutane Rötungsreaktion essentiell.

Veränderungen der Gefäßreagibilität könnten ebenfalls eine Beeinflussung der Niacinreaktion bedingen. Nach aktueller Literaturrecherche ist jedoch die Gefäßreagibilität schizophrener Patienten, mit Ausnahme der Niacinuntersuchungen noch kaum erforscht. Die Ergebnisse einer Arbeit von Messamore et al. (Messamore et al. 2003) deuten darauf hin, dass die Rötungsreaktion durch die Niacinstimulierung eher auf eine Störung des Prostaglandinstoffwechsels zurückzuführen ist als auf Veränderungen der vasodilatatorischen Gefäßeigenschaften.

In jüngster Zeit richtete sich das Augenmerk der Forschung vermehrt der Frage zu, ob eine veränderte Niacinreaktion einen möglichen Endophänotypen der Schizophrenie charakterisiert, der durch eine verminderte Verfügbarkeit von Arachidonsäure definiert wird.

Gottesman et al. (Gottesman et al. 2003) formulierten 5 Kriterien zur Identifizierung von Endophänotypen (s. dazu Kap 2.2.3.4). Hierzu zählen I eine Assoziation zwischen dem Endophänotypen und der Erkrankung in einer Population, II ein Nachweis der Heritabilität dieses Merkmals, III die Unabhängigkeit des Merkmals vom Krankheitsstadium, IV die Co-Segregation von Merkmal und Erkrankung innerhalb betroffener Familien und V ein häufigeres Vorkommen des Merkmals bei nichterkrankten Familienmitgliedern im Vergleich zur Normalbevölkerung.

Bezüglich des ersten Kriteriums existiert mittlerweile eine reichhaltige Datenlage. In zahlreichen Arbeiten unterschiedlicher Forschungsgruppen konnte eine verminderte Niacinsensitivität nachgewiesen werden (Berger et al. 2002a; Das et al. 1999; Messamore et al. 2003; Puri et al. 2001; Ross et al. 2004; Rybakowski et al. 1991; Shah et al. 2000; Smesny et al. 2003b; Smesny et al. 2005b; Ward et al. 1998). Auch in der hier vorliegenden Arbeit zeigten sich signifikant niedrigere Rötungswerte innerhalb der Patientengruppe.

Im Gegensatz dazu wurde die Heritabilität der Niacinsensitivität (II) bislang nicht systematisch untersucht. Nach aktueller Literaturrecherche existieren weder in der psychiatrischen noch in der dermatologischen Forschung Arbeiten zur Heritabilität der Niacinsensitivität. Auch ist noch nicht geklärt, auf welcher Ebene des Arachidonsäure-Stoffwechsels es zu Veränderungen kommt, die für die veränderte Niacinreaktion verantwortlich sind. Der Arachidonsäure-Stoffwechsel ist eng verbunden mit einer Vielzahl von Enzymen, die an der Freisetzung, dem Transport und an der Verarbeitung der Arachidonsäure beteiligt sind. Auch Veränderungen des Niacinrezeptors sind denkbar. Bisher konnten in Kopplungs- und Assoziationsstudien noch keine sicheren Genorte identifiziert werden, die weiteren Aufschluss bezüglich der Vererbbarkeit der Niacinhyposensitivität geben könnten.

Laut des III. Kriteriums muss ein Endophänotyp unabhängig vom Krankheitsstadium auftreten. Eine Verminderung der Niacinsensitivität konnte sowohl bei ersterkrankten schizophrenen Patienten als auch bei Patienten mit einer chronischen Schizophrenie nachgewiesen werden (Berger et al. 2002a; Das et al. 1999; Messamore 2003; Puri et al. 2001; Ross et al. 2004; Rybakowski et al. 1991; Shah et al. 2000; Smesny et al. 2003b; Smesny et al. 2005b; van Bosveld et al. 2006; Ward et al. 1998). Berger et al. (Berger et al. 2002a) konnten eine verminderte Niacinreaktion auch bei *„early-psychosis“* feststellen, was darauf hindeutet, dass die Veränderungen im Membranlipid- und Prostaglandinstoffwechsel bereits vor dem Auftreten des Vollbildes der Erkrankung auftreten. Auch die Ergebnisse dieser Arbeit weisen darauf hin, dass eine Verminderung der Niacinsensitivität bereits bei sehr jungen Patienten in einem frühen Akutstadium der Erkrankung manifest ist. Langzeituntersuchungen schizophrener Patienten während der Akutphase ihrer Erkrankung und im Anschluss daran könnten weiter zu Klärung der Frage nach der Stadienunabhängigkeit der verminderten Niacinsensitivität beitragen.

Die Frage, ob in betroffenen Familien eine Co-Segregation von Endophänotyp und Erkrankung besteht (IV), und ob der Endophänotyp in nichterkrankten Familienmitgliedern häufiger auftritt als in der Normalbevölkerung (V), ist zunehmend Gegenstand intensiver Untersuchungen. Bislang existieren jedoch nur wenige Studien mit zum Teil gegensätzlichen Ergebnissen. Waldo (Waldo 1999) untersuchte Eltern schizophrener Patienten sowohl mit als auch ohne familiäre Belastung und konnte bei 8 von insgesamt 10 Elternteilen ohne eine familiäre Disposition eine verminderte Niacinsensitivität nachweisen. Im Gegensatz dazu gelang es in einer

Arbeit von Nikolov et al. (Nikolov et al. 2002) nicht, Unterschiede bezüglich der Niacinreaktion zwischen weiblichen Schizophreniepatienten und ihren nichterkrankten Müttern sowie zwischen männlichen schizophrenen Patienten und deren nichtbetroffenen Vätern nachzuweisen. Bei einem Vergleich der Niacinsensitivität schizophrener Patienten mit nichterkrankten erstgradig Verwandten und gesunden Kontrollpersonen in einer Studie von Shah et al. (Shah et al. 1999) wiesen die nichterkrankten erstgradig Verwandten eine Rötungsreaktion auf, die zwischen der Reaktion der Patienten und der der gesunden Kontrollpersonen lag. Auch in einer früheren Arbeit unserer Forschungsgruppe von Grunwald (Grunwald 2004) zeigte sich eine Verminderung der Niacinsensitivität bei erstgradig verwandten Kindern und Jugendlichen schizophrener Patienten.

Insgesamt deutet bereits vieles darauf hin, dass die Niacinhyposensitivität einen Endophänotyp der Schizophrenie charakterisiert, jedoch ist die Datenlage derzeit für eine sichere Identifizierung noch nicht ausreichend.

8 Schlussfolgerungen

Die Ergebnisse unserer Stichprobe deckten in der Patientengruppe signifikant niedrigere Rötungswerte auf. Dies ergab sich sowohl beim Vergleich der Gesamtstichprobe als auch in der gesonderten Analyse der weiblichen Testpersonen.

Dies stimmt mit den Erkenntnissen anderer Forschungsgruppen überein, die ebenfalls eine abgeschwächte Niacinreaktion schizophrenen Patienten feststellen konnten (Berger et al. 2001; Das et al. 1999; Messamore 2003; Puri et al. 2001; Ross et al. 2004; Rybakowski et al. 1991; Shah et al. 2000; Smesny et al. 2003a; Smesny et al. 2005b; van Bosveld et al. 2006; Ward et al. 1998). Berger et al. (Berger et al. 2002a) gelang es auch dies bei *early psychosis*-Patienten nachzuweisen. Nach aktueller Literaturrecherche ist dies jedoch die erste Arbeit, bei der eine abgeschwächte Niacinsensitivität bei juvenilen schizophrenen Patienten nachgewiesen werden konnte.

Insgesamt deuten unsere Ergebnisse darauf hin, dass Störungen der Niacinsensitivität bereits bei Patienten im Kindes- und Jugendalter in einem frühen Akutstadium der Erkrankung auftreten. In Zusammenschau mit den oben genannten Arbeiten kann dadurch darauf geschlossen werden, dass die Verminderung der Niacinsensitivität unabhängig vom Krankheitsstadium und dem Alter der Patienten auftritt.

In früheren Studien (Easton et al. 2000; Grunwald 2004; Shah et al. 1999) wurde bei erstgradig Verwandten eine verminderte Niacinsensitivität nachgewiesen. Betrachtet man die oben angeführten Erkenntnisse unter Berücksichtigung der Endophänotyp-Kriterien nach Gottesman et al. (Gottesman et al. 2003), so stützt dies die Annahme, dass die Niacinhyposensitivität einen Endophänotyp der Schizophrenie charakterisiert, der durch eine verminderte Verfügbarkeit von Arachidonsäure definiert wird.

In weiteren Arbeiten sollten unsere Ergebnisse durch größere Stichproben untermauert und durch methodisch kombinierte Ansätze ergänzt werden. Untersuchungen schizophrener Patienten während der Akutphase der Erkrankung sowie im Anschluss daran könnten dazu beitragen, die Stadienunabhängigkeit der Niacinhyposensitivität zu belegen. Die Reflexionsspektroskopie ist zur Beurteilung der Rötungsreaktion gut geeignet, jedoch kann das Ödem, das als Kennzeichen einer besonders starken Niacinreaktion gilt, nur unzureichend erfasst werden. Daher

wäre es sinnvoll, den Informationsgehalt aus der Ödembildung durch geeignete methodische Ergänzungen, wie z.B. anhand visueller Skalen oder Doppler-Flowmetry, zu erschließen.

Literaturverzeichnis

Akyol O, Herken H, Uz E, Fadillioglu E, Unal S, Sogut S, Ozyurt H, Savas HA. 2002. The indices of endogenous oxidative and antioxidative processes in plasma from schizophrenic patients. The possible role of oxidant/antioxidant imbalance. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 26(5):995-1005.

Albus MM, W. 1995. Lack of gender differences in age at onset in familial schizophrenia. Schizophr Res. 18(1):51-7.

Andersson RG, Aberg G, Brattsand R, Ericsson E, Lundholm L. 1977. Studies on the mechanism of flush induced by nicotinic acid. Acta Pharmacol Toxicol (Copenh) 41(1):1-10.

Andreasen N, Olsen, S. 1982. Negative v Positive Schizophrenia. ARCH GEN PSYCHIAT 39:789-794.

Andreasen NC. 1983. The Scale for the Assessment of Negative Symptoms. The University of Iowa Iowa(USA).

Andreasen NC. 1984. The Scale for the Assessment of Positive Symptoms. The University of Iowa Iowa(USA).

Arnold SE. 1999. Neurodevelopmental abnormalities in schizophrenia: insights from neuropathology. Dev Psychopathol. 11(3):439-56.

Arvindakshan M, Ghate M, Ranjekar P, Evans D, Mahadik S. 2003. Supplementation with a combination of omega-3 fatty acids and antioxidants (vitamins E and C) improves the outcome of schizophrenia. Schizophr Res. 62(3):195-204.

Assies J, Lieverse R, Vreken P, Wanders RJ, Dingemans PM, Linszen DH. 2001. Significantly reduced docosahexaenoic and docosapentaenoic acid concentrations in erythrocyte membranes from schizophrenic patients compared with a carefully matched control group. Biol Psychiatry 49(6):510-22.

Basketter DA, Wilhelm KP. 1996. Studies on non-immune immediate contact reactions in an unselected population. Contact Dermatitis 35(4):237-40.

Benyo Z, Gille, A., Bennett, C., Clausen, B.E., Offermanns, S. 2006. Nicotinic acid-induced flushing is mediated by activation of epidermal Langerhans cells. Mol Pharmacol.

Berger. 2004. Psychische Erkrankungen, Klinik und Therapie. München, Jena: Urban und Fischer.

Berger G, McGorry P. 2001. The topical niacin flush test - a new assessment scale. World J of Biol Psychiatry 2(Supplement 1):134S-135S.

Berger GB, Smesny S, Yuen HP, Riemann S, McGorry PD. 2002a. The topical niacin flush test in early psychosis. Schizophrenia Res 53:S38.

Berger GE, Wood SJ, Pantelis C, Velakoulis D, Wellard RM, McGorry PD. 2002b. Implications of lipid biology for the pathogenesis of schizophrenia. Aust N Z J Psychiatry 36(3):355-66.

Bernstein HG, Bogerts B, Keilhoff G. 2005. The many faces of nitric oxide in schizophrenia. A review. Schizophr Res. . 78(1).69-86.

Berrettini W. 2005. Genetic bases for endophenotypes in psychiatric disorders. Dialogues Clin Neurosci. 7(2):95-101.

Bogerts B. 1999. The neuropathology of schizophrenic diseases: historical aspects and present knowledge. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 249 Suppl 4:2-13.

Bortz J. 1993. Statistik für Sozialwissenschaftler. Berlin (u. a.): Springer Verlag.

Bosveld-van Haandel L, Knegtering R, Kluiter H, RJ. vdB. 2006. Niacin skin flushing in schizophrenic and depressed patients and healthy controls. Psychiatry Res. 143(2-3):303-6.

Bownan WC, Rand MJ. 1980. Text Book of Pharmakology. 2nd Ed. Blackwell Scientific Publication.

Brunn Av. 1897. Sinnesorgane, Haut (Integumentum commune). In: Bardeleben Kv, editor. Handbuch der Anatomie des Menschen. Jena: Gustav Fischer Verlag. p 11 and 17.

Burstein S, Hunter SA, Latham V, Mechoulam R, Melchior DL, Renzulli L, Tefft RE, Jr. 1986. Prostaglandins and cannabis XV. Comparison of enantiomeric cannabinoids in stimulating prostaglandin synthesis in fibroblasts. Life Sci 39(19):1813-23.

Calkin AC, Sudhir K, Honisett S, Williams MR, Dawood T, Komesaroff PA. 2002. Rapid potentiation of endothelium-dependent vasodilatation by estradiol in postmenopausal women is mediated via cyclooxygenase 2. J Clin Endocrinol Metab 87:5072-5075.

Carlson SE, Carver JD, House SG. 1986. High fat diets varying in ratios of polyunsaturated to saturated fatty acid and linoleic to linoleic acid: A comparison of rat neural and red cell membrane phospholipids. Journal of Nutrition 116:718-725.

Clarkes R. 1980. Niacin for Nicotine ? Lancet 1:936.

Connor WE, Neuringer M, Lin DS. 1990. Dietary effects on brain fatty acid composition: the reversibility of n-3 fatty acid deficiency and turnover of docosahexaenoic acid in the brain, erythrocytes, and plasma of rhesus monkeys. Journal of Lipid Research 31(2):237-47.

Das I, Easton T, Richardson AJ, Hirsch SR. 1999. Niacin Skin Test in a Small Group of Schizophrenic Patients. Schizophrenia Res 36:307.

Das I, Ramchand CN, Gliddon A, Hirsch SR. 1998. Nitric oxide, free radicals and polyamines may have a role in the membrane pathology of schizophrenia. Neuropsychobiology. Neuropsychobiology. 1998;37(2):65-7:65-7.

Deicken RF, Calabrese G, Merrin EL, Meyerhoff DJ, Dillon WP, Weiner MW, Fein G. 1994. 31phosphorus magnetic resonance spectroscopy of the frontal and parietal lobes in chronic schizophrenia. Biol Psychiatry 36(8):503-10.

DeLisi L. 2004. Search for the causes of schizophrenia: has progress been made? In: Gattaz WFH, H. (Eds.), editor. Search for the causes of schizophrenia V: Springer Verlag.

DeLisi L, Bass N, Boccio A, Shields G, C. M. 1994. Age of onset in familial schizophrenia. Arch Gen Psychiatry. 51(4):334-5.

Diepgen T, Sauerbrei W, Fartasch M. 1996. Development and validation of diagnostic scores for atopic dermatitis incorporating criteria of data quality and practical usefulness. J Clin Epidemiol. 49(9):1031-8.

Duckles SP, Krause DD, Miller VM. 1996. Effects of gonadal steroids on vascular function. J Pharmacol Exp Ther 279:1-3.

Dworkin RH. 1994. Pain insensitivity in schizophrenia: a neglected phenomenon and some implications. Schizophr Bull 20(2):235-48.

Easton T, Hirsch SR, Das I, Kidane L, Richardson AJ, Puri BK. 2000. The relationship of the area under the niacin flush dose-response curve and schizophrenia status. Schizophr Res 41:244.

Emsley R, Myburgh C, Oosthuizen P, van Rensburg SJ. 2002. Randomized, placebo-controlled study of ethyl-eicosapentaenoic acid as supplemental treatment in schizophrenia. Am J Psychiatry 159(9):1596-8.

Farooqui AA, Horrocks LA, Farooqui T. 2000. Deacylation and reacylation of neural membrane glycerophospholipids. J Mol Neurosci 14(3):123-35.

Feinberg I. 1982-1983. Schizophrenia: caused by a fault in programmed synaptic elimination during adolescence? J Psychiatr Res. 17(4):319-34.

Feldberg W. 1967. Possible association of schizophrenia with a disturbance in prostaglandin metabolism: A physiological hypothesis. Psychol Med 6:359-369.

Fenton W, Dickerson F, Boronow J, Hibbeln J, Knable M. 2001. A placebo-controlled trial of omega-3 fatty acid (ethyl eicosapentaenoic acid) supplementation for residual symptoms and cognitive impairment in schizophrenia. Am J Psychiatry. 158(12):2071-4.

Fenton WS, Hibbeln J, Knable M. 2000. Essential fatty acids, lipid membrane abnormalities, and the diagnosis and treatment of schizophrenia. Biol Psychiatry 47(1):8-21.

Fiedler P, Wolkin A, Rotrosen J. 1986. Niacin-induced flush as a measure of prostaglandin activity in alcoholics and schizophrenics. Biol Psychiatry 21(13):1347-50.

Fong TM, McNamee MG. 1986. Correlation between acetylcholine receptor function and structural properties of membranes. Biochemistry. 25(4):830-40.

Fukuzako H, Fukuzako T, Hashiguchi T, Kodama S, Takigawa M, Fujimoto T. 1999. Changes in levels of phosphorus metabolites in temporal lobes of drug- naive schizophrenic patients. Am J Psychiatry 156(8):1205-8.

Fullerton A, Serup J. 1996. Site, gender and age variations in normal skin colour on the back and the forearm. Tristimulus colorimeter (Minolta Chroma Meter CR-200) measurements. Skin Res. Technol.:submitted.

Fulton CT, Stallone JN. 2002. Sexual dimorphism in prostanoid-potentiated vascular contraction: roles of endothelium and ovarian steroids. Am J Physiol Heart Circ Physiol 283:2062-2073.

Garver DL, Holcomb JA, Christensen JD. 2000. Heterogeneity of response to antipsychotics from multiple disorders in the schizophrenia spectrum. J Clin Psychiatry 61:964-972.

Gattaz WF, Hubner CV, Nevalainen TJ, Thuren T, Kinnunen PK. 1990. Increased serum phospholipase A2 activity in schizophrenia: a replication study. Biol Psychiatry 28(6):495-501.

Gattaz WF, Kollisch M, Thuren T, Virtanen JA, Kinnunen PK. 1987. Increased plasma phospholipase-A2 activity in schizophrenic patients: reduction after neuroleptic therapy. Biol Psychiatry 22(4):421-6.

Gattaz WF, Schmitt A, Maras A. 1995. Increased platelet phospholipase A2 activity in schizophrenia. Schizophr Res 16(1):1-6.

Gerhardt U, Hillebrandt U, Mehrens T, Hohage H. 2000. Impact of estradiol blood concentrations on skin capillary Laser Doppler flow in premenstrual woman. Int J Cardiol 75:59-64.

Glen AI, Cooper SJ, Rybakowski J, Vaddadi K, Brayshaw N, Horrobin DF. 1996. Membrane fatty acids, niacin flushing and clinical parameters. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 55(1-2):9-15.

Glen AI, Glen EM, Horrobin DF, Vaddadi KS, Spellman M, Morse-Fisher N, Ellis K, Skinner FS. 1994. A red cell membrane abnormality in a subgroup of schizophrenic patients: evidence for two diseases. Schizophr Res 12(1):53-61.

Gottesman II, Gould TD. 2003. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. Am J Psychiatry 160:636-645.

Gould T, Gottesman I. 2006. Psychiatric endophenotypes and the development of valid animal models. Genes Brain Behav. 5(2):113-9.

Grunwald S. 2004. Bestimmung perioherer Lipidstoffwechselparameter bei erstgradig Verwandten von Schizophrenen mittels Niacin-Patch-Test. Jena: Friedrich-Schiller-Universität.

Häfner H. 1999. Onset and Prodromal Phase as Determinants of the Course. Search for the causes of schizophrenia Vol. IV.

Häfner H. 2001. Das Rätsel Schizophrenie Eine Krankheit wird entschlüsselt. München: Verlag C.H. Beck.

Häfner H. 2003. Gender differences in schizophrenia. Psychoneuroendocrinology 28:17-54.

Harvell J, Hussona-Saeed I, Maibach HI. 1992. Changes in Transepidermal Water Loss and Cutaneous Blood Flow During the Menstrual Cycle. Contact Dermatitis 27:294-301.

Helland I, Smith L, Saarem K, Saugstad O, Drevon C. 2003. Maternal supplementation with very-long-chain n-3 fatty acids during pregnancy and lactation augments children's IQ at 4 years of age. Pediatrics. 111(1):39-44.

Heyer G, Berg, P, Hornstein, OP. 1995. Verlaufsbeobachtungen der kutanen paradoxen Gefäßreaktionen bei Atopikern während und nach Ekzemschüben. Hautarzt 46:22-27.

Hoffer A. 1969. Adverse effects of niacin in emergent psychosis. Jama 207(7):1355.

Horrobin D. 1977. Indomethacin, prostaglandins, and schizophrenia [letter]. Br Med J 2(6098):1357.

Horrobin D.F. BCN. 1999. The Membrane Phospholipid Concept of Schizophrenia. In: Heinz Hafner WFG, editor. Search for the causes of schizophrenia IV: Steinkopff Verlag.

Horrobin DF. 1980. Schizophrenia: a biochemical disorder? Biomedicine 32(2):54-5.

Horrobin DF. 1998. The membrane phospholipid hypothesis as a biochemical basis for the neurodevelopmental concept of schizophrenia. Schizophr Res 30(3):193-208.

Horrobin DF, Ally AI, Karmali RA, Karmazyn M, Manku MS, Morgan RO. 1978. Prostaglandins and schizophrenia: further discussion of the evidence. Psychol Med 8(1):43-8.

Horrobin DF, Bennett CN. 1999. The Membrane Phospholipid Concept of Schizophrenia. In: Heinz Hafner WFG, editor. Search for the causes of schizophrenia IV: Steinkopff Verlag.

Horrobin DF, Glen AI, Vaddadi K. 1994. The membrane hypothesis of schizophrenia. Schizophr Res 13(3):195-207.

Horrobin DF, Manku MS, Hillman H, Iain A, Glen M. 1991. Fatty acid levels in the brains of schizophrenics and normal controls. Biol Psychiatry 30(8):795-805.

Hudson CJ, Lin A, Cogan S, Cashman F, Warsh JJ. 1997. The niacin challenge test: clinical manifestation of altered transmembrane signal transduction in schizophrenia? Biol Psychiatry 41(5):507-13.

Hughlings-Jackson J-H. 1887. Remarks on evolution and dissolution of the nervous system. J Ment Sci 33:25-48.

Illig l. 1952. Die Reaktion der Haut des Neurodermitikers auf zwei nicotinsäureesterhaltige Reizstoffe. Dermatologische Wochenschrift 32:753-763.

Kalofoutis A, Koutselinis A, Lekakis J, Miras C. 1980. Levels of erythrocyte 2,3 DPG and ATP in heavy hashish smokers. Experientia 36(8):897-8.

Klemm S. 2004. Schizophrenie im Jugendalter - Früherkennung und Heilungschancen. Ärzteblatt Thüringen 15 (2004) 3:112-117.

Könnecke R, Häfner H, Maurer K, Loffler W, an der Heiden W. 2000. Main risk factors for schizophrenia: increased familial loading and pre- and peri-natal complications antagonize the protective effect of estrogen in women. Schizophr Res 44:81-93.

Koolman J, Röhm, K.-H. 1998. Taschenatlas der Biochemie. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag.

Kudoh A, Ishihara H, Matsuki A. 2000. Current perception thresholds and postoperative pain in schizophrenic patients. Reg Anesth Pain Med 25(5):475-9.

Lee Y, Han D, Jeon C, Lyoo I, Na C, Chae S, Cho S. 2006. Serum homocysteine, folate level and methylenetetrahydrofolate reductase 677, 1298 gene polymorphism in Korean schizophrenic patients. Neuroreport. 17(7):743-6.

Leichsenring M, Kochsiek U, Paul K. 1995. (n-6)-Fatty acids in plasma lipids of children with atopic bronchial asthma. Pediatr Allergy Immunol. 6(4):209-12.

Lentz S. 1998. Mechanisms of thrombosis in hyperhomocysteinemia. Curr Opin Hematol. 5(5):343-9.

Levine J, Stahl, Z, Sela, BA, Gavendo, S, Ruderman, V, Belmaker, R. 2002. Elevated Homocysteine Levels in Young Male Patients with Schizophrenia. Am J Psychiatry 159:1790-1792.

Lewis S, Murray R. 1987. Obstetric complications, neurodevelopmental deviance, and risk of schizophrenia. J Psychiatr Res. 21(4):413-21.

Liddle PF. 1987. The symptoms of chronic schizophrenia. A re-examination of the positive-negative dichotomy. Br J Psychiatry. 151:145-51.

Lieberman J. 1999. Is schizophrenia a neurodegenerative disorder? A clinical and neurobiological perspective. Biol Psychiatry. 46(6):729-39.

Lim SY, Suzuki H. 2000. Effect of dietary docosahexaenoic acid and phosphatidylcholine on maze behavior and fatty acid composition of plasma and brain lipids in mice. Int J Vitam Nutr Res 70(5):251-9.

Löffler G, Petrides, P. 1998. Biochemie und Pathobiochemie. Berlin, Heidelberg, New york: Springer Verlag.

Lorenzen A, Stannek C, Burmeister A, Kalvinsh I, Schwabe U. 2002. G protein-coupled receptor for nicotinic acid in mouse macrophages. Biochem Pharmacol 64:645-8.

Lorenzen A, Stannek C, Lang H, Andrianov V, Kalvinsh I, Schwabe U. 2001. Characterization of a G protein-coupled receptor for nicotinic acid. Mol Pharmacol 59(2):349-57.

Lundbaek JA, Andersen OS. 1994. Lysophospholipids modulate channel function by altering the mechanical properties of lipid bilayers. Gen Physiol. 104(4):645-73.

Maciejewski-Lenoir D, Richman JG, Hakak Y, Gaidarov I, Behan DP, Connolly DT. 2006. Langerhans Cells Release Prostaglandin D(2) in Response to Nicotinic Acid. J Invest Dermatol.

MacKie RM. 1986. Basic skin biology. In: MacKie RM, editor. Clinical Dermatology: An Illustrated Textbook. Oxford, New York, Tokio: Oxford University Press. p 16.

Maida M, Hurley S, Daeschner J, Moore A, O'Banion M. 2006. Cytosolic prostaglandin E2 synthase (cPGES) expression is decreased in discrete cortical regions in psychiatric disease. Brain Res. 1103(1):164-72.

Manku MS, Horrobin D.F., Morse N.L., Wright S., Burton J.L. 1984. Essential fatty acids in the plasma phospholipids of patients with atopic akzema. British Journal of Dermatology 110:643-648.

McCredie RJ, McCrohon JA, Turner L, Griffiths KA, Handelsman DJ, Celermajer DS. 1998. Vascular reactivity is impaired in genetic females taking high-dose androgens. J Am Coll Cardiol 32:1331-1335.

McIntosh A, Whalley,H., Job,D., Johnstone, E., Lawrie S. 2004. Genetic liability, brain structure and symptoms of schizophrenia. In: Gattaz WF HHe, editor. Search for the causes of schizophrenia. Darmstadt: Steinkopff.

Mellor J. 1995. Schizophrenic symptoms and dietary intake of n-3 fatty acids. 1: Schizophr Res. 18(1):85-6.

Melnik B, Plewig, G. 1992. Are Disturbances of Omega-6-Fatty Acid Metabolism involved in the Pathogenesis of Atopic Dermatitis? Acta Derm Venereol 176:77-85.

Messamore E. 2003. Relationship between the niacin skin flush response and essential fatty acids in schizophrenia. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 69:413-9.

Messamore E, Hoffman WF, Janowsky A. 2003. The Niacin Skin Flush Abnormality in Schizophrenia: A Quantitative Dose-Response Study. Schizophrenia Res 62:251-258.

Meyers C, Liu P, Kamanna V, Kashyap M. 2006. Nicotinic acid induces secretion of prostaglandin D(2) in human macrophages: An in vitro model of the niacin flush. Atherosclerosis. Epub ahead of print.

Möller H-JL, G.; Deister , A. 2001. Psychiatrie und Psychotherapie: Thieme Verlag.

Morrow JD, Awad JA, Oates JA, Roberts LJd. 1992. Identification of skin as a major site of prostaglandin D2 release following oral administration of niacin in humans. J Invest Dermatol 98(5):812-5.

Morrow JD, Parsons WGd, Roberts LJd. 1989. Release of markedly increased quantities of prostaglandin D2 in vivo in humans following the administration of nicotinic acid. Prostaglandins 38(2):263-74.

Naber DL, Martin. 2004. Schizophrenie. Stuttgart, New York: Thieme Verlag.

Nevo G, Meged S, Sela B, Hanoch-Levi A, Hershko R, Weizman A. 2006. Homocysteine levels in adolescent schizophrenia patients. Eur Neuropsychopharmacol. 25.

Nikolov I, Poriazova N, Milev R, Toncheva D, Kirov G. 2002. Niacin Flush Skin Test in Parent-Offspring Trios Affected with Schizophrenia. Am J Med Genet 114.

Oberdisse E, Hackenthal, E., Kuschinsky, K. 2002a. Pharmakologie und Toxikologie: Pharmaka zur Behandlung von Funktionsstörungen des endokrinen Systems. Berlin (u. a.): Springer Verlag. S. 475 - 595 p.

Oberdisse E, Hackenthal, E., Kuschinsky, K. 2002b. Pharmakologie und Toxikologie: Pharmaka mit Wirkung auf den glatten Muskel. Berlin (u. a.): Springer Verlag. S. 284 - 294 p.

Oken RJ, Schulzer M. 1999. At issue: schizophrenia and rheumatoid arthritis: the negative association revisited. Schizophr Bull 25(4):625-38.

Oliwiecki S, Burton, JL, Elles, K, Horrobin, DF. 1990. Levels of Essential and Other Fatty Acids in Plasma and Red Cell Phospholipids from Normal Controls and Patients with Atopic Eczema. Acta Derm Venereol 71:224-228.

Peet M, Brind J, Ramchand CN, Shah S, Vankar GK. 2001. Two double-blind placebo-controlled pilot studies of eicosapentaenoic acid in the treatment of schizophrenia. Schizophr Res 49(3):243-51.

Peet M, Horrobin DF. 2002. A dose-ranging exploratory study of the effects of ethyl-eicosapentaenoate in patients with persistent schizophrenic symptoms. J Psychiatr Res 36(1):7-18.

Peet M, Laugharne J, Rangarajan N, Horrobin D, Reynolds G. 1995. Depleted red cell membrane essential fatty acids in drug-treated schizophrenic patients. J Psychiatr Res 29(3):227-32.

Pettegrew JW, Keshavan MS, Panchalingam K, Strychor S, Kaplan DB, Tretta MG, Allen M. 1991. Alterations in brain high-energy phosphate and membrane phospholipid metabolism in first-episode, drug-naive schizophrenics. A pilot study of the dorsal prefrontal cortex by in vivo phosphorus 31 nuclear magnetic resonance spectroscopy [see comments]. Arch Gen Psychiatry 48(6):563-8.

Puri BK, Easton T, Das I, Kidane L, Richardson AJ. 2001. The niacin skin flush test in schizophrenia: a replication study. Int J Clin Pract 55(6):368-70.

Reinberg AE, Soudant E, Koulbanis C, Bazin R, Nicolai A, Mechkouri M, Touitou Y. 1995. Circadian Dosing Time Dependency in the Forearm Skin Penetration of Methyl and Hexyl Nicotinate. Life Sciences 57:1507-1513.

Riley B, Kendler K. 2006. Molecular genetic studies of schizophrenia. Eur J Hum Genet. 14(6):669-80.

Rocklin R, Thistle L, Gallant L, Manku M, Horrobin D. 1986. Altered arachidonic acid content in polymorphonuclear and mononuclear cells from patients with allergic rhinitis and/or asthma. Lipids. 21(1):17-20.

Ross BM, Hudson C, Erlich J, Warsh JJ, Kish SJ. 1997a. Increased phospholipid breakdown in schizophrenia. Evidence for the involvement of a calcium-independent phospholipase A2. Arch Gen Psychiatry 54(5):487-94.

Ross BM, Hudson C, Erlich J, Warsh JJ, Kish SJ. 1997b. Increased phospholipid breakdown in schizophrenia. Evidence for the involvement of a calcium-independent phospholipase A2 [see comments]. Arch Gen Psychiatry 54(5):487-94.

Ross BM, Hughes HB, Turenne S, Seeman M, Warsh J. 2004. Reduced vasodilatory response to methylnicotinate in schizophrenia as assessed by laser Doppler flowmetry. European Neuropsychopharmacology 14(3):191-197.

Ruzicka T, Simmet T, Peskar B, Ring J. 1986. Skin levels of arachidonic acid-derived inflammatory mediators and histamine in atopic dermatitis and psoriasis. J Invest Dermatol. 86(2):105-8.

Rybakowski J, Weterle R. 1991. Niacin test in schizophrenia and affective illness. Biol Psychiatry 29(8):834-6.

Sachs L. 1992. Angewandte Statistik: Anwendung statistischer Methoden. Berlin (u. a.): Springer Verlag.

Schäfer L, Kragballe, K. 1991. Abnormalities in Epidermal Lipid Metabolism in Patients with Atopic Dermatitis. Invest Dermatol 96:10-15.

Schwab S.G. WDB. 2003. Schizophrene Störungen - Suche nach genetischen Ursachen. psychoneuro 29:165-168.

Shah SH, Ramchand CN, Peet M. 1999. The niacin skin flush test: first-degree relatives show responses intermediate between patients and controls. Schizophrenia Res 36:314.

Shah SH, Vankar GK, Peet M, Ramchand CN. 2000. Unmedicated schizophrenic patients have a reduced skin flush in response to topical niacin [letter]. Schizophr Res 43(2-3):163-4.

Shih R, Belmonte, PL., Zandi, PP. 2004. A review of the evidence from family, twin and adoption studies for a genetic contribution to adult psychiatric disorders. Int Rev Psychiatry 16 (4):260-83.

Smesny S, Berger G, Rosburg T, Riemann S, Riehemann S, McGorry P, Sauer H. 2003a. Potential use of the topical niacin skin test in early psychosis -- a combined approach using optical reflection spectroscopy and a descriptive rating scale. J Psychiatr Res 37(3):237-47.

Smesny S, Berger G, Rosburg T, Riemann S, Riehemann S, McGorry P, Sauer H. 2003b. Potential use of the topical niacin skin test in early psychosis - A combined approach using optical reflection spectroscopy and a descriptive rating scale. J Psychiatr Res 37:237-47.

Smesny S, Kinder D, Willhardt I, Rosburg T, Lasch J, Berger G, Sauer H. 2005a. Increased calcium-independent phospholipase A2-activity in first episode but

not in chronic schizophrenia -Further evidence of sustained lipid damage at the onset of disorder. Biological Psychiatry in press.

Smesny S, Riehemann S, Lasch J, Koelsch R, Volz H-P, Sauer H. 2000a. Schizophrenia - A systemic dysregulation of lipidmetabolism: Preliminary Results of a 31P-nuclear Magnetic resonance spectroscopy- and phospholipase A2 -activity investigation. European Journal of Neurosciences 12 S11:423.

Smesny S, Riemann S, Riehemann S, Bellemann ME, H. S. 2001a. Quantitative Messung induzierter Hautrötungen mittels optischer Reflexionsspektroskopie - Methodik und klinische Anwendung. Biomed Technik 46(10):280-286.

Smesny S, Riemann S, Riehemann S, Bellemann ME, Sauer H. 2001b. Interactions between Cannabinoid Consumption, phospholipid metabolism and schizophrenic symptoms - Preliminary results of an Optical spectroscopic Niacin-Patch-Test investigation. World J Biol Psychiatry 2 S1:282S.

Smesny S, Riemann S, Riehemann S, Bellemann ME, Sauer H. 2001c. Quantitative determination of Niacin-induced skin redness using Optical reflection spectroscopy - methods and clinical application on schizophrenic patients. World J Biol Psychiatry 2 S1:284S-285S.

Smesny S, Rosburg T, Klemm S, Riemann S, Baur K, Rudolph N, Grunwald S, Sauer H. 2004. The influence of age and gender on niacin skin test results - implications for the use as a biochemical marker in schizophrenia. J Psychiatr Res 38(5):537-543.

Smesny S, Rosburg T, Nenadic I, Fenk K, Kunstmann S, Rzanny R, Volz H, Sauer H. 2006. Metabolic mapping using 2D (31)P-MR spectroscopy reveals frontal and thalamic metabolic abnormalities in schizophrenia. Neuroimage. [Epub ahead of print].

Smesny S, Rosburg T, Riemann S, Baur K, Rudolph N, Berger G, Sauer H. 2005b. Impaired niacin sensitivity in acute first-episode but not in multi-episode schizophrenia. PROSTAGLAND LEUK ESSENT FATTY 72:393-402.

Smesny S, Rosburg T, Riemann S, Sauer H. 2003c. Altered prostaglandin mediated skin flush in schizophrenia - Implications for early psychosis interventions. In: Szuhaj BF, van Nieuwenhuyzen W, editors. Nutrition and Biochemistry of Phospholipids. Champaign, Illinois: AOCS Press. p 50-60.

Smesny S, Volz HP, Riehemann S, Sauer H. 2000b. [Diseases of phospholipid metabolism as possible pathogenetic factors in schizophrenia. Current findings and critical evaluation]. Fortschr Neurol Psychiatr 68(7):301-12.

Stanley JA, Williamson PC, Drost DJ, Carr TJ, Rylett RJ, Morrison-Stewart S, Thompson RT. 1994. Membrane phospholipid metabolism and schizophrenia: an in vivo 31P-MR spectroscopy study. Schizophr Res 13(3):209-15.

Steinhausen H-C. 2002. Psychische Störungen bei Kindern- und Jugendlichen, Lehrbuch der Kinder- und Jugendpsychiatrie. München, Jena: Urban & Fischer.

Tavares H, Yacubian J, Talib LL, Barbosa NR, Gattaz WF. 2003. Increased phospholipase A2 activity in schizophrenia with absent response to niacin. Schizophr Res 61(1):1-6.

Tölle. 1999. Psychiatrie: Springer.

Turenne SD, Seeman M, Ross BM. 2001. An animal model of nicotinic-acid induced vasodilatation: effect of haloperidol, caffeine, and nicotine upon nicotinic acid response. Schizophr Res 50:191-197.

Turner J, Schwartz R. 2006. Atopic dermatitis. A clinical challenge. Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat. 15(2):59-68.

Uauy R, Hoffman D, Peirano P, Birch D, Birch E. 2001. Essential fatty acids in visual and brain development. Lipids. 36(9):885-95.

Uehara M, Ofuji S. 1977. Abnormal vascular reactions in atopic dermatitis. Arch Dermatol. 113(5):627-9.

Vaddadi KS, Courtney P, Gilleard CJ, Manku MS, Horrobin DF. 1989. A double-blind trial of essential fatty acid supplementation in patients with tardive dyskinesia. Psychiatr Res 27:313-323.

Vaddadi KS, Gilleard CJ, Mindham RH, Butler R. 1986. A controlled trial of prostaglandin E1 precursor in chronic neuroleptic resistant schizophrenic patients. Psychopharmacology 88(3):362-7.

van Bosveld HL, Knegtering R, Kluiter H, van den Bosch R. 2006. Niacin skin flushing in schizophrenic and depressed patients and healthy controls. Psychiatry Res. 143(2-3):303-6.

Van Oort RP. 1981. The variation of skin colour in different areas of the human body in a Caucasian population in CIE 1976, L*, u*, v* colour space. J Soc Cosmet Chem 32:1-14.

Velakoulis D, Wood S, McGorry P, Pantelis C. 2000. Evidence for progression of brain structural abnormalities in schizophrenia: beyond the neurodevelopmental model. Aust N Z J Psychiatry. 34:113-26.

Waldo MC. 1999. Co-distribution of sensory gating and impaired niacin flush response in the parents of schizophrenics. Schizophr Res 40(1):49-53.

Ward P, Glen I. 2001a. Niacin skin response and phospholipids in psychiatry. World J of Biol Psychiatry 2(Supplement 1):396S.

Ward P, Maclean R, Roberts S. 2001b. Neuroleptics and the niacin skin response. World J of Biol Psychiatry 2(Supplement 1):313S.

Ward PE, Sutherland J, Glen EM, Glen AI. 1998. Niacin skin flush in schizophrenia: a preliminary report. Schizophr Res 29(3):269-74.

Weinberger DR. 1987. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. Arch Gen Psychiatry. 44(7):660-9.

Wilkin JK, Wilkin O, Kapp R, Donachie R, Chernosky ME, Buckner J. 1982. Aspirin blocks nicotinic acid-induced flushing. Clin Pharmacol Ther 31(4):478-82.

Wilson DW, Douglass AB. 1986. Niacin skin flush is not diagnostic of schizophrenia. Biol Psychiatry 21(10):974-7.

Witt MR, Nielsen M. 1994. Characterization of the influence of unsaturated free fatty acids on brain GABA/benzodiazepine receptor binding in vitro. J Neurochem. 62(4):1432-9.

Woods B. 1998. Is schizophrenia a progressive neurodevelopmental disorder? Toward a unitary pathogenetic mechanism. Am J Psychiatry. 155(12):1661-70.

Yao J, Stanley JA, Reddy RD, Keshavan MS, Pettegrew JW. 2002a. Correlations between peripheral polyunsaturated fatty acid content and in vivo membrane phospholipid metabolites. Biol Psychiatry 52(8):823-30.

Yao JK, Leonard S, Reddy RD. 2000. Membrane phospholipid abnormalities in postmortem brains from schizophrenic patients. Schizophrenia Research 42:7-17.

Yao JK, Reddy RD. 2002b. Membrane pathology in schizophrenia: implication for arachidonic acid signaling. ScientificWorldJournal 2:1922-36.

Zhai H, Ebel JP, Chatterjee R, Stone KJ, Gartstein V, Juhlin KD, Pelosi A, Maibach HI. 2002. Hydration vs. skin permeability to nicotinates in man. Skin Research and Technology 8:13-18.

Zubin J, Spring B. 1977. Vulnerability--a new view of schizophrenia. J Abnorm Psychol. 86(2):103-26.

Anhang

Statistische Auswertung

Tabelle 10. Gruppenvergleich der männlichen Probanden: Mittlere Rötungswerte mit Standardabweichung (SD) und p-Werten (U-Test).

		3 Min	6 Min	9 Min	12 Min	15 Min
Niacinkonzentration	**0,1 Mol**					
Patienten	Mittelwert	235,19	409,56	411,56	412,13	408,00
	SD	159,937	159,083	174,887	178,052	206,692
Kontrollen	Mittelwert	302,56	443,63	442,75	440,75	433,13
	SD	168,971	147,655	179,229	193,812	175,335
Signifikanzen	*P*	,305	,616	,724	,838	,897
Niacinkonzentration	**0,01 Mol**					
Patienten	Mittelwert	144,63	328,81	370,44	367,69	374,50
	SD	151,249	146,160	143,263	152,961	174,692
Kontrollen	Mittelwert	159,44	380,06	434,94	440,69	433,00
	SD	130,459	160,815	149,044	168,374	185,799
Signifikanzen	P	,696	,305	,341	,305	,515
Niacinkonzentration	**0,001 Mol**					
Patienten	Mittelwert	40,63	123,25	217,56	260,88	282,94
	SD	97,528	142,947	145,984	163,642	183,270
Kontrollen	Mittelwert	45,06	178,75	284,69	307,12	312,56
	SD	70,276	139,941	182,627	179,434	176,465
Signifikanzen	P	,642	,184	,323	,590	,752

Tabelle 11. Geschlechtsvergleich der Patientengruppe: Mittlere Rötungswerte mit Standardabweichung und *p*-Werten.

		3 Min	6 Min	9 Min	12 Min	15 Min
Niacinkonzentration	**0,1 Mol**					
Männliche Probanden	Mittelwert	235,19	409,56	411,56	412,13	408,00
	SD	159,937	159,083	174,887	178,052	206,692
Weibliche Probanden	Mittelwert	142,43	362,57	408,57	444,29	431,71
	SD	132,656	124,853	141,269	182,513	218,886
Signifikanzen	*P*	,249	,492	,974	,820	,974
Niacinkonzentration	**0,01 Mol**					
Männliche Probanden	Mittelwert	144,63	328,81	370,44	367,69	374,50
	SD	151,249	146,160	143,263	152,961	174,692
Weibliche Probanden	Mittelwert	87,14	242,71	323,43	334,14	349,14
	SD	146,929	113,488	139,684	150,927	167,060
Signifikanzen	P	,492	,222	,535	,671	,720
Niacinkonzentration	**0,001 Mol**					
Männliche Probanden	Mittelwert	40,63	123,25	217,56	260,88	282,94
	SD	97,528	142,947	145,984	163,642	183,270
Weibliche Probanden	Mittelwert	30,57	89,86	125,57	152,86	173,00
	SD	80,884	110,457	119,975	125,125	141,331
Signifikanzen	P	,624	,820	,175	,118	,175

Danksagung

Zunächst gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. Blanz, Direktor der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie der Friedrich-Schiller-Universität Jena für die freundliche Überlassung des Themas.

Ganz besonders bedanken möchte ich mich bei Frau Dr. Silke Klemm und Herrn Dr. Stefan Smesny für die hervorragende Betreuung. Beide standen mir während der gesamten Entstehungsphase dieser Arbeit stets mit ihrem Rat und ihrer konstruktiven Kritik zur Seite und haben so wesentlich zum Gelingen dieser Doktorarbeit beigetragen.

Großen Dank schulde ich auch Sebastian Rahlf und meiner Mutter Ursula Stockebrand, die mich immer unterstützt und aufgebaut haben. Ohne sie wäre diese Arbeit wahrscheinlich nicht fertig geworden.

Ehrenwörtliche Erklärung

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

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Dr. Stefan Smesny, Dr. Silke Klemm, Sebastian Rahlf und Ursula Stockebrand,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

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

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Bonn, 26.03.2007