

**Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
(Prof. Dr. med. J. Wiltfang)
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen**

**Einfluss von replizierten Risikogenen auf Kognition und Psychopathologie
bei der Schizophrenie**

**INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen**

**vorgelegt von
Peyman Yeganeh-Doost Khomami
aus
Rasht/Iran**

Göttingen 2016

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer

I. Berichterstatter: Prof. Dr. med. A. Schmitt

II. Berichterstatter: Prof. Dr. Heike Bickeböller

Tag der mündlichen Prüfung: 30.06.2016

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Epidemiologie	1
1.2	Ätiologie	2
1.3	Klinik und Diagnosekriterien	3
1.4	Therapie.....	6
1.4.1	Pharmakotherapie.....	7
1.5	Genetische Faktoren bei der Schizophrenie.....	9
1.5.1	Überblick.....	9
1.5.2	Genomweite Assoziationsstudien (GWAS).....	11
1.5.3	Bewertung der GWAS.....	15
1.5.4	Bekannt replizierte Risikogene/ untersuchte Polymorphismen	16
1.5.4.1	TCF4 rs12966547	17
1.5.4.2	ZNF804A rs1344706	18
1.5.4.3	CACNA1C rs1006737	20
1.5.4.4	Weitere untersuchte Gene/ Polymorphismen.....	23
	MIR137 rs1625579	23
	MIR137 rs1198588	24
	WWC1 rs17070145	24
	SCN1A rs10930201	26
	MHC rs13194053.....	28
1.6	Neuropsychologische Befunde bei der Schizophrenie.....	32
1.6.1	Kognitive Störungen bei der Schizophrenie.....	32
1.7	Fragestellung.....	36
2.	Methodik.....	38

2.1	Probanden.....	39
2.2	Durchgeführte neuropsychologische Testungen.....	42
2.2.1	Wisconsin-Card-Sorting-Test (WCST).....	42
2.2.2	Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT).....	43
2.2.3	Trail Making Test A und B (TMT A und B).....	44
2.2.4	Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT).....	45
2.3	Durchgeführte psychopathologische Skalen.....	46
2.3.1	Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS).....	46
2.4	Skalen zum Schweregrad der Erkrankung und des globalen Funktionsniveaus.....	47
2.4.1	Clinical Global Impression Scale (CGI).....	47
2.4.2	Global Assessment of Functioning (GAF).....	47
2.5	Durchgeführte laborchemische Untersuchungen.....	52
2.5.1	Genotypisierung.....	52
2.6	Statistische Methoden.....	53
3.	Ergebnisse.....	55
3.1	Gruppenunterschiede bei den demographischen Variablen.....	55
3.2	Überprüfung der Normalverteilungsvoraussetzung.....	56
3.3	Gruppenunterschiede in neuropsychologischen und klinischen Variablen der beiden Patientengruppen.....	56
3.4	Neuropsychologische Tests.....	59
3.4.1	Geschlechtseinflüsse	59
3.4.2	Händigkeitseinflüsse.....	60
3.4.3	Korrelationen zwischen neuropsychologischen Tests und demographischen Variablen.....	60

3.4.4	Korrelationen zwischen neuropsychologischen Tests und Chlorpromazin-Äquivalenten.....	61
3.4.5	Relation zwischen neuropsychologischen Tests und Genetik.....	61
3.4.5.1	TCF4 rs12966547.....	61
3.4.5.2	ZNF804A rs1344706.....	61
3.4.5.3	CACNA1C rs1006737.....	62
3.5	Psychopathologie.....	63
3.5.1	Geschlechtseinflüsse.....	63
3.5.2	Händigkeitseinflüsse.....	63
3.5.3	Korrelationen zwischen Psychopathologie und demographischen Variablen.....	63
3.5.4	Korrelationen zwischen Psychopathologie und Chlorpromazin-Äquivalenten.....	63
3.5.5	Relation zwischen Psychopathologie und Genetik.....	64
3.5.5.1	TCF4 rs12966547.....	64
3.5.5.2	ZNF804A rs1344706.....	64
3.5.5.3	CACNA1C rs1006737.....	64
3.6	Übersichtstabelle über die Ergebnisse.....	65
4.	Diskussion.....	67
4.1	Unterschiede in den genetischen Variablen bezüglich der Neuropsychologie bei ersterkrankten und chronisch erkrankten schizophrenen Patienten.....	67
4.1.1	TCF4 rs12966547.....	67
4.1.2	ZNF804A rs1344706.....	68
4.1.3	CACNA1C rs1006737.....	68
4.2	Limitierung.....	69

4.3	Ausblick.....	72
4.4	Zusammenfassung.....	73
5.	Literaturverzeichnis.....	76

1. Einleitung

Schizophrenie ist eine schwere psychiatrische Erkrankung, die verschiedene klinische Erscheinungsformen aufweist.

Zum Ende des 19. Jahrhunderts beschrieb erstmals der deutsche Psychiater Emil Kraepelin die Erscheinungsbilder der Schizophrenie als „Dementia praecox“. Schon Kraepelin vermutete bei der „Dementia praecox“ eine zugrundeliegende Gehirnerkrankung. 1911 reformierte der Schweizer Psychiater Eugen Bleuler die Konzepte von Kraepelin und bezeichnete die Dementia praecox als Schizophrenie (Tolle 2008).

Bleuler charakterisierte 1911 die Schizophrenie mit den Grundsymptomen wie Affektstörungen (z.B. Angst, Ambivalenz, Autismus), Denkenstörungen (z.B. Neologismen, Zerfahrenheit) sowie weiteren Symptomen wie Wahn, Halluzinationen und katatone Symptome.

Kurt Schneider (1887 – 1967) ergänzte Bleulers Kriterien um die Symptome 1. und 2. Ranges (Gaebel und Falkai 2003).

Die Schizophrenie bereitet dem Gesundheitssystem weltweit beträchtliche Kosten. Dabei verursacht diese Erkrankung in Deutschland jährliche Gesamtkosten von geschätzten 4,4 bis 9,2 Milliarden Euro (Kissling et al. 1999), in den USA betragen diese 32,5 Milliarden Dollar (Amaddeo et al. 1997) und in Großbritannien 2,76 Milliarden Pfund (Knapp 1997). In Italien betragen die jährlichen Gesamtkosten für die Behandlung eines schizophrenen Patienten 13.863 Euro (Amaddeo et al. 1997), in Frankreich 9.257 Euro (Rouillon et al. 1997).

1.1 Epidemiologie

Das Erkrankungsrisiko für die Schizophrenie im Laufe des Lebens (Lifetime Risk) beträgt 1%. Frauen erkranken ebenso häufig wie Männer. Die Inzidenz in der Bevölkerung liegt bei 10 Fällen pro 100.000 pro Jahr (Sartorius et al. 1986, Jablensky et al. 1992), die Prävalenz bei 0,2 – 0,5% (Jablensky

1995). Bei Männern liegt der Erkrankungsgipfel zwischen dem 15. und 25. Lebensjahr, während Frauen im Schnitt 3-4 Jahre später erkranken (Faraone et al. 1994). Hierbei scheinen Östrogene einen protektiven Faktor darzustellen (Häfner 1998). Diese Theorie wird dadurch gestützt, dass der zweite Erkrankungsgipfel bei Frauen zum Zeitpunkt der Menopause liegt (Riecher-Rössler und Häfner 1993, Häfner 1998). 90% der Männer und 60 % der Frauen erkranken vor ihrem 30. Lebensjahr.

Die Zeit vom Beginn der Symptome bis zur ersten Krankenhauseinweisung beträgt durchschnittlich 5 Jahre (Häfner et al. 2013).

1.2 Ätiologie

Bei der Schizophrenie geht man ätiologisch von einer multifaktoriellen Genese aus. Dabei spielen genetische sowie umweltbedingte Einflüsse während der perinatalen neuronalen Entwicklung eine Rolle. 1977 entwickelten Zubin und Spring das Vulnerabilitäts-Stress-Modell, nach dem genetische und nicht-genetische Faktoren ein gestörtes neuronales Netzwerk zur Folge haben. Dabei würden psychische und biologische Stressoren im jungen Erwachsenenalter dieses gestörte Netzwerk überfordern und zum Ausbruch der Schizophrenie führen (Weinberger 1996).

Hinsichtlich des genetischen Risikos handelt es sich um einen polygenen Vererbungsmodus. Kinder eines schizophrenen Elternteils haben ein Erkrankungsrisiko von 9-16%, das vergleichsweise einem 5-15fach erhöhten Risiko zur normalen Bevölkerung gleichkommt (Kendler und Gardner 1997). Bei Erkrankung beider Elternteile beträgt das Erkrankungsrisiko für das Kind 50%. Bei eineiigen Zwillingen beträgt die Erkrankungskonkordanz bis zu 80% (Sullivan et al. 2003). Das Erkrankungsrisiko steigt um das 10fache, wenn Verwandte ersten Grades an Schizophrenie erkrankt sind (Mc Guffin et al. 1995).

Als umweltbedingte Ursachen werden Viruserkrankungen vermutet, da in den Winter- und Frühlingsmonaten signifikant mehr Patienten mit Schizophrenie geboren werden (Mortensen et al. 1999, Schmitt et al. 2014). Hier wird eine

Infektion der schwangeren Mutter mit Influenzaviren vermutet (Adams et al. 1993). Im Fokus steht aber auch der Cytomegalievirus und Retroviren (Torrey et al. 1997). Weiterhin gelten Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen als mögliche Mitursache der Schizophrenie (Herpertz-Dahlmann et al. 2003, Schmitt et al. 2014). Dabei führte möglicherweise die Hypoxie des Fötus zu einer Schädigung der neuronalen Entwicklung.

Außerdem wird vermutet, dass Veränderungen in der Konzentration von Neurotransmittern als pathophysiologische Ursache der Schizophrenie-symptome eine Rolle spielen. Carlsson (1988) postulierte mit seiner Dopaminhypothese, dass eine Verminderung der Dopaminkonzentration, wie sie bei Therapie mit Neuroleptika auftritt, zu einer Verminderung der psychotischen Symptome und andererseits Medikamente wie Amphetamine, die zu einer Erhöhung der Dopaminkonzentration führen, Symptome einer Schizophrenie verursachen können (Laruelle et al. 1996).

Weiterhin gibt es im Rahmen der glutamatergen Theorie der Schizophrenie die Vermutung, dass ein Mangel an dem exzitatorischen Neurotransmitter Glutamat an wichtigen N-Methyl-D-Aspartat-(NMDA)-Rezeptoren im Gehirn mit ursächlich für das Ausbrechen der Schizophrenie ist und eine verminderte Aktivität dieses Glutamat-Rezeptors bei schizophrenen Patienten vorhanden ist (Carlsson und Carlsson 1990, Tsai et al. 1998, Goff und Coyle 2001). Nach gegenwärtigem Forschungsstand liegt hier eine Dysfunktion des NMDA-Rezeptors vor (Schmitt et al. 2010).

1.3 Klinik und Diagnosekriterien

Klinisch stellt man die Diagnose einer vorliegenden Schizophrenie anhand des psychopathologischen Befundes. Die Klassifizierungen von Emil Kraepelin, Eugen Bleuler und Kurt Schneider bilden bis heute die Grundlage für die diagnostischen Kriterien des International Classification of Diseases and Related Healths Problems (ICD 10, WHO 1992) oder des Diagnostic and Statistical Menioral of Mental Disorders (DSM IV). Die ICD-Klassifikation unterscheidet folgende Typen der Schizophrenie:

-
- F 20.0: Paranoide Schizophrenie
 - F 20.1: Hebephrenie
 - F 20.2: Katatonische Schizophrenie
 - F 20.3: Undifferenzierte Schizophrenie
 - F 20.4: Postschizophrene Depression
 - F 20.5: Schizophrenes Residuum
 - F 20.6: Schizophrenia simplex

Hierbei unterscheiden die ICD-10-Diagnosekriterien zwei Symptomkomplexe:

Symptomkomplex a:

- Gedankenlautwerden, Gedankeneingebung, Gedankenentzug, Gedanken-
ausbreitung.
- Kontrollwahn, Beeinflussungswahn, Wahnwahrnehmung
Kommentierende oder dialogische Stimmen
- Anhaltender, kulturell unangemessener oder völlig unrealistischer Wahn
(bizarrer Wahn).

Symptomkomplex b:

- Anhaltende Halluzination jeder Sinnesmodalität, täglich über Wochen und
Monate auftretend, begleitet von Wahngedanken.
- Zerfahrenheit oder Vorbeireden wie Gedankenabreißen, Neologismen,
Faseln.
- Katatone Symptome wie Erregung, Haltungstereotypen, Negativismus
oder Stupor.
- Negativsymptome wie auffällige Apathie, Sprachverarmung, verflachter
und inadäquater Affekt, Interessenverlust, sozialer Rückzug.

Die unterschiedlichen Symptome, die im Rahmen einer Schizophrenie auftreten können, können in Positiv- und Negativsymptomatik unterteilt werden, wobei Positivsymptome vor allem im Rahmen der akuten Phase und die Negativsymptome vor allem im Rahmen der chronischen Schizophrenie oder im schizophrenen Residuum auftreten.

Unter Negativsymptome fallen Antriebsmangel, Apathie, Sprachverarmung (Alogie), Autismus, Affekt-verarmung, Denkverlangsamung, sozialer Rückzug, Aufmerksamkeitsstörung, Anhedonie.

Unter Positivsymptome fallen Wahn, Halluzinationen, gesteigerte Wahrnehmung, psychomotorische Symptome, formale Denkstörung.

Kurt Schneider unterteilte die schizophrenen Symptome in Symptome 1. und 2. Ranges (Schneider 1950). Unter Symptome 1. Ranges fallen kommentierende Stimmen, dialogische Stimmen, Gedankeneingebung, Gedankenentzug, Gedankenlautwerden, Gedankenausbreitung, leibliche Beeinflussungserlebnisse, Gefühle des Gemachten und Wahnwahrnehmung. Unter Symptome 2. Ranges fallen optische, olfaktorische, gustatorische und akustische Halluzinationen, katatone Störung, Zoenästhesien, Wahneinfälle und Affektstörung.

Für die Diagnosestellung „Schizophrenie“ muss mindestens ein Symptom aus dem Symptomkomplex a oder mindestens 2 Symptome aus dem Symptomkomplex b für mindestens einen Zeitraum von einem Monat vorhanden sein.

Bei der DSM IV hingegen müssen für die Diagnose Schizophrenie anhaltende Symptome der Erkrankung über mindestens 6 Monate vorhanden sein. Bei der aktuellen DSM-5 (Möller et al. 2015) von Mai 2013 wurden unter anderem die Subtypen der Schizophrenie undifferenzierter, residualer, paranoider, katatoner und desorganisierter hebephrener Typus aufgegeben (Paulzen und Schneider 2014).

Es gibt folgende Möglichkeiten für die Manifestation des Erkrankungsbeginns der Schizophrenie (Häfner et al. 2013):

- sehr akut, innerhalb einer Woche (27%)
- akut, innerhalb von 1-4 Wochen (34%)
- subakut, innerhalb von 2-6 Monaten (16,5%) oder

- chronisch (22%).

Dabei können der Erkrankung schon Jahre vor dem Ausbruch sogenannte Prodromalphasen vorweggehen, die mit sozialem Rückzug, Konzentrations- und Gedächtnisstörungen sowie einer insgesamt bestehenden depressiven Stimmungslage mit Negativsymptomatik einhergehen können.

Die ICD 10 teilt die Verlaufsform der Schizophrenie in kontinuierlich, episodisch mit zunehmenden Residuum, episodisch mit stabilem Residuum, episodisch remittierend, unvollständige Remission sowie vollständige Remission ein.

Außerdem werden Frühschizophrenien (Erstmanifestation im 2. Lebensjahrzehnt), Spätschizophrenien (Ausbruch nach dem 40. Lebensjahr) und Schizophrenien des Alters (Ausbruch der Erkrankung nach dem 60. Lebensjahr) unterschieden (Arolt et al. 2007).

Dabei werden bestimmte Faktoren wie Ehe, späte Manifestation der Erkrankung, eine durchgehende antipsychotische Therapie, gute soziale Fähigkeiten vor Krankheitsmanifestation, weibliches Geschlecht sowie ein akutes Auftreten der Erkrankung mit Positivsymptomen als positive Merkmale für einen günstigen Erkrankungsverlauf angesehen (Jablensky 1995).

Bei etwa einem Drittel der Patienten herrscht ein günstiger Krankheitsverlauf mit wenigen Episoden vor; die psychotische Episode geht mit akuten Positivsymptomen einher, anschließend gibt es minimale Residuen. Ein weiteres Drittel der Patienten erfährt im Krankheitsverlauf deutliche Defizite, die vor allem durch Negativsymptome nach der ersten psychotischen Episode gekennzeichnet sind. Das letzte Drittel der Patienten zeigt fortschreitende Residuen im Krankheitsverlauf (Huber et al. 1979, Pearlson 2000).

1.4 Therapie

Für die Schizophrenie gibt es leider bis heute keine Möglichkeit einer kurativen Therapie. Nach der akut psychotischen Krankheitsphase, in der vor allem die

Pharmakotherapie im Vordergrund steht, wird aufgrund der Reduktion der akut psychotischen Symptome der Patient zunehmend kooperativer. In dieser Phase wird der Patient über psychoedukative Maßnahmen über seine Krankheit, deren Ursachen sowie über die Behandlungsmöglichkeiten aufgeklärt (Bäumli und Pitschel-Walz 2008). In der Psychotherapie werden kommunikative Fähigkeiten des Patienten gestärkt und der Patient durch Vermittlung von Zuversicht ermuntert, die Erkrankung anzunehmen und damit bestmöglich umzugehen. Dabei können sich im Rahmen einer kognitiv-behavioralen Therapie Negativsymptome reduzieren (Klingberg et al. 2011). Die Soziotherapie bezweckt, die bestehende soziale Kompetenz des Patienten zu stärken, um die Entwicklung bzw. Verschlimmerung sozialer Einbußen abzuwenden. Diese Ziele werden unter anderem durch Rehabilitation und Arbeitstherapie angestrebt (Birchwood 1999).

1.4.1 Pharmakotherapie

1951/52 setzten die französischen Psychiater Delay und Deniker das Phenothiazinderivat Chlorpromazin, ein Neuroleptikum, bei der Behandlung von Schizophrenie ein (Davis et al. 1991). Es wirkt schwach antipsychotisch, stark sedierend und hat als wichtigste Nebenwirkung extrapyramidal-motorische Störungen (Karow und Lang-Roth 2009). In den folgenden Jahrzehnten wurden weitere Medikamente zur Behandlung der Schizophrenie zugelassen.

Die Antipsychotika wurden hinsichtlich ihrer chemischen Struktur oder der Intensität ihrer Wirkung eingeteilt (Karow und Lang-Roth 2009).

Heute werden die Neuroleptika als typische Neuroleptika oder atypische Antipsychotika unterschieden. Typische Neuroleptika wirken vor allem über die Blockade der Dopamin-D2-Rezeptoren in mesolimbischen und nigrostriatalen Regionen des Gehirns (Barbato 1998). Die typischen Neuroleptika behandeln vor allem die Positivsymptomatik, wirken jedoch unbefriedigend auf die kognitiven Störungen sowie die Negativsymptome (Karow und Lang-Roth 2009). Die antipsychotische Wirkung setzt innerhalb

von Tagen bis wenigen Wochen ein, die D2-Rezeptorblockade tritt unmittelbar nach Vergabe ein.

Bei typischen Neuroleptika treten teils starke Nebenwirkungen in Form von extrapyramidal-motorischen Störungen, anticholinergen Nebenwirkungen, endokrinen Veränderungen wie Hyperprolaktinämie sowie kardiovaskulären Nebenwirkungen wie orthostatische Hypotonie und Tachykardien auf. Diese können sich gar als malignes neuroleptisches Syndrom manifestieren (Barbato 1998, Dietrich und Goetz 1998).

Typische Neuroleptika sind Benperidol, Haloperidol, Fluphenazin, Flupentixol, Perfenazin, Chlorprothixen, Levomepromazin, Perazin, Chlor-promazin, Thioridazin.

Da die typischen Neuroleptika jedoch eine gute antipsychotische Wirkung aufweisen, stellte Carlsson die Dopaminhypothese zur Ätiopathogenese der Schizophrenie auf. Hierbei ging er von einer Überaktivität des dopaminergen Systems im Gehirn als Ursache der Schizophrenie aus (Carlsson 1988).

Darüberhinaus konzentriert sich die Forschung auf die zusätzliche Beteiligung weiterer Transmittersysteme an der Entstehung der Schizophrenie, zumal eine Verschaltung dopaminerger, glutamerger, anticholinerges sowie GABAerger Systeme besteht (Karow und Lang-Roth 2009). Die Dopaminhypothese steht im Einklang mit der Glutamathypothese, da beide Neurotransmitter sich gegenseitig beeinflussen (Carlsson 2006). Hierbei wird eine Unterfunktion von Glutamat am NMDA-Rezeptor vermutet, die die Entstehung der Positiv- und Negativsymptome zur Folge hat (Doreulee et al. 2009).

Seit den 70er Jahren gibt es die sogenannten atypischen Antipsychotika, welche eine inhomogene Gruppe darstellen (Grunder et al. 2001). Diese weisen seltener extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen und Spätdyskinesien auf (Kinon und Lieberman 1996), gleichzeitig herrschen eine bessere Wirkweise auf die Positiv- und Negativsymptome sowie kognitiven Einschränkungen und ein fehlender Anstieg des Prolaktinspiegels vor. Clozapin ist ein atypisches Neuroleptikum, das diese Eigenschaften vereint.

Jedoch hat Clozapin als schwerwiegendste Nebenwirkung die Agranulozytose, welche bei einem Prozent der behandelten Patienten vorkommt (Lüllman und Mohr 1999). Die aktuell gültigen Leitlinien für die Behandlung der Schizophrenie wurden 2012 veröffentlicht (Hasan et al. 2012). Hiernach stellen die Antipsychotika den wichtigsten Teil der Schizophreniebehandlung dar. Bei der Entscheidung, welches Antipsychotikum verordnet werden soll, sollten die Wünsche, somatische Begleiterkrankungen sowie frühere Erfahrungen des Patienten mit Antipsychotika mit einfließen, wobei sowohl typische als auch atypische Antipsychotika wirksam sind. Hierbei sind zur Behandlung von ersterkrankten Patienten geringere Dosen von Antipsychotika notwendig als bei chronisch erkrankten schizophrenen Patienten, wobei die ersterkrankten sensibler bezüglich medikamentöser Nebenwirkungen sind. Daher sollten bei ersterkrankten Patienten vor allem atypische Antipsychotika verordnet werden. Bei ersterkrankten Patienten wird eine mindestens einjährige antipsychotische Medikation empfohlen, bei Mehrfacherkrankten sind demnach eine mindestens zwei bis fünfjährige antipsychotische Behandlung notwendig, gegebenenfalls eine lebenslange.

1.5 Genetische Faktoren bei der Schizophrenie

1.5.1 Überblick

In den letzten Jahren gab es zahlreiche Fortschritte auf der Suche nach genetischen Ursachen für die Schizophrenie.

Im Rahmen einer Metaanalyse über Zwillingsstudien bei Schizophrenie wurde eine Konkordanzrate von 80% für monozygote Zwillinge (Sullivan et al. 2003) aufgezeigt. Im Rahmen einer finnischen Zwillingsstudie betrug diese für dizygote Zwillinge 9% (Cannon 1998). Weitere Zwillingsstudien zeigten ein ähnliches Ergebnis, welches in der Genetik schizophrener Störungen von W. Maier 1999 zusammengefasst wurde (Maier et al. 1999). Darin wurde aufgeführt, dass es zwar für die Entstehung der Schizophrenie eine genetische Relevanz gibt, jedoch auch andere Ursachen für den Ausbruch der Erkrankung eine Rolle spielen müssen, zumal für monozygote Zwillinge keine

100%ige Konkordanz besteht. Hier scheinen umweltbedingte Einflüsse, die vor allem in der intrauterinen und der unmittelbaren postnatalen Phase auftreten können, z.B. Kontakt mit einem infektiösen Agens oder einem Umwelttoxin bzw. -teratogen oder Geburts- und Schwangerschaftskomplikationen, in Zusammenspiel mit den genetischen Faktoren einen ursächlichen Anteil für eine erhöhte Anfälligkeit für die Schizophrenie darzustellen. Daher scheint die Schizophrenie eine komplexe Erkrankung zu sein, die sowohl aus genetischen als auch umweltbedingten ätiologischen Einflüssen resultiert (Sullivan et al. 2003, Schmitt et al 2014). Bei der Schizophrenie vermutet man inzwischen einen polygenetischen Hintergrund, hierbei trägt jedes einzelne Gen nur zu einem geringen Teil zum Ausbruch der Erkrankung bei (Maier et al. 1999).

Durch Adoptionsstudien wurde gezeigt, dass das Risiko an einer Schizophrenie zu erkranken um das 10fache ansteigt, wenn Verwandte 1. Grades an Schizophrenie erkranken, und auf fast 50%, wenn beide Elternteile betroffen sind (McGuffin et al. 1995). Eine partiell genetische Determination konnte ebenfalls in Adoptionsstudien (z.B. Kety et al. 1994) aufgezeigt werden.

Bei SNPs (Einzel-Nukleotid-Polymorphismen) handelt es sich um Varianten, bei denen nur ein Basenpaar vertauscht ist bzw. Variationen von einzelnen Basenpaaren in einem DNA-Strang. Diese stellen ca. 90% aller genetischen Varianten im menschlichen Genom dar (Nachman 2001, Sachidanandam et al. 2001).

Neben Einzelnukleotid-Polymorphismen werden auch Copy-Number-Variations (CNV-Gen, Kopieanzahlvarianten) mit der Schizophrenie in Zusammenhang gebracht. Zahlreiche dieser seltenen Copy-Number-Variants (Kopiezahlenvariationen) erhöhen ebenfalls das Risiko für das Ausbrechen der Schizophrenie. Hierbei handelt es sich um strukturelle Abweichungen des Erbguts, die Deviationen in der Anzahl von Kopien eines bestimmten DNA-Abschnittes zur Folge haben. Copy number variations sind DNA-Abschnitte, die mindestens aus 100.000 Bausteinen bestehen und zwischen den

verschiedenen Menschen variieren, vor allem bezüglich der Kopienzahl, in der sie auftreten. Hierdurch entstehen chromosomale Neuankordnungen großer DNA-Segmente, die verlagert, umgedreht, dupliziert oder gelöscht (Deletion) werden können. Diese kommen sehr selten (in weniger als 1 von 1000 Personen) vor, weisen aber große Effekte auf das Krankheitsrisiko auf (Schmitt et al. 2014). Diese Veränderungen führen dazu, dass sich größere Chromosomenabschnitte verdoppeln bzw. vervielfachen oder deletiert werden (Redon et al. 2006, Conrad et al. 2010, Mills et al. 2011). Die Häufigkeit dieser Variationen ist zwar sehr selten, ihre Penetranz ist jedoch sehr hoch, so dass ihre Präsenz ausreicht, um den Phänotyp einer bestimmten Erkrankung auszulösen (Mössner et al. 2009).

In den letzten Jahren konnten durch Assoziationsanalysen in chromosomalen Regionen, in denen zuvor mittels Kopplungsanalysen Kopplungssignale entdeckt worden waren, Kandidatenregionen in verschiedenen chromosomalen Abschnitten entdeckt werden (Schosser und Aschauer 2004).

Im Rahmen von Assoziationsstudien wurden u.a. Gene, die für die Rezeptoren der Neurotransmittersysteme Dopamin und Glutamat kodieren und unter anderem mit der Erkrankung Schizophrenie in Verbindung gebracht wurden, untersucht (Fujii et al. 2003, Abdolmaleky et al. 2004, Harrison und Weinberger 2005, Lewandowski 2007). Jedoch konnten diese Ergebnisse oft nur ungenügend repliziert werden.

Im Rahmen von sogenannten genomweiten Assoziationsstudien (GWAS) wurden neue genetische Varianten entdeckt, die das Risiko für das Ausbrechen der Schizophrenie erhöhen. Einige dieser Varianten konnten bislang repliziert werden und scheinen das Risiko für die Entstehung von Schizophrenie zu beeinflussen.

1.5.2 Genomweite Assoziationsstudien (GWAS)

In den letzten 6 Jahren konnten durch eine wachsende Anzahl genomweiter Assoziationsstudien (GWAS) in großen Stichproben beachtliche Fortschritte bei der Erforschung häufiger Erkrankungen erreicht werden. Sie trugen dazu

bei, multifaktoriell bedingte Krankheiten zum Teil aufzuklären. Solche Studien umfassen eine große Fallzahl von Personen, die an einer bestimmten Erkrankung leiden, sowie gesunde Kontrollpersonen. Dabei wird untersucht, ob bei diesen Patienten ein bestimmtes Allel einer genetischen Variante häufiger vertreten ist als bei gesunden Kontrollpersonen. Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Probandengruppen für das jeweilige Allel deuten auf einen genetischen Risikofaktor hin. Die Analyse und Typisierung von genetischen Varianten erfolgt durch Hochdurchsatztechnologien. Dabei werden über eine Million sich im Genom in einem konstanten Abstand befindende genetische Varianten untersucht (Hirschhorn und Daly 2005, Frazer et al. 2007, Manolio 2010, Jeck et al. 2012, Visscher et al. 2012, Begum et al. 2012).

Im Rahmen der GWAS wurden hunderttausende von SNPs analysiert und unter diesen zahlreiche aufgezeigt, die als Risikogene mit jeweils kleinem Effekt bedeutsam sind (Schwab und Wildenauer 2013). Tritt dabei eine Variante nicht per Zufall mit einer Erkrankung auf, bezeichnet man diese als genetische Assoziation. Dieser genetische Marker oder dessen Veränderung sind dann wahrscheinlich an der Entstehung der Erkrankung beteiligt (Dupont 2009).

In der ersten genomweiten Assoziationsstudie zur Schizophrenie wurden zunächst die aussichtsreichsten genetischen Variationen bei 479 schizophrenen Patienten sowie 2.937 gesunden Probanden, in einem zweiten Schritt bei 6829 an Schizophrenie erkrankten Patienten sowie 9897 gesunden Kontrollpersonen repliziert. Hierbei wurden 3 Loci gefunden, die sehr stark mit der Schizophrenie assoziiert zu sein scheinen, z.B. das Gen für den Zinkfinger ZNF804A (O'Donovan et al. 2008). Hier konnte eine signifikante Assoziation des SNPs rs1344706 ($P = 9,25 \times 10^{-5}$) im ZNF804A-Gen auf dem Chromosom 2 aufgezeigt werden. Aufgrund dieser Assoziationsbefunde wurden in einer irischen Studie mit kleiner Fallzahl 12 Polymorphismen im Zinkfinger-Gen untersucht und die Assoziation von rs1344706 mit der Schizophrenie bestätigt ($P = 0,0113$). ZNF804A ist in der Region 2q31.1 lokalisiert. Bisher gab es keine Untersuchungen an dem zugehörigen Protein. Man nimmt jedoch an,

dass es Bindungsdomänen für Zinkionen und DNA besitzt und dadurch regulierend bei der Genexpression fungiert (O'Donovan et al. 2008).

In einer weiteren GWAS wurden bei 2.663 an Schizophrenie erkrankten Patienten sowie 13.498 gesunden Menschen die aussichtsreichsten 1.500 Marker repliziert und die erfolgversprechendsten Marker an 5.013 Schizophrenie-Erkrankten und 15.559 gesunden Probanden weiter verfolgt. Es wurden wiederum 3 neue Loci, nämlich Neurogranin, TCF4 und die HLA-Region, gefunden (Stefansson et al. 2009).

Durch eine Metaanalyse von 20 genomweiten Kopplungsstudien mit über 1.200 Stammbäumen zur Schizophrenie konnte eine Übereinstimmung der Ergebnisse mithilfe bisheriger Kopplungsstudien gezeigt und untermauert werden, dass mehrere Genloci zur Entstehung von Schizophrenie beitragen (Lewis et al. 2002).

Das internationale Schizophrenie Konsortium führte eine GWAS mit etwa 1 Million SNPs bei über 3.000 europäischen Probanden mit Schizophrenie sowie über 3.500 Kontrollpersonen durch (Purcell et al. 2009). Dabei wurde eine Region mit 450 SNPs um den Haupthistokompatibilitätskomplex (MHC) gefunden, die eine Assoziation mit der Schizophrenie aufzeigte (Chromosom 6). Hierunter war der Polymorphismus rs13194053 der MHC-Genregion auf dem p-Arm des Chromosomes 6.

Das Internationale Schizophrenie Konsortium veröffentlichte weiterhin eine Studie mit über 21.000 an Schizophrenie erkrankten Patienten (Ripke et al. 2011), die durch eine zweite Studie mit fast 21.000 an Schizophrenie erkrankten Probanden sowie über 8.000 Kontrollprobanden ergänzt wurde (Ripke et al. 2011). Hier zeigten sich unter anderem genomweite Signifikanzen für die MHC-Region, einer Region auf dem Chromosom 18q, welches das TCF4-Gen beinhaltet, für die Gruppe der MIR137-Gene, für CACNA1C und für das ANK3-Gen (Ripke et al. 2011, Schwab und Wildenauer 2013).

In einer neueren GWAS-Studie des Internationalen Schizophrenie-Konsortiums an zunächst über 5.000 schizophrenen Patienten und über 6.200 Kontrollen, gefolgt von einer Metaanalyse und anschließend einer GWAS mit über 7.400 schizophrenen Patienten und über 19.700 Kontrollen, erreichten unter anderem erneut die MHC-region, die Gruppe der MIR137-Gene und das TCF4-Gen genomweite Signifikanz. In dieser Studie schätzten die Autoren, dass ungefähr 8.300 unabhängige SNPs zu einem Gesamtschizophrenierisiko von 32% beitragen (Ripke et al. 2013). Hierbei wurden zwei der von uns untersuchten Risiko-SNPs repliziert: CACNA1C rs1006737 und MIR137 rs1198588. Weiterhin wurde das Gen CACNB2 repliziert; CACNB2 und CACNA1C kodieren beide für Untereinheiten der spannungsabhängigen Kalziumkanäle (Ripke et al. 2013). Neben den oben bereits erwähnten alten Risikogenen TCF4 und MHC wurde unter anderem auch das Risikogen ZNF804A repliziert (Ripke et al. 2013).

In einer GWAS mit fast 37.000 schizophrenen Patienten und über 113.000 Kontrollen wurden 108 SNPs identifiziert, die genomweite Signifikanz erreichten. 75% sind für Protein codierende Gene, unter anderem das DRD2-Gen (Dopamin D2 Rezeptor-Gen, Ziel antipsychotischer Medikamente) sowie die Gene GRM3, GRIN2A, SRR, GRIA1, die in glutamaterge Neurotransmission und synaptische Plastizität involviert sind (Ripke et al. 2014).

Die folgende Tabelle 1.1 gibt einen Überblick über die oben beschriebenen GWAS-Studien:

Tabelle 1.1: Wichtige genomweite Assoziationsstudien der letzten Jahre mit schizophrenen Patienten und Kontrollpersonen

GWAS-Studie	Signifikante Regionen mit u.a. den von mir ausgewählten Risiko-SNPs	Größe der Stichprobe
O'Donovan et al. 2008	ZNF804A (SNP rs1344706) in der Region 2q31.1	479 schizophrene Probanden, über 2.900 gesunde Kontrollen
Stefansson et al. 2009	TCF4 (Region 18q21), MHC (p-Arm des Chromosomes 6)	Über 2.600 schizophrene Probanden, über 13.400 gesunde Kontrollen
Ripke et al. 2011	TCF4-Gen (Chromosom 18) und CACNA1C (Chomosom 12), MIR137 (SNP rs1625579, Chromosom 1)	Über 42.000 schizophrene Probanden, über 8.000 gesunde Kontrollen
Ripke et al. 2013	TCF4-Gen (Chromosom 18), CACNA1C rs1006737 (Chomosom 12) und ZNF804A rs1344706 (Region 2q31.1), MIR137 (SNP rs1198588, Chromosom 1)	Über 12.000 schizophrene Probanden, über 25.000 gesunde Kontrollen
Ripke et al. 2014	TCF4-Gen (Chromosom 18), CACNA1C rs1006737 (Chomosom 12) und ZNF804A rs1344706 (Region 2q31.1)	Über 36.000 schizophrene Probanden, über 113.000 gesunde Kontrollen

1.5.3 Bewertung der GWAS

Die positiven Errungenschaften im Rahmen der GWAS sind eindeutig die Untermauerung der polygenetischen Natur psychiatrischer Störungen wie der Schizophrenie. Hierbei sind auch mehrere Kollektive kombiniert worden, um die Stichproben zu vergrößern und Risikovarianten zu replizieren.

Jedoch muss man erwähnen, dass die im Rahmen der GWAS entdeckten Varianten nur einen kleinen Bruchteil der genetischen Variabilität ausmachen. Dieses Phänomen wird als „Fall der fehlenden Erblichkeit“ bezeichnet (Maher 2008).

Genomassoziierte Studien haben eine relativ hohe Sensibilität, jedoch eine relativ geringe Spezifität, wodurch die Wahrscheinlichkeit erhöht wird, Gene zu

finden, die nur einen geringen Einfluss auf die Erkrankung haben. Es steigt jedoch auch das Risiko, falsch positive Gene gegenüber den Kopplungsstudien zu finden. Daher ist eine Replikation möglicher Befunde im Rahmen von GWAS-Studien sehr wichtig. Ein weiterer Nachteil von genomweiten Assoziationsstudien ist, dass die in den bisherigen Studien zur Verfügung stehenden Fallzahlen zu klein waren, und weitaus höhere, aus mehreren Tausend bestehende Individuenzahlen notwendig sind, um die statistische Signifikanz zu erhöhen (Tandon et al. 2008). Bis dato sind viele Assoziations- sowie Kopplungsstudien, mehr als 30 GWAS und einige Metaanalysen zu genetischen Ursachen der Schizophrenie durchgeführt worden (Tandon et al. 2008); deren Ergebnisse waren sehr inkonsistent, und viele Befunde ließen sich in weiteren GWAS-Untersuchungen nicht mehr replizieren.

1.5.4 Bekannte replizierte Risikogene/ untersuchte Polymorphismen

Im Folgenden werden ausgewählte Risikogene und deren SNPs näher vorgestellt, die im Fokus dieser Arbeit standen und die ich nach ausführlicher Literaturrecherche hierfür auswählte. Auswahlkriterium war die Replikation in mehreren GWAS-Studien zur Schizophrenie in der bislang veröffentlichten Literatur. Diese Gene wurden zudem in den oben aufgeführten GWAS sowie Assoziationsstudien als hochsignifikante und aussichtsreiche Risikogene für die Schizophrenie identifiziert. Parallel gibt es für diese Gene zahlreiche Studien, die deren Einfluss auf die kognitive Leistungsfähigkeit bei schizophrenen Patienten nachweisen; diese werden in diesem Abschnitt gemeinsam mit den ausgewählten Risikogenen näher erläutert. Daher habe ich mich auf dieser Grundlage für die genannten Risikogene bzw. deren SNPs entschieden, um zum einen die bisherigen Ergebnisse der aufgeführten Studien überprüfen sowie zum anderen eventuell neue Erkenntnisse über die Einflüsse dieser Risikogene und deren SNPs auf die Kognition und Psychopathologie bei schizophrenen Patienten gewinnen.

Im Folgenden werden die ausgewählten Risikogene und deren SNPs, die im Fokus dieser Arbeit standen, näher vorgestellt.

1.5.4.1 TCF4 rs12966547

Das TCF4-Gen ist auf den Chromosomen 18q21 lokalisiert und kodiert den Transkriptionsfaktor 4, kurz TCF4 (Henthorn et al. 1990, Breschel et al. 1997), einen Helix-Loop-Helix Transkriptionsfaktor. Der Allan Brain Atlas (<http://www.brain-map.org>) zeigt TCF4-Expressionen in verschiedenen Teilen des Gehirns, am höchsten im Hippocampus und Cerebellum (Wirgenes et al. 2012). Mutationen in diesem Gen verursachen das Pitt-Hopkins-Syndrom, eine Erkrankung mit geistiger Retardierung, abnormalen Gesichtszügen, Mikrozephalie sowie Beeinträchtigungen der motorischen Entwicklung; außerdem treten gehäuft ein unzureichendes Sprachvermögen sowie ein verzögertes Wachstum auf (Sepp et al. 2012). Erstmals wurden auf Grundlage von Ergebnissen verschiedener Studien sieben SNPs vorgestellt, die mit der Schizophrenie in Verbindung stehen, unter anderem das SNP rs9960767 in einem Intron von TCF4 (Stefansson et al. 2009). Schließlich wurden zwei neue SNPs vorgestellt, unter anderem das SNP rs12966547, wodurch bekräftigt wurde, dass das TCF4-Gen mit der Schizophrenie assoziiert ist (Ripke et al. 2011, Wirgenes et al. 2012, Ripke et al. 2013). TCF4 spielt eine wichtige Rolle in der neuronalen Entwicklung, da es im embryonalen Nervensystem und sklerotomalen Teilen des Ursegments bzw. Urvirbels expressioniert wird (De Pontual et al. 2009). Eine Studie mit Mäusen konnte zeigen, dass kognitive Beeinträchtigungen und Defizite der Prä-Puls-Inhibition der akustischen Schreckreizreaktion mit einer Überexpression des TCF4-Gens im Proenzephalon von Mäusen verbunden sind (Brzózka et al. 2010). Da eine Mutation im TCF4-Gen wie oben beschrieben zum Pitt-Hopkins-Syndrom führt, wurde vermutet, dass Variationen im TCF4-Gen die Kognition und verschiedene neuropsychiatrische Phänotypen bei der Schizophrenie beeinträchtigen (Wirgenes et al. 2012). In deren Studie wurde unter anderem geprüft, ob SNPs von TCF4 mit kognitiven Dysfunktionen einhergehen. Es fand sich, dass unter anderem der SNP rs12966547 mit Beeinträchtigungen der exekutiven Funktionen und einer verminderten verbalen Flüssigkeit bei Patienten mit einer Schizophrenie einhergeht. Außerdem war dieser SNP hier in einer zusätzlichen strukturellen MRT-Untersuchung mit einem vergrößerten Volumen der Gehirnventrikel verbunden (Wirgenes et al. 2012). Damit übereinstimmend wurden vergrößerte Ventrikelvolumina auch beim Pitt-

Hopkins-Syndrom gefunden (Amiel et al. 2007). Dies führte zur Vermutung, dass TCF4-Risiko-SNPs wie rs12966547 zum Teil zu den Subphänotypen der Schizophrenie mit Beeinträchtigungen der verbalen Flüssigkeit und vergrößertem Ventrikelvolumen beitragen (Wirgenes et al. 2012). In der vorliegenden Arbeit liegt der Fokus auf dem Polymorphismus rs12966547 von TCF4, der in früheren GWAS-Studien (Ripke et al. 2011, Ripke et al. 2013) repliziert werden konnte.

1.5.4.2 ZNF804A rs1344706

Das ZNF804A ist auf dem Chromosom 2q32.1 lokalisiert und kodiert für das Zink-Finger-Protein. Es besteht aus fünf Exons und drei Introns. Zink-Finger-Proteine werden vor allem während der Entwicklung des Kortex, des Hippocampus und im Kleinhirn des Erwachsenen expremiert (Johnson et al. 2009). Das Risikoallel A des SNPs ZNF804A rs1344706 gilt als eine der wichtigsten Risikovarianten für die Entstehung der Schizophrenie und konnte in mehreren GWAS-Studien repliziert werden (O'Donovan et al. 2008, Ng et al. 2009, Riley et al. 2010, Zhang et al. 2012, Schwab SG et al. 2013, Ripke et al. 2013). Funktionell hat dieses SNP Auswirkungen auf die ZNF804A-Allel-Expression in der fetalen Gehirnentwicklung (Hill and Bray 2012, Mohnke et al. 2014); weiterhin wird eine Rolle dieses Polymorphismus in der Expressionsregulation von anderen Genen, die mit der Schizophrenie assoziiert sind (Girgenti et al. 2012) sowie von Genen, die an der Zelladhäsion beteiligt sind (Hill et al. 2012), vermutet. In Post-mortem-Studien im Gehirngewebe von schizophrenen Patienten gab es eine erhöhte Expression vom Zinkfinger-Protein 804A; dabei war auch das Risiko-A-Allel von rs1344706 mit der erhöhten Genexpression verbunden (Riley et al. 2010, Balog et al. 2011). In bildgebenden Studien zeigte das Risikoallel des SNPs rs1344706 Auswirkungen auf verminderte Konnektivität zwischen dem bilateralen dorsolateralen präfrontalen Kortex und dem Hippocampus während der Durchführung einer Arbeitsgedächtnis-Aufgabe (Esslinger et al. 2011, Rasetti et al. 2011, Paulus et al. 2013). Sowohl gesunde als auch an Schizophrenie erkrankte Träger des Risiko-A-Allels zeigten in einer Untersuchung ein größeres Volumen der weißen Substanz im Vergleich mit den homozygoten Trägern des Nicht-Risikoallels C (Wassink et al. 2012),

außerdem zeigten hier Träger des Risiko-A-Allels mehr Positivsymptome im Vergleich zu den homozygoten Nicht-Risikoallelträgern C (Wassink et al. 2012). Bezüglich kognitiver Funktionen zeigten Patienten mit Schizophrenie, die Träger der Risikovariante rs1344706 vom ZNF804A-Gen waren, bessere kognitive Funktionen im Sinne von besserem Arbeitsgedächtnis und episodischem Gedächtnis (Walters et al. 2010). Die Datenlage hierzu ist jedoch heterogen, da andere Untersuchungen zeigten, dass gesunde Probanden, die das ZNF804A-Risikoallel in homozygoter Form besaßen, ein größeres Gesamtvolumen an weißer Substanz als Träger des Nicht-Risikoallels (Lencz et al. 2010), besaßen. Die Risikoallel-Träger wiesen jedoch gleichzeitig eine reduzierte graue Substanz im angulären und parahippocampalen Gyrus, posterioren cingulären und medialen orbitofrontalen Kortex auf. Gesunde Träger des ZNF804A-Risikoallels zeigten im Rahmen einer neuropsychologischen Testbatterie, in der die Aufmerksamkeit (unter anderem Orientierung und exekutive Funktion) geprüft wurde, defizitäre Ergebnisse in der exekutiven Funktion; die andere Teildomäne Orientierung war jedoch nicht mit dieser Risikovariante verbunden (Balog et al. 2011). Außerdem konnte eine Studie eine Assoziation des Risikoallels ZNF804A rs1344706 mit schlechteren Leistungen bei Aufgaben des verbalen und visuellen Gedächtnisses, Aufmerksamkeit/Konzentration und verzögertem Abruf im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden nachweisen (Hashimoto et al. 2010).

Auch neuere Untersuchungen wie eine aktuelle Metaanalyse konnten eine signifikante Verbindung von dem Polymorphismus ZNF804A rs1344706 und Schizophrenie bestätigen (Sun et al. 2015). In einer aktuellen Metaanalyse, die über 15.000 schizophrene Patienten und 22.000 Kontrollen aus Asien, dem Kaukasus, der Türkei sowie eine Stichprobe aus einer US-amerikanischen Studie (von Wassink et al. 2012, hier wurde auf die Herkunft der Studienteilnehmer nicht näher eingegangen) einschloss, konnte eine Verbindung zwischen dem Polymorphismus rs1344706 von ZNF804A und Schizophrenie in der asiatischen und kaukasischen Stichprobe, nicht jedoch in der türkischen und der US-amerikanischen Studie nachgewiesen werden. Deshalb vermuteten die Autoren, dass die unterschiedlichen Ergebnisse in der

asiatischen und in der Kaukasus-Stichprobe einerseits und der türkischen und der US-amerikanischen Stichprobe andererseits durch die genetische Heterogenität der verschiedenen ethnischen Populationen erklärt werden können (Zhu et al. 2014). Diese Ergebnisse waren inkonsistent mit einer ein Jahr zuvor publizierten Metaanalyse (Li et al. 2013), bei der in einer chinesischen Stichprobe von fast 10.000 an Schizophrenie Erkrankten und über 12.000 Kontrollprobanden keine Korrelation zwischen dem Polymorphismus rs1344706 von ZNF804A und Schizophrenie nachgewiesen werden konnte. Die Autoren der Metaanalyse von 2014 (Zhu et al. 2014) erklärten dies mit der größeren Fallzahl ihrer asiatischen Stichprobe von über 11.000 an Schizophrenie Erkrankten sowie über 14.600 Kontrollprobanden, wobei diese Stichprobe neben chinesischen auch indonesische, singaporeanische und japanische Patienten bzw. Kontrollprobanden enthielt.

1.5.4.3 CACNA1C rs1006737

Das CACNA1C-Gen ist auf dem Chromosom 12p13 lokalisiert und ist in zahlreichen GWAS-Studien sowie anderen Studien mit psychiatrischen Erkrankungen wie der Schizophrenie oder der bipolar affektiven Störung in Verbindung gebracht worden. CACNA1C codiert für die Alpha-1C-Untereinheit des L-Typ-spannungsabhängigen Kalzium-Kanals (unter anderem Moskvina et al. 2009, Green et al. 2010, Nyegaard et al. 2010, Ripke et al. 2011, Lee et al. 2013). Im Gehirn spielt dieser Kanal eine Rolle bei der Signaltransduktion durch NMDA-Rezeptoren und intrazellulären Kalziumspiegeln, indem es am cAMP-Prozess beteiligt ist (Krug et al. 2014). Das Gen ist an Lernprozessen, Dendritenentwicklung, Gedächtnisfunktionen und Hirnplastizität beteiligt (Bhat et al. 2012, Krug et al. 2014), dabei insbesondere an der neuronalen Plastizität im Hippokampus. Weiterhin scheinen spannungsabhängige Kalziumkanäle eine Rolle beim Arbeitsgedächtnis zu spielen (Heck et al. 2014). Kalziumkanäle sind an der Umwandlung von elektrischer Aktivität in biochemische Informationen beteiligt, Kalzium dringt durch diese spannungsabhängigen Kalziumkanäle in die Zelle hinein und reguliert multiple Enzyme, Komponenten des Zytoskeletts und Ionenpumpen (Catterall 2000, Zhang et al. 2012), so dass Variationen in diesem Kalziumkanal die Signalübermittlung verändern können. Bei Mäusen führt die selektive

Inaktivierung des CACNA1C-Gens im Hippocampus und Neokortex zu einer Störung der Langzeitpotenzierung und Gedächtnisbildung (Moosmang et al. 2005). In zwei großen GWAS-Studien konnte ein Zusammenhang mit dem Polymorphismus rs1006737 im Intron des CACNA1C-Gens festgestellt werden (Ferreira et al. 2008, Sklar et al. 2008). Derselbe Polymorphismus wurde ebenfalls in zwei anderen Studien mit der Schizophrenie in Verbindung gebracht (Green et al. 2010, Nyegaard et al. 2010). Bei der Schizophrenie sind eine präfrontale Dysfunktion sowie kognitive Einschränkungen mit beeinträchtigtem Arbeitsgedächtnis vorhanden (Hill et al. 2008, Zhang et al. 2012). Neuere Studien vermuten eine Assoziation von CACNA1C rs1006737 mit diesen kognitiven Einschränkungen. Des Weiteren konnten in zwei funktionellen MRT-Studien bei gesunden Probanden, die ein Risikoallel für CACNA1C rs1006737 besaßen, eine erhöhte präfrontale Aktivität bei Aufgaben des Arbeitsgedächtnisses gezeigt werden (Bigos et al. 2010, Krug et al. 2010). Eine Untersuchung zu Verbindungen zwischen dem SNP rs1006737 und dem Arbeitsgedächtnis bei gesunden Menschen, schizophrenen sowie bipolaren Patienten zeigte sowohl bei schizophrenen als auch bei bipolaren Patienten höhere Abbruchraten als bei gesunden Kontrollprobanden (Zhang et al. 2012). Das Risikoallel des SNPs CACNA1C rs1006737 war mit defizitären Testergebnissen des Arbeitsgedächtnisses assoziiert, so dass die Autoren eine wichtige Rolle von CACNA1C rs1006737 im Arbeitsgedächtnis vermuteten (Zhang et al. 2012). Bereits frühere Studien hatten gezeigt, dass dieses Risikoallel mit einer erhöhten präfrontalen Aktivität bei Aufgaben des Arbeitsgedächtnisses verbunden ist, was als Kompensationsversuch des Gehirns interpretiert wird (Bigos et al. 2010 und Krug et al. 2010). Entgegengesetzt zu Bigos et al. 2010 zeigte eine andere Untersuchung eine verminderte Aktivität (Hypoaktivität) des dorsolateralen präfrontalen Kortex der rechten Hemisphäre bei den homozygoten Risikoallelträgern des SNPs rs1006737 (Paulus et al. 2014). Weitere Untersuchungen konnten zeigen, dass homozygote Träger des Risikoallels des SNPs rs1006737 mit einer reduzierten neuronalen Aktivität im frontalen Gyrus verbunden ist (Thimm et al. 2011), sowie dass schizophrene Patienten mit dem Risikoallel des SNPs CACNA1C rs1006737 Defizite im Bereich des logischen Gedächtnisses in der neurokognitiven Testbatterie aufweisen (Hori

et al. 2012). Hierbei zeigten die A-Allel-Träger ein schlechteres Ergebnis als die homozygoten G-Allel-Träger (Hori et al. 2012). Eine post-mortem-Studie konnte eine erhöhte Expression von CACNA1C-mRNA im dorsalen präfrontalen Cortex für dieses Schizophrenie-Risikoallel zeigen, so dass eine mögliche funktionelle Bedeutung von CACNA1C rs1006737 in dieser Region vermutet wurde (Bigos et al. 2010, Zhang et al. 2012).

Auch neuere Untersuchungen wie eine aktuelle Metaanalyse mit über 9.400 ostasiatischen an Schizophrenie Erkrankten und über 10.600 ostasiatischen Kontrollprobanden konnten eine signifikante Verbindung des Polymorphismus rs1006737 von CACNA1C und Schizophrenie bestätigen (Jiang et al. 2015). In einer spanischen Stichprobe mit über 3.000 an Schizophrenie erkrankten Menschen und über 2.800 Kontrollprobanden ließ sich ebenfalls eine signifikante Assoziation von CACNA1C rs1006737 und Schizophrenie nachweisen (Ivorra et al. 2014). Gleiches gilt für eine chinesische Stichprobe mit fast 5.900 schizophrenen Patienten und über 6.300 Kontrollprobanden (Zheng et al. 2014), wobei diese Stichprobe in eine Metaanalyse mit insgesamt über 8.200 schizophrenen Patienten und über 24.600 gesunden Kontrollprobanden einfluss, in der ebenfalls eine signifikante Assoziation von CACNA1C rs1006737 und Schizophrenie aufgezeigt werden konnte (Zheng et al. 2014). Auch in einer Studie mit über 1.400 schizophrenen Patienten sowie über 1.500 gesunden Kontrollprobanden ließ sich eine signifikante Korrelation mit dem Polymorphismus rs1006737 von CACNA1C nachweisen (Guan et al. 2014), außerdem in einer Untersuchung mit über 1.200 schizophrenen Patienten sowie über 1.200 gesunden Kontrollprobanden (He et al. 2014).

1.5.4.4 Weitere untersuchte Gene/ Polymorphismen

MIR137 rs1625579

MIR137 ist eine Gruppe von Genen, die für MicroRNAs (miRNA), also kleine nicht kodierende RNA-Moleküle kodiert, die die Genexpression modulieren (Mothersill et al. 2014). Es ist im Gehirn hoch exprimiert, vor allem im medialen Temporallappen, und spielt eine wichtige Rolle bei der Entwicklung von Neuronen und Dendriten (Smrt et al. 2010, Mothersill et al. 2014). Hierbei ist es vor allem an der Ausformung von Dendriten beteiligt, so dass angenommen wird, dass dieses Gen die funktionelle Konnektivität beeinflusst, die möglicherweise im Gehirn eine Rolle bei der Entstehung der Schizophrenie spielt (Friston 1998, Stephan et al. 2009, Mothersill et al. 2014). Eine veränderte dendritische Morphologie wurde als eine Mitursache für die veränderte funktionelle Konnektivität im Gehirn angesehen (Meyer-Lindenberg et al. 2005), da sie die synaptische Plastizität zwischen Gruppen von Neuronen beeinflusst (Stephan et al. 2009). Außerdem spielt MIR137 als Regulator der Stammzellreifung und -migration in subventrikulären Zonen in der Nähe der Seitenventrikel und in subgranulären Zonen des Hippocampus des Erwachsenen eine Rolle (Szulwach et al. 2010, Sun et al. 2011). Es konnte auch gezeigt werden, dass MIR137 Gene wie TCF4 oder CACNA1C, die in den GWAS eine genomweite Signifikanz aufzeigten, reguliert (Kwon et al. 2013). Ein SNP von MIR137, das rs1625579, zeigte in einer Metanalyse von GWAS eine starke genomweite Signifikanz für die Schizophrenie (Ripke et al. 2011). Durch die Diffusions-Tensorimaging (DTI) Bildgebung konnte gezeigt werden, dass schizophrene Patienten mit der homozygoten Form des Risikoallels des SNPs rs1625579 eine reduzierte fraktionelle Anisotropie im Vergleich zu Nicht-Risikoträgern besitzen, was auf eine verminderte strukturelle Konnektivität hinweist (Lett et al. 2013). Außerdem zeigte diese Studie, dass das Risikoallel des SNPs rs1625579 bei schizophrenen Patienten mit kleineren Hippocampi und größeren Seitenventrikeln einhergeht. Zudem besaßen Patienten mit einer Schizophrenie, die Träger des TT-Risiko-Genotyps von rs1625579 waren, ein eingeschränktes Arbeitsgedächtnis, episodisches Gedächtnis und Aufmerksamkeit (Cummings et al. 2013, Van Erp et al. 2014) hatten jedoch weniger Positivsymptome (Cummings et al. 2013). Im Gegensatz dazu zeigte eine Stichprobe von Patienten mit versus

solchen ohne Negativsymptome, dass der SNP rs1625579 alleine nicht mit der Schwere der kognitiven Dysfunktionen assoziiert ist, sehr wohl jedoch das G-Allel mit kognitiven Dysfunktionen, wenn Negativsymptome in einer Regressionsanalyse mit einfließen (Green et al. 2013). Dabei präsentierten G-Allel-Träger mehr Negativsymptome sowie ein schlechteres Funktionsniveau (gemessen mit der Global Assessment of Functioning (GAF, Beschreibung siehe unten im Kapitel 2.4.2, Green et al. 2013). Weiteren Untersuchungen zufolge wiesen Patienten mit Schizophrenie, die Träger für das Risikoallel des SNPs rs1625579 waren, bei Aufgaben des Arbeitsgedächtnisses eine stärkere Aktivierung des dorsolateralen präfrontalen Kortex, defizitäre Ergebnisse in den Aufgaben des Arbeitsgedächtnisses und verlängerte Antwortlatenzen im Vergleich zu gesunden Probanden (Van Erp et al. 2014) auf. Die Patienten mit dem TT-Genotyp zeigten dabei eine stärkere Aktivierung als die mit GT-Genotyp (Van Erp et al. 2014).

MIR137 rs1198588

Zum Polymorphismus rs1198588, der in diese Dissertation eingeschlossen und dessen Korrelation mit neurokognitiven Defiziten untersucht wurde, liegen bislang nur zwei Studien vor, in dem dieser SNP im Rahmen einer GWAS-Untersuchung bei schizophrenen Patienten eine genomweite Signifikanz aufwies (Bergen et al. 2012, Ripke et al. 2013). Diese Dissertation ist daher die erste Arbeit, welche den Polymorphismus rs1198588 näher bezüglich der Assoziation mit neurokognitiven Defiziten untersucht.

WWC1 rs17070145

WWC1 liegt auf dem Chromosom 5q34 und kodiert für das Protein KIBRA, welches eine Rolle in der synaptischen Plastizität spielt (Papassotiropoulos et al. 2006, Milnik et al. 2012). KIBRA wird in verschiedenen Gehirnregionen exprimiert, z.B. im Hippocampus, wo dieses Protein in postsynaptischen Dendriten angereichert wird (Johannsen et al. 2008). KIBRA interagiert mit der Proteinkinase C Zeta, der hirnspezifischen atypischen Isoform der Proteinkinase C Zeta, welche mit der Gedächtnisleistung und der Aufrechterhaltung der Langzeitpotenzierung assoziiert ist (Büther et al. 2004, Schneider et al. 2010). Außerdem interagiert KIBRA mit Dendrin und

Synaptopodin (Kremerskothen et al. 2003, Duning et al. 2008), die eine Rolle in der synaptischen Plastizität, Signaltransduktion und Organisation des Zytoskeletts spielen (Herb et al. 1997, Milnik et al. 2012). Es konnte eine signifikante Assoziation zwischen den T-Trägern des Polymorphismus rs17070145 von KIBRA und gesteigerten Leistungen in Aufgaben des episodischen Gedächtnisses gezeigt werden (Papassotiropoulos et al. 2006). Hierbei fand sich jedoch keine Assoziation zwischen den T-Trägern dieses Polymorphismus und den kognitiven Funktionen Aufmerksamkeit, Konzentration und Arbeitsgedächtnis. Parallel gab es bei Nichtträgern des T-Allels eine gesteigerte Aktivierung des Hippocampus, die damit erklärt wurde, dass Nicht-Träger des T-Allels eine gesteigerte hippokampale Aktivität bei den Aufgaben des episodischen Gedächtnisses benötigen, um dieselben Ergebnisse wie die T-Allel-Träger zu erzielen. Eine Korrelation des Polymorphismus rs17070145 mit gesteigerten Leistungen in Aufgaben des episodischen Gedächtnisses bestätigten auch weitere Untersuchungen (Bates et al. 2009, Vassos et al. 2010, Preuschhof et al. 2010). Entgegen Vermutungen, dass KIBRA speziell mit dem mittelfristigen Gedächtnis als auch mit dem Sofortgedächtnis assoziiert ist (Papassotiropoulos et al. 2006, Bates et al. 2009) konnte eine weitere Studie keine Assoziation zwischen diesem Polymorphismus und dem episodischen Gedächtnis bestätigen (Need et al. 2008). Eine Metaanalyse zeigte ein signifikant vermindertes episodisches Gedächtnis und Arbeitsgedächtnis bei Trägern der SNP rs17070145 von KIBRA (Milnik et al. 2012). T-Allel-Träger des Polymorphismus rs17070145 von KIBRA bzw. WWC1 zeigten in einer Untersuchung erhöhte Leistungen in Aufgaben des episodischen Gedächtnisses (Kauppi et al. 2011). In dieser Studie fand sich im Gegensatz zu jener von Papassotiropoulos et al. 2006 eine erhöhte hippokampale Aktivierung bei Aufgaben des episodischen Gedächtnisses bei T-Allel-Trägern im Vergleich zu C-Allel-Trägern. Übereinstimmend damit zeigten gesunde T-Allel-Träger dieses SNPs im Vergleich zu C/C-Trägern ein signifikant besseres Ergebnis in Aufgaben des verbalen Gedächtnisses, der Aufmerksamkeit/Konzentration und des verspäteten Abrufens des Gedächtnisses (Yasuda et al. 2010). Der Polymorphismus rs17070145 wird auch mit der Alzheimererkrankung vom Spättyp in Verbindung gebracht

(Corneveaux et al. 2010). Eine Studie, die unter anderem den Zusammenhang zwischen dem Polymorphismus rs17070145 und dem episodischen Gedächtnis zwischen T-Allel-Trägern und Nicht-Trägern bei schizophrenen Patienten und bipolaren Patienten untersuchte, zeigte jedoch nur einen Trend für eine Korrelation zwischen KIBRA und verzögertem visuellen Gedächtnis, nicht aber mit dem verzögerten oder sofortigen logischen Gedächtnis oder dem sofortigen visuellen Gedächtnis; die T-Allel-Träger konnten hierbei leicht bessere Ergebnisse als Nicht-Allel-Träger vorweisen (Vassos et al. 2010).

In einer aktuellen Studie, in der das episodische Gedächtnis von 25 schizophrenen Patienten mit Early-Onset-Schizophrenie (Frühmanifestation der Schizophrenie vor dem 18. Lebensjahr) und ihren 25 gesunden Geschwistern als Kontrollgruppe untersucht wurden, zeigten allgemein homozygote Träger des T-Allels (Analyse TT vs. TC/CC) bessere Leistungen im episodischen Gedächtnis bezüglich des kurzfristigen (immediate) und des verzögerten Abrufs (Vyas et al. 2014). Bei der erweiterten Analyse wiesen die schizophrenen Patienten mit dem TT-Genotyp jedoch keine besseren Leistungen im episodischen Gedächtnis bezüglich des kurzfristigen (immediaten) und des verzögerten Abrufs im Vergleich zu den gesunden Kontrollprobanden auf, unabhängig davon, ob diese homozygote Träger des T-Allels waren oder nicht (Vyas et al. 2014). Weiterhin zeigten gesunde Kontrollprobanden in der Gruppe TT bessere Leistungen im episodischen Gedächtnis bezüglich des kurzfristigen (immediate), jedoch nicht des verzögerten Abrufs (Vyas et al. 2014).

SCN1A rs10930201

Das SCN1A-Gen kodiert für die Alpha-Untereinheit des Natriumkanals. Die Alpha-Untereinheit ist die zentrale Komponente des Natriumkanals und formt die Pore der Ionenleitung (Goldin et al. 1986, Catterall 1988); Natrium-Kanäle spielen eine zentrale Rolle in der Erzeugung und Leitung von Aktionspotentialen (Meier et al. 2012). SCN1A ist auf dem Chromosomen 2q24 lokalisiert und wird im zentralen und peripheren Nervensystem sowohl in Neuronen als auch Gliazellen exprimiert (Whitaker et al. 2000). Mutationen in diesem Gen wurden mit neuropsychiatrischen Erkrankungen wie Autismus

(Weiss et al. 2003) oder Epilepsie in Verbindung gebracht (Escayg und Goldin 2010, Meier et al. 2012). Patienten mit juveniler myoklonischer Epilepsie zeigten Reduktionen in der Dichte der grauen Substanz in insulären Regionen (Lin et al. 2009). Weiterhin ließen sich Verminderungen der Dichte der grauen Substanz im inferioren und medialen Gyrus frontalis bei Kindern mit Autismus dokumentieren (McAlonan et al. 2005). SCN1a ist bei beiden Erkrankungen als Risiko-Gen bekannt (Weiss et al. 2003 (Siehe oben), Dichgans et al. 2005). In einer Studie wurde das C-Allel (hier das Risikoallel), aber nicht das A-Allel vom SCN1A-Polymorphismus rs10930201, mit schlechteren Leistungen im Kurzzeitgedächtnis bei gesunden jüngeren und älteren Menschen in Verbindung gebracht (Papassotiropoulos et al. 2011). Zusätzlich wurde dabei eine funktionelle MRT von gesunden Probanden im Alter von 18 bis 25 Jahren durchgeführt, bei der abhängig von den Allelen Veränderungen der frontalen Aktivität während Aufgaben des Arbeitsgedächtnisses auftraten. In einer Studie, welche die Effekte vom Polymorphismus rs10930201 und Alter auf die Gehirnaktivität in frontalen Regionen und dem posterioren Gyrus Cinguli während einer N-Back-Aufgabe untersuchte, zeigten Träger dieses Polymorphismus im Vergleich zu Nicht-Trägern in Abhängigkeit zum zunehmenden Alter eine signifikant höhere Aktivität im bilateralen posterioren Gyrus Cinguli und im rechten inferioren Frontalkortex (Meier et al. 2012). Die erhöhte Aktivität im rechten inferioren Frontalkortex war mit eingeschränkten Ergebnissen in den kognitiven Untersuchungen verbunden. Einige Studien deklarierten Aktivierungen im posterioren Gyrus Cinguli als altersabhängig und assoziierten die erhöhte Aktivität im posterioren Gyrus Cinguli mit verminderten kognitiven Leistungen (Lustig et al. 2003). Patienten mit Alzheimer-Erkrankung vom Frühtyp wiesen im Vergleich zu Trägern des Risikoallels des Polymorphismus rs10930201 eine erhöhte Aktivität im posterioren Gyrus Cinguli auf (Lustig et al. 2003, Meier et al. 2012). Dabei ging man davon aus, dass die gesteigerte Aktivität im bilateralen posterioren Gyrus Cinguli eine kompensatorische Rekrutierung von neuronalen Ressourcen des alternden Gehirns widerspiegelt, wodurch normale Prozesse im Arbeitsgedächtnis ermöglicht werden (Meier et al. 2012). Des Weiteren zeigten gesunde C-Allel-Träger von rs10930201 eine Verminderung der

Dichte der grauen Substanz in frontalen und insulären Regionen (Meier et al. 2012).

MHC rs13194053

Der Haupthistokompatibilitätskomplex (MHC, englisch: major histocompatibility complex) umfasst eine Gruppe von Genen, die auf dem p-Arm des Chromosomes 6 liegen. Diese Region enthält ein Histon-Gen-Cluster und zahlreiche mit dem Immunsystem verbundene Gene, die möglicherweise in zahlreiche ätiologische Mechanismen involviert sind, wie Chromatinmodifikation, transkriptionale Regulation und Veränderungen des Autoimmunsystems (Shi et al. 2009). Gemäß Studien mit Mäusen und Ratten sind MHC Klasse 1 (MHC1) wichtig für die neuronale Ausdifferenzierung (Corriveau et al. 1998, Bilousova et al. 2012, Chacon und Boulanger 2013, McAllister 2014), außerdem reguliert MHC1 die Funktion von Synapsen im zentralen Nervensystem (Goddard et al. 2007). Weiterhin spielt es eine Rolle in der Regulierung des NMDA-Rezeptors (Fourgeaud et al. 2010). In zwei Studien zeigte der Polymorphismus rs13194053 der MHC-Genregion auf dem p-Arm des Chromosomes 6 eine genomweite Signifikanz (Shi et al. 2009, Purcell et al. 2009). Nach meinem Wissen gibt es bis dato keine Studie, die sich näher mit diesem Polymorphismus und dessen möglichen Auswirkungen auf die Kognition bei der Schizophrenie befasst hat.

Im Rahmen meiner Dissertation möchte ich den Einfluss der oben genannten SNPs auf die verschiedenen kognitiven Domänen wie z.B. exekutive Funktionen bei ersterkrankten (Homburg-Gruppe bzw. HOM-Gruppe) sowie chronisch erkrankten schizophrenen Patienten (RESIS-Gruppe) näher untersuchen. Hierzu erfolgte eine Genotypisierung in den beiden Kohorten bezüglich der Frage, ob diese Träger der genannten Risikoallele waren. Die genauen Hintergründe und Schritte hierzu sind in den Abschnitten Fragestellung und Methodik dargestellt.

Aufgrund der Studienlage, die in Material und Methoden genauer beschrieben ist, werden in der vorliegenden Dissertation nur die Untersuchungen zu den

Polymorphismen TCF4 rs12966547, ZNF804A rs1344706 und CACNA1C rs1006737 ausführlicher beschrieben.

Die folgende Tabelle 1.2 liefert eine Übersicht über diese drei näher untersuchten Risikopolymorphismen und deren Replikation in GWAS-Studien als Auswahlkriterium.

Tabelle 1.2: Übersicht über die untersuchten Gene, deren SNPs sowie Replikation in der Literatur:

Gen	SNP	Risikoallel	Replikation	Studie	Phänotyp	Allelischer P-Wert	Odds Ratio / Beta
TCF4	rs12966547	G	Signifikante Assoziation mit Schizophrenie in GWAS-Studien: Ripke et al. 2014 sowie Ripke et al. 2013. Weitere Studien mit Assoziation: Wirgenes et al. 2012	Wirgenes et al., 2012	Wortflüssigkeit Patienten und Kontrollen	0.0014	-1.75
					Wortflüssigkeit Nur Kontrollen	0.031	-2.56
					Ventrikelvolumen	0.028	1535
				Ripke et al. 2013	Patienten/Kontrollen	7.013×10^{-6}	1.079
				Ripke et al. 2014	Patienten/Kontrollen	4.479×10^{-11}	1.073
ZNF804A	rs1344706	A	Signifikante Assoziation mit Schizophrenie in GWAS-Studien: Ripke et al. 2014, Ripke et al. 2013, Schwab SG et al. 2013, Ripke et al. 2013, Zhang et al. 2012, Riley et al. 2010,	O'Donovan et al., 2008	Patienten/Kontrollen	1.95×10^{-7}	1.12
				Riley et al. 2010	Patienten/Kontrollen	0.023	1.20
				Zhang et al. 2012	Patienten/Kontrollen	$<1.0 \times 10^{-5}$	1.12
				Schwab SG et al. 2013	Patienten/Kontrollen	0.019	1.155
				Ripke et al., 2013	Patienten/Kontrollen	6.584×10^{-6}	1.081
				Ripke et al. 2014	Patienten/Kontrollen	1.271×10^{-10}	1.072

			sowie O'Donovan et al. 2008				
CACNA1C	rs1006737	A	Signifikante Assoziation mit schizophrenie in GWAS- Studien: Ripke et al. 2014, Ripke et al. 2013 sowie Ripke et al. 2011. Weitere Studien mit Assoziation: Green et al. 2010 sowie Nyegaard et al. 2010	Green et al., 2010	Patienten/Kontrollen	0.034	1.15
				Nyegaard et al. 2010	Patienten/Kontrollen	0.016	1.160
				Ripke et al., 2011	Patienten/Kontrollen	1.175×10^{-6}	1.112
				Ripke et al., 2013	Patienten/Kontrollen	8.79×10^{-11}	1.122
				Ripke et al. 2014	Patienten/Kontrollen	1.094×10^{-16}	1.099
				Bates et al. 2009	Erinnerungsleistung	--	--
				Vassos et al. 2010	Episodisches Gedächtnis	0.019	0.205
				Preuschhof et al. 2010	Episodisches Gedächtnis	<0.05	?
				Kauppi et. al. 2011	Episodisches Gedächtnis	0.002	-0.502
				Milnik et al. 2012	Episodisches Gedächtnis	0.001	d=0.14
Vyas et al. 2014	Episodisches Gedächtnis	<0.05	?				

1.6 Neuropsychologische Befunde bei der Schizophrenie

1.6.1 Kognitive Störungen bei der Schizophrenie

Kognitive Störungen bezeichnen ein Defizit bei der Aufnahme von Informationen, deren Verarbeitung und ihrer Geschwindigkeit. An Schizophrenie erkrankte Patienten zeigen außer Defiziten des Kurzzeit- und Langzeitgedächtnisses und der selektiven Aufmerksamkeit auch Defizite im Arbeitsgedächtnis (Siever und Davis 2004). Diese beinhalten zudem Störungen der Handlungsplanung und -ausführung. Bei schizophrenen Patienten ist zumeist das Kurzzeitgedächtnis stärker gestört als das Langzeitgedächtnis. Die kognitiven Defizite zeigen in Langzeitstudien keinen Leistungsabfall über die Erkrankungsdauer hinweg (Sobizack et al. 1999, Hoff et al. 2005), so dass bislang keine Progression der Defizite im Krankheitsverlauf im Sinne eines neurodegenerativen Prozesses festgestellt werden kann.

Ein geringes intellektuelles Ausgangsniveau bei Beginn der Erkrankung trägt zudem zu einem chronischen Verlauf und einer defizitären sozialen Integrierung sowie zu einem Abstieg in eine niedrigere soziale Schicht bei (Munro et al. 2002).

Das mit dem verbalen Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT) überprüfte Arbeitsgedächtnis ist von Bedeutung bei zahlreichen kognitiven Prozessen wie mathematischen Berechnungen oder sprachlichen Leistungen. Der Unterschied zwischen dem Arbeitsgedächtnis und den anderen Gedächtnisformen ist u.a. seine Begrenztheit, seine Kapazität und der Umstand, dass das gespeicherte Material nur kurze Zeit abrufbar ist (Goldman-Rakic 1994). Das Arbeitsgedächtnis speichert kurzfristig wahrgenommene Inhalte, hält sie aufrecht und verändert sie teilweise, damit sie zu einem anderen Zeitpunkt bestimmten kognitiven und reizrelevanten Verarbeitungen zur Verfügung stehen können (Miyake und Shah 1999). Der präfrontale Kortex ist unter anderem für die kognitive Kontrolle verbaler und räumlicher Arbeitsgedächtnisdomänen zuständig (Goldman-Rakic 1994). Baddley ging 1981 davon aus, dass das Arbeitsgedächtnis als visuell-

räumlicher und verbaler Speicher fungiert, der Inhalte bis zu 30 Sekunden speichern kann. Außerdem besitzt es eine exekutive Komponente zur Integration und Verarbeitung von Informationen. Patienten mit Schizophrenie zeigen im Vergleich zu gesunden Personen Defizite im verbalen Arbeitsgedächtnis und in visuell-räumlichen Aufgaben (Pukrop et al. 2003). Derzeit gilt, dass das menschliche Arbeitsgedächtnis sich aus zwei verschiedenen neurofunktionellen Systemen zusammensetzt: Ein Arbeitsgedächtnissystem für visuelle, auditorische und weitere Sinnesmodalitäten, das durch mehrere Domänen spezifischer präfrontotemporaler und präfrontoparietaler Netzwerke repräsentiert ist, und ein zweites sprachbasiertes System, welches sich auf linkshemispäre Sprachareale stützt (Goldman-Rakic 1996, Gruber und Goschke 2004, Gruber et al. 2005). Defizite im Arbeitszeitgedächtnis stehen bei der Schizophrenie möglicherweise mit Negativsymptomen in Verbindung (Park et al. 2002). Baddeley und Hitch stellten 2000 ein Komponenten-Modell des Arbeitsgedächtnisses vor, dabei beinhaltet das Arbeitsgedächtnis eine Komponente für die exekutive Kontrolle, eine Komponente für sprachliche Speicher, eine für episodische Speicher und einen visuell-räumlichen Speicher. Das Arbeitsgedächtnis wird mit dem verbalen Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT) überprüft.

Exekutive Funktionen sind eine Gruppe kognitiver Fertigkeiten, die das Vermögen bezeichnen, Handlungen vorzubereiten, zu planen, ihre Durchführung zu überwachen sowie abwechselndes Arbeiten zwischen zwei oder mehreren Aufgaben zu ermöglichen. Diese sind essentiell für langfristiges zielgerichtetes Verhalten und mit dem präfrontalen Kortex assoziiert, der auch für die kognitive Kontrolle verbaler und räumlicher Arbeitsgedächtnisdomänen zuständig ist (Goldman-Rakic 1994). Schizophrene Patienten weisen Defizite auf im Rahmen von Testungen, die die exekutiven Funktionen (frontale Funktionen) prüfen (Wolf et al. 2006). Hierbei zeigen sich bei Patienten mit Schizophrenie vor allem Beeinträchtigungen in der Abstraktionsfähigkeit, Konzeptbildung, kognitiven Flexibilität, der Kontrolle von Aufmerksamkeit, Planen, Vorgehensweisen sowie beim Problemlösen (Zalla et al. 2004). Die exekutiven Funktionen

werden unter anderem durch den Wisconsin Card Sorting Test (WCST) (s. Kap. 2.2.1) geprüft (Heaton et al. 2013). Die hierbei nachgewiesenen Beeinträchtigungen lassen sich auch durch intensives Üben nicht persistierend verbessern (Goldberg et al. 1987). In einer Metaanalyse von Studien an schizophrenen Patienten zeigten diese - unter Berücksichtigung u.a. des WCST Defizite im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen (Johnson-Selfridge und Zalewski 2001). Damit übereinstimmend zeigten bildgebende Untersuchungen bei schizophrenen Patienten eine verminderte frontale Aktivierung während der Durchführung von exekutiven Aufgaben (Volz et al. 1991, Riehemann et al. 2001).

Unter Aufmerksamkeit versteht man die Ausrichtung der Informationsverarbeitung in einer bestimmten Weise. Diese wird mit dem Trail-Making-Test geprüft, wobei auch die Prozessierungskapazität und das Vigilanzniveau überprüft werden. Die Aufmerksamkeitsfunktion ist bei Patienten mit einer Schizophrenie im Vergleich zu gesunden Personen gestört (Heinrichs und Zakzanis 1998). Patienten, die Aufmerksamkeitsdefizite aufweisen, zeigen Beeinträchtigungen in der Orientierung auf neue Reize und in der selektiven Filterung relevanter gegenüber irrelevanten Informationen. In einer Studie zeigten Patienten mit einer Schizophrenie im Vergleich zu gesunden Probanden Defizite bei Aufgaben, die die Aufmerksamkeit, u.a. im Trail-Making-Test, überprüften (Mohamed et al. 1999). In der Kognitionspsychologie wird zwischen einer globalen Aufnahmefähigkeit (keine gravierenden Störungen bei Schizophrenie) und Aufmerksamkeit als Prozess zur Selektion von Inhalten der Wahrnehmung (Unterschied zwischen Gesunden und schizophrenen Patienten) unterschieden. Bei schizophrenen Patienten sind vor allem die zielgerichtete Steuerung der Wahrnehmung und die Verarbeitung von Informationsdichte beeinträchtigt (Heinrichs und Zakzanis 1998).

Im semantischen Gedächtnis findet die Speicherung und Konsolidierung von Gedächtnisinhalten statt. Diese sind ehemalige episodische Gedächtnisinhalte, die über die Zeit ihren emotionalen, räumlichen und zeitlichen Bezug verloren haben und somit einen Teil des semantischen

Wissens geworden sind. Auch bei schizophrenen Patienten sind viele Aufgaben, die eine Beteiligung des semantischen Gedächtnisses erfordern (verbale Flüssigkeit, Synonyme etc.), gestört (Rossell und David 2006). In einer Metaanalyse über Gedächtnisdefizite wurde festgestellt, dass bei Gedächtnisdefiziten am stärksten der freie Abruf von Gedächtnisinhalten gestört ist (Aleman et al. 1999). Gemäß dieser Analyse scheint das Kurzzeitgedächtnis im Vergleich zum Langzeitgedächtnis bei schizophrenen Patienten weniger beeinträchtigt zu sein, jedoch signifikant stärker als bei gesunden Probanden.

Zusammenfassend beeinflussen die kognitiven Defizite bei schizophrenen Patienten die psychosoziale Belastungsfähigkeit ungünstig (Green 1996, 2004). Hierbei bilden die Defizite im episodischen Gedächtnis sowie die Störungen des Arbeitsgedächtnisses den wichtigsten Bestandteil der kognitiven Dysfunktion. Das episodische Gedächtnis kann u.a. durch den Verbalen Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT) gut gemessen werden (Helmstaedter et al. 2009). Die im VLMT erhobenen Defizite des episodischen Gedächtnisses sind mit der Reduktion des linken Hippokampusvolumens assoziiert (Cirillo und Seidman 2003). Dennoch sind im Rahmen eines generalisierten Defizits verschiedene Bereiche wie Aufmerksamkeit, Intelligenz, Gedächtnis, Sprache, Wahrnehmung, motorische Funktion, räumliche Fertigkeiten und exekutive Funktionen beeinträchtigt (Heinrichs und Zakzanis 1998, Mohamed et al. 1999). Hierbei sind die drei Bereiche Aufmerksamkeit, deklaratives Gedächtnis und exekutive Funktionen besonders betroffen (Lautenbacher und Möser 2004). In einer Metaanalyse wurde festgestellt, dass die meisten Schizophrenie-Patienten vor allem im Bereich des verbalen Gedächtnisses Defizite aufweisen (Heinrichs und Zakzanis 1998). Weitere Studien hierzu zeigten ebenfalls Defizite von schizophrenen Patienten bei Testungen exekutiver Funktionen und des verbalen Gedächtnisses (McKenna et al. 1990, Saykin et al. 1991, Gilvarry et al. 2001). Auch das verbale Gedächtnis wird u.a. über den VLMT-Test abgeprüft und ist mit Funktionen des Hippokampus assoziiert (Sturm et al. 1999, Heckers et al. 2000).

Wie oben geschildert sollte im Rahmen meiner Dissertation der Einfluss der oben genannten SNPs auf die verschiedenen kognitiven Domänen, z.B. exekutive Funktionen bei ersterkrankten (Homburg-Gruppe bzw. HOM-Gruppe) sowie chronisch erkrankten schizophrenen Patienten (RESIS-Gruppe), näher untersucht werden. Bei beiden Probandengruppen erfolgte neben der Genotypisierung eine ausführliche neuropsychologische Testung ((Wisconsin-Card-Sorting-Test (WCST), Trail Making Test A und B (TMT A und B), Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT), Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT)), eine Erfassung der Psychopathologie (durch die Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)), eine Beurteilung des Schweregrades der Erkrankung (Clinical Global Impression Scale (CGI)) sowie eine Beurteilung des globalen Funktionsniveaus (Global Assessment of Functioning (GAF)). Die genannten Tests bzw. Skalen werden im Methodikteil (Kapitel 2.4.1 und 2.4.2) ausführlich beschrieben. Da ich mich in der Ausarbeitung meiner Dissertation auf den Einfluss der oben genannten SNPs konzentriert habe, also auf die kognitiven Funktionen der hippokampalen und präfrontalen (beide, wie oben beschrieben, durch den VLMT und den WCST geprüft) Hirnbereiche sowie auf die Psychopathologie (wird durch die Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) geprüft, Einzelheiten sind im Methodikteil aufgeführt) fokussieren wollte, wurden die übrigen neuropsychologischen Tests und Skalen (TMT A und B sowie RWT) sowie die Skalen zur Beurteilung des Schweregrades der Erkrankung (CGI) bzw. zur Beurteilung des globalen Funktionsniveaus (GAF) aus der schriftlichen Darstellung der Untersuchung ausgeschlossen. Diese Tests bzw. Skalen werden dennoch im Methodikteil ausführlich beschrieben.

1.7 Fragestellung

Ziel der vorliegenden Dissertation ist es, den Einfluss ausgewählter SNPs bekannter replizierter Risikogene auf die kognitiven Domänen des episodischen (verbalen) und Arbeitsgedächtnisses sowie die Psychopathologie zu untersuchen. Zielgruppen sind ersterkrankte schizophrene Patienten, die nicht unter längerer antipsychotischer Behandlung standen, und chronisch erkrankte schizophrene Patienten.

Prämissen sind:

- zu eruieren, inwieweit bestimmte SNPs bekannter replizierter Risikogene auf die jeweiligen kognitiven Domänen (Arbeitsgedächtnis und verbales Gedächtnis), Einfluss haben und diese pathologisch verändern.
- den Langzeiteinfluss dieser SNPs auf die kognitive Leistungsfähigkeit bei chronisch schizophrenen Patienten zu untersuchen.
- den Einfluss dieser SNPS auf die Positiv- und Negativsymptomatik bei ersterkrankten und chronisch erkrankten schizophrenen Patienten näher zu untersuchen.
- durch die erfolgte Analyse und den Vergleich der Ergebnisse der beiden Gruppen Rückschlüsse auf den Langzeiteinfluss der ausgewählten SNPs auf die kognitive Leistungsfähigkeit bei schizophrenen Patienten zu erzielen und die messbaren Folgen dieser Risiko-SNPs auf die kognitiven Leistungseinbußen und die damit verbundenen klinischen Beschwerden näher einordnen zu können.

2. Methodik

Zur Verwirklichung des Dissertationsziels erfolgte eine Genotypisierung in einer Kohorte schizophrener Patienten mit der Erstmanifestation einer Schizophrenie (n=58), die seit längerer Zeit nicht antipsychotisch behandelt wurden, sowie in einer zweiten Kohorte von Patienten mit einer chronischen Schizophrenie (n=130) in antipsychotischer Behandlung bezüglich der Frage, ob diese Träger der genannten Risikoallele waren. Parallel wurden in diesen beiden Patientenkollektiven ausgewählte neuropsychologische Testungen (WCST und VLMT) durchgeführt und ein psychopathologischer Status erhoben. Der Einfluss der ausgewählten SNPs der bekannten replizierten Risikogene auf die Ergebnisse der neuropsychologischen Testungen und psychopathologischen Skalen der beiden Kohorten wurde ausgewertet verglichen. Wie oben beschrieben wurden die übrigen neuropsychologischen Tests und Skalen (TMT A und B sowie RWT) sowie die Skalen zur Beurteilung des Schweregrades der Erkrankung (CGI) bzw. zur Beurteilung des globalen Funktionsniveaus (GAF) zwar untersucht aber aufgrund der Vielzahl der betrachteten Phänotypen in dieser Dissertationsschrift nicht weiter beschrieben.

Wie auf Seite 28 erwähnt, werden in der vorliegenden Dissertation nur die Untersuchungen zu den Polymorphismen TCF4 rs12966547, ZNF804A rs1344706 und CACNA1C rs1006737 ausführlicher beschrieben. Der Grund dafür sind die zu kleinen Stichprobenumfänge für die jeweiligen homozygoten Nicht-Risikoallel-Träger der untersuchten Risikopolymorphismen der Gene MHC (rs13194053 mit dem Nicht-Risikoallel C), der beiden MIR 137-Gene (rs1625579 mit dem Nicht-Risikoallel G, rs1198588 mit dem Nicht-Risikoallel A) sowie WWC1 (rs17070145 mit dem Nicht-Risikoallel T) in beiden betrachteten Stichproben. Dasselbe traf auch für die jeweiligen homozygoten Nicht-Risikoallel-Träger der untersuchten Risikopolymorphismen des TCF4-Gens (rs12966547 mit dem Nicht-Risikoallel A) sowie des ZNF804A Gens (rs1344706 mit dem Nicht-Risikoallel C) in einer der beiden betrachteten Stichprobe zu, so dass hier nur die Untersuchungen in der anderen Stichprobe für die Darstellung dieser Gene in der Dissertation belassen

wurden. Eine genauere Übersicht hierzu bzw. über die Darstellung der Genotyphäufigkeiten wird im Ergebnisteil (Kapitel 3.3) vorgestellt.

Weiterhin wurde das SCN1A-Gen aus der Darstellung in dieser Dissertation ausgeschlossen, da es bezüglich des Risikoallels des SNPs rs10930201 widersprüchliche Angaben in der Fachliteratur gab.

2.1 Probanden

Das Kollektiv der Patienten der HOM-Gruppe (N=58, 20 weiblich, 38 männlich) mit Erstmanifestation einer paranoiden Schizophrenie war zwischen 18 und 48 Jahre alt und zum ersten Mal zur Behandlung ihrer schizophrenen Erkrankung in stationär psychiatrischer Behandlung. Diese Patienten wurden in den Jahren 2003 bis 2006 in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Universitätsklinikums des Saarlandes, Homburg/Saar (HOM) nach ICD10-Kriterien rekrutiert. Klinische Daten des HOM-Samples wurden bereits in anderen Studien veröffentlicht (z.B. Wobrock et al. 2008, Wobrock et al. 2009, Wobrock et al. 2010, Hasan et al. 2014). Bei allen Patienten wurde bei der Aufnahme ein Urin-Drogenscreening und ein standardisiertes klinisches Interview zum Konsum von Drogen (Europ-ASI) durchgeführt (Scheurich et al. 2000). Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Untersuchung nicht länger als 6 Wochen antipsychotisch behandelt, wobei die meisten zum Studienzeitpunkt stabilen Patienten sowohl mit typischen als auch mit atypischen Antipsychotika behandelt wurden. Die wichtigsten Ausschlusskriterien für die Studie waren mentale Retardierungen mit einem prämorbidem Intelligenzquotienten nach Wortschatz-Test unter 85, organische Erkrankungen des zentralen Nervensystems (z.B. Epilepsie, traumatische Hirnverletzungen, infektiöse, toxische oder zerebrovaskuläre Erkrankungen), Drogenpsychosen sowie mangelnde Kenntnisse der deutschen Sprache. Neben den klinischen Variablen (neuropsychologische Tests: Wisconsin-Card Sorting-Test (WCST) und Verbalem Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT) sowie der psychopathologischen Beurteilungsskala Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)—diese werden unten ausführlich in den Kapitel 2.2.1, 2.2.2 sowie 2.3.1 beschrieben— wurden soziodemographische Variablen (Alter, Geschlecht, Händigkeit und Bildungsdauer) erhoben, wobei nicht bei allen Patienten vollständige demographische Details und neuropsychologische

Daten erhoben wurden bzw. werden konnten. Außerdem wurden die neuropsychologischen Tests und Skalen (TMT A und B sowie RWT) sowie die Skalen zur Beurteilung des Schweregrades der Erkrankung (CGI) bzw. zur Beurteilung des globalen Funktionsniveaus (GAF) durchgeführt und analysiert, aber aus der Darstellung in dieser Dissertation ausgeschlossen (s. Seite 36). Die Ethikkommission der Universität des Saarlandes bewilligte die Untersuchung. Es erfolgte eine schriftliche und mündliche Aufklärung der Probanden über die Inhalte der Studie, diese gaben zur Teilnahme an der Studie ihr schriftliches Einverständnis.

Das Kollektiv der Patienten der multizentrischen RESIS-Studie mit chronischer Schizophrenie (N=130 Patienten, 33 weiblich, 97 männlich) wurde in den Jahren 2007 bis 2011 in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsmedizin Göttingen (N= 56), der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (N=28, Universitätsklinikum Düsseldorf) sowie der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Regensburg (N=46, Universitätsklinikum Regensburg) nach ICD10-Kriterien rekrutiert. Im Rahmen der Dissertation habe ich die RESIS-Patienten in Göttingen (N= 56) klinisch sowie neuropsychologisch untersucht. Die Patienten der RESIS-Gruppe im Alter zwischen 18 und 60 Jahren hatten eine Krankheitsdauer von mindestens 1 Jahr mit vorwiegender Negativsymptomatik, die mittels der psychopathologischen Beurteilungsskala Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS, genaue Beschreibung siehe Kapitel 2.3.1) erhoben wurde. Die antipsychotische Medikation blieb hierbei in den letzten beiden Wochen vor dem Einschluss in die Studie konstant. Als Ausschlusskriterien galten klinisch relevante psychiatrische Komorbiditäten wie Alkohol- oder illegaler Drogenmissbrauch bzw. -abhängigkeit und ein Intelligenzquotient unter 85. Nach ausführlicher Aufklärung erfolgte das Einholen einer schriftlichen Einverständniserklärung. Die lokale Ethikkommission bewilligte die Untersuchung, welche im Einklang mit der Deklaration von Helsinki stand. Neben den klinischen Variablen (neuropsychologische Tests: Wisconsin-Card-Sorting-Test (WCST) und Verbaler Lern- und Merkfähigkeits-Test sowie die psychopathologische Beurteilungsskala Positive and Negative Syndrome

Scale (PANSS)—diese werden in Kapitel 2.2.1, 2.2.2 und 2.3.1 ausführlich beschrieben) wurden soziodemographische Variablen (Alter, Geschlecht, Händigkeit und Bildungsdauer) erhoben, wobei nicht bei allen Patienten vollständige demographische und neuropsychologische Daten erhoben werden konnten. Außerdem wurden die neuropsychologischen Tests und Skalen (TMT A und B sowie RWT) sowie die Skalen zur Beurteilung des Schweregrades der Erkrankung (CGI) bzw. zur Beurteilung des globalen Funktionsniveaus (GAF), die in den Kapiteln 2.2.3, 2.2.4, 2.4.1 sowie 2.4.2 beschrieben sind, durchgeführt und analysiert, aber aus der Darstellung in dieser Dissertation ausgeschlossen (s. Seite 36).

Dabei bildeten die neuropsychologischen und die psychopathologischen Beurteilungsskalen die abhängigen Variablen. Die SNPs der bekannten replizierten Risikogene bildeten die unabhängigen Variablen. Das Geschlecht, das Alter und die Bildungsdauer stellten die Einflussvariablen dar. Da nicht alle Probanden mittels Bildgebung untersucht wurden, ist die Erfassung der Händigkeit nicht vollständig, so dass diese bei 12 Probanden der HOM-Gruppe und 8 Probanden der RESIS-Gruppe (siehe Tabelle 2.1) fehlt. Weiterhin wurde in beiden Kohorten die Dosis der antipsychotischen Medikation der Probanden, ausgedrückt als Chlorpromazindosis bzw. umgerechnet als sogenannte Chlorpromazin (CPZ)-Äquivalente (Rey et al. 1989, Woods 2003), ermittelt.

2.2 Durchgeführte neuropsychologische Testungen

Im Folgenden werden die neuropsychologischen Testverfahren, die in dieser Dissertation im Fokus der Untersuchung standen, vorgestellt. Außerdem werden weitere durchgeführte neuropsychologische Tests und Skalen (TMT A und B sowie RWT) sowie die Skalen zur Beurteilung des Schweregrades der Erkrankung (CGI) bzw. zur Beurteilung des globalen Funktionsniveaus (GAF) in den Kapiteln 2.2.3, 2.2.4, 2.4.1 sowie 2.4.2 vorgestellt, die durchgeführt und analysiert, aber aus der Darstellung in dieser Dissertation ausgeschlossen wurden.

2.2.1 Wisconsin-Card-Sorting-Test (WCST)

Der Wisconsin-Card-Sorting-Test (WCST) ist ein bekannter Kartensortieretest und wurde von Grant und Berg 1948 entwickelt, um die kognitive Flexibilität, und das Abstraktionsvermögen zu überprüfen. In neuropsychologischen Testbatterien wird der WCST benutzt, um die präfrontale kortikale Funktion zu erfassen und die exekutiven Funktionen zu messen (Heaton et al. 2013). Dabei werden die Fähigkeit zur Nutzung von Rückmeldungen, zielgerichtetes Verhalten, strategisches Planen, organisierte Suchprozesse sowie Impulskontrolle beim Antwortverhalten überprüft. Für Menschen zwischen 65 bis 89 Jahren liegen Normen vor. Diesen Test führte erstmals Fey 1951 an schizophrenen Patienten durch. Seit 2000 gibt es eine um die Hälfte gekürzte Kurzversion (WCST-64 von Kongs et al. 2000), daneben existieren vergleichbare Computerversionen wie beispielsweise jene von Feldstein et al. 1999. Die ursprüngliche manuelle Version besteht aus vier Stimuluskarten mit unterschiedlichen geometrischen Symbolen verschiedener Farbe, die dem Probanden vorgelegt werden: Auf einer Karte sind drei gelbe Kreuze, auf einer anderen vier blaue Kreise, auf einer weiteren ein rotes Dreieck und auf der letzten Karte sind zwei grüne Sterne abgebildet. Der Proband bekommt zwei Kartenstapel mit je 64 Antwortkarten und muss diese nach dem Prinzip „Versuch und Irrtum“ einem der ihm möglichen Kriterien 1) geometrischen Symbolen (Stern, Kreis, Kreuz, Dreieck), 2) Farbe (gelb, grün, rot, blau) und 3) Anzahl (1 - 4), den Stimuluskarten zuordnen. Der Proband wird weder über die zu erkennenden Kategorien (Farbe, Anzahl, Form) noch über die Regeln der Sortierung unterrichtet. Der Proband bekommt als einzige Rückmeldung nach

jeder Sortierung, ob er richtig lag. Nach zehn korrekt zugeordneten Karten wechselt das Prinzip.

In der Computerversion des WCST werden die Antwortkarten und Stimuluskarten auf dem Monitor gezeigt. Die Dauer des computergestützten Tests beträgt 15 Minuten.

Die Zielvariablen sind unter anderem die Anzahl der verwendeten Karten bei der Testdurchführung, die Anzahl der insgesamt richtig sortierten Karten und die Anzahl der insgesamt falsch sortierten Karten. Die RESIS-Probanden benutzen hierbei einen WCST-Test mit 48 Karten, während die HOM-Probanden einen WCST-Test mit 128 Karten verwendeten.

2.2.2 Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT)

Der Verbale Lern- und Merkfähigkeitstest überprüft die Gedächtnisleistung (unter anderem verbales Gedächtnis) des Probanden. Der VLMT enthält eine Lern- und Interferenzliste mit je 15 unabhängigen Wörtern, sowie eine Wiedererkennungsliste, die außer den Wörtern der Lern- und Interferenzliste weitere 20 Wörter enthält, die entweder phonetisch oder semantisch den Wörtern der Lern- und Interferenzliste ähneln. In der Lernphase, die aus 5 Lerndurchgängen besteht, werden dem Probanden die 15 Wörter der Lernliste immer in derselben Reihenfolge vorgelesen, wobei der Proband nach jedem Durchgang die Wörter frei reproduzieren soll. Nach der Lernphase werden die Wörter der Interferenzliste einmal vorgetragen und vom Probanden reproduziert. Hiernach erfolgt die freie Reproduktion der Lernliste, ohne dass diese vorher vom Prüfer vorgelesen wurde. Nach 30 Minuten, in der weitere nichtsprachliche Tests durchgeführt werden, muss der Proband erneut die Wörter der Lernliste reproduzieren. Hiernach trägt der Prüfer dem Probanden die Wiedererkennungsliste vor und der Proband muss beantworten, ob die Wörter in der Lernliste vorkamen oder nicht (Helmstaedter et al. 2001).

Mit dem VLMT werden das Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnis und das verbale deklarative episodische Gedächtnis (Teil des Langzeitgedächtnisses) überprüft (Tulving 1972, Squire 1982). Die Testergebnisse zeigten hinsichtlich des Alters eine gewisse Abhängigkeit; Frauen aus dem Normalkollektiv erzielten im Vergleich zu Männern tendenziell bessere Ergebnisse, dabei

konnten keine Abhängigkeit der Testergebnisse vom Intelligenz nachgewiesen werden (Helmstaedter et al. 2001).

Die gemessenen Parameter sind:

- VLMT 1 bis 5 (Summe richtiger Reproduktionen über alle 5 Lerndurchgänge),
- VLMT 5 minus 7 (Verlust nach zeitlicher Verzögerung, d.h. Differenz zwischen der Lernleistung nach dem 5. Durchgang (VLMT 5) und dem VLMT 7 (richtige Reproduktionen nach zeitlicher Verzögerung)),
- VLMT 7,
- VLMT W minus F (Anzahl der aus der Lernliste wiedererkannten Wörter abzüglich der bei der Wiedererkennung verzeichneten Fehler).

2.2.3 Trail Making Test A und B

Der Trail Making Test war Bestandteil der Army Individual Test Battery 1944 (Axelrod et al. 2000). Der TMT A-Test überprüft durch motorische Reaktionen auf visuelle Reize (Zahlen) kognitive Domänen wie visuomotorische Grundgeschwindigkeit, die Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung, die Koordination eines Probanden, die psychomotorische Geschwindigkeit und die kognitive Leistungsgeschwindigkeit (Spreeen und Strauss 1998, Gass und Daniel 2000,). Dabei sind auf einem Blatt Papier 25 umkreiste Zielitems verstreut, die mit einem Bleistift in möglichst kurzer Zeit in der richtigen Reihenfolge verbunden werden sollen. Bei dem TMTA stellen Zahlen die Zielitems dar, beim TMTB kommen abwechselnd Zahlen und Buchstaben vor, die der Proband abwechselnd verbinden soll. Bei Fehlern wird der Proband darauf hingewiesen und gebeten eine Korrektur durchzuführen. Die Lösungszeit beträgt für den TMTA 3, für den TMTB 5 Minuten, wobei die Korrekturzeiten in die Lösungszeit mit einfließen. Der TMTB überprüft zusätzlich die kognitive Flexibilität, so dass durch ihn auch die exekutiven Funktionen (Gauggel 2008) wie beispielsweise die kognitive Umschaltfähigkeit und Flexibilität (Bradford 1992) geprüft werden; dies erfolgt durch den angegebenen Wechsel zwischen Zahlen und Buchstaben. Die Dauer der Testdurchführung beträgt 10 Minuten, wobei die Bearbeitungszeit das Maß der Leistung ist (Reitan und Wolfson 1995). Der Prüfer misst die Lösungszeit

für das komplette Lösen der Aufgabe; wenn der Proband das Zeitlimit von 3 Minuten für den TMTA und 5 Minuten für den TMTB überschreitet, werden als Ergebnis für den Teil A 180s und für den Teil B 300 s festgehalten. Für die Interpretation der Testergebnisse wurden die Normdaten von Tombaugh (2004) vorgelegt.

Der Trail Making Test A und B wurden nur für die Kohorte der Patienten mit chronischer Schizophrenie (RESIS) durchgeführt. Der TMT A und B wurden, wie auf Seite 36 beschrieben, nach erfolgter Durchführung und Analyse aus der Darstellung in dieser Dissertation ausgeschlossen.

2.2.4 Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT)

Der Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT) ist ein Problemlösetest und überprüft das divergente Denken und das verbale Gedächtnis. Der Test teilt sich in einen semantischen und formallexikalischen Teil. Divergente Tests wie dieser beinhalten offene Aufgaben, bei denen das Ziel und der Weg zur Lösung nicht genau definiert sind, im Gegensatz zu Aufgaben, in denen konvergentes Denken überprüft wird (König 1986); zur Bewältigung dieses Tests sind unter anderem Kurzzeitgedächtnis, Arbeitsgedächtnis, Vigilanz und Motivation notwendig.

Der Proband wird gebeten, innerhalb von 2 Minuten so viele Wörter wie möglich mit einem bestimmten Anfangsbuchstaben zu nennen, dabei gibt es bestimmte Regeln, wie z.B. keine Wortstammverlängerungen, keine Eigennamen oder keine Wiederholungen zu benennen. In dem formallexikalischen Wortflüssigkeits-Teil soll der Patient 2 Buchstaben abwechselnd zur Wortfindung nutzen, was der Überprüfung der kognitiven Flexibilität dient (Rosen 1980). In dem semantischen Teil wird der Proband aufgefordert, zu bestimmten Kategorien wie Tiere oder Lebensmittel Wörter zu benennen (Aschenbrenner et al. 2000). Für den Regensburger Wortflüssigkeitstest gibt es Normwerte für 5 Altersgruppen.

Der RWT wurde, wie oben beschrieben, nach erfolgter Durchführung und Analyse aus der Darstellung in dieser Dissertation ausgeschlossen.

2.3 Durchgeführte Psychopathologische Skalen:

2.3.1 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS):

In dieser Dissertation wurden zur Erfassung von Positiv- und Negativsymptomen der schizophrenen Probanden die Positiv- und Negativsyndromskala (PANSS) verwendet. Hierbei handelt es sich um eine Skala, die von Kay et al. 1987 entwickelt wurde. Diese gehört weltweit zu den wichtigsten Skalen zur Erhebung der Psychopathologie bei der Schizophrenie. Das Manual beschreibt die genaue Definition der Symptome bzw. die Merkmale für deren Bewertung. Es hat gute Reliabilitäts- und Validitätskennwerte und eine hohe Interrater- und Retest-Realibilität (Kay et al. 1987).

Die PANSS ist ein 30-40-minütiges, formalisiertes psychiatrisches Interview, über das eine Bewertung von 30 Symptomen mittels einer siebenstufigen Skala erfolgt: Stufe 1 (Symptom nicht vorhanden), Stufe 2 (minimal, fraglich pathologisch), Stufe 3 (gering), Stufe 4 (mäßig), Stufe 5 (mäßig schwer), Stufe 6 (schwer) und Stufe 7 (extrem schwer). Die Symptome sind den drei Skalen Positivskala, Negativskala und der allgemeinen Psychopathologieskala zugeordnet. Die Positivskala enthält 7 Items (P1-P7): Wahnvorstellungen, formale Denkstörungen, Halluzinationen, Erregung, Größenwahn, Misstrauen/Verfolgungswahn und Feindseligkeit. Die Negativskala enthält ebenfalls 7 Items (N1-N7): Affektverarmung, emotionaler Rückzug, mangelnde Beziehungsfähigkeit, soziale Passivität und Apathie, erschwertes abstraktes Denkvermögen, mangelnde Spontaneität und Sprachflüssigkeit sowie stereotypes Denken. Die allgemeine Psychopathologieskala enthält 16 Items (G1-G16): Sorge um die Gesundheit, Angst, Schuldgefühle, Gespanntheit, Maniertheit und Posieren, depressive Verstimmung, verlangsamte Motorik, unkooperatives Verhalten, ungewöhnliche Denkinhalte, Desorientiertheit, Aufmerksamkeitsschwäche, Mangel an Urteilsfähigkeit und Einsicht, Störung der Willensbildung, mangelnde Impulskontrolle, Selbstbezogenheit und aktive soziale Meidung.

In den ersten 10-15 Minuten des Interviews (Phase 1) soll der Patient über seine bisherige psychiatrische Geschichte und seine Symptomatik berichten; außerdem wird eine Sozialanamnese erhoben. In dieser Phase wird versucht eine entspannte Atmosphäre zu produzieren, die dem Patienten erleichtert, über seine Symptome zu sprechen und eine Beziehung zum Interviewer aufzubauen. Die zweite Phase ist semistrukturiert und dauert 15-20 Minuten. Dabei werden die Symptome nach ihrer Schwere bewertet, vor allem die Positivsymptome. Der Schweregrad ist vor allem abhängig von der Häufigkeit der Symptome und der Beeinträchtigung des Tagesablaufs. Die dritte Phase ist strukturiert und dauert 5-10 Minuten. Sie bewertet z.B. die Orientierung und die Stimmung. In der vierten Phase, die 5 Minuten dauert, widmet sich der Prüfer noch einmal den Themen, in denen der Patient eine Ambivalenz zeigte oder zurückhaltend war.

2.4 Skalen zum Schweregrad der Erkrankung und des globalen Funktionsniveaus

2.4.1 Clinical Global Impression Scale (CGI)

Der Clinical Global Impression Scale (CGI, Guy et al. 1970) ist eine in der Psychiatrie häufig eingesetzte Skala, durch welche Therapeuten den Schweregrad der Erkrankung der Patienten beurteilen können. Mittels einer Nominalskala kann der Therapeut zwischen sieben möglichen Antworten wählen: 1 (normal bzw. nicht krank), 2 (Grenzfall psychischer Erkrankung beim Patienten), 3 (Patient mittelschwer krank), 4 (Patient deutlich krank), 5 (Patient ziemlich krank), 6 (Patient schwer krank) und 7 (Patient sehr schwer krank).

Der CGI wurde, wie in Kapitel 1.6.1 beschrieben, wie auf Seite 36 beschrieben, nach erfolgter Durchführung und Analyse aus der Darstellung in dieser Dissertation ausgeschlossen.

2.4.2 Global Assessment of Functioning (GAF)

Die DSM-IV der American Psychological Association besitzt als Achse V den Global Assessment of Functioning (GAF, das globale Funktionsniveau). Er

wird meistens bei Erwachsenen eingesetzt und ist eine Fremdbeurteilungsskala. Er bewertet die soziale, berufliche und psychische Funktionsfähigkeit, wobei der Zeitraum, der im Fokus der Bewertung liegt, variabel sein kann. Weiterhin prüft der Therapeut dabei das Funktionsniveau des Patienten im Zeitraum der letzten 12 Monate über mindestens eine Woche. Der Prüfer vergibt dabei für den Patienten einen Wert zwischen 1 (Funktionsniveau minimal) und 100 (Symptomfreiheit). Nach Lange und Heuft (2002) besitzt der GAF hinreichende Konstrukt- und Kriteriumsvalidität. Es gibt für den GAF keine verbindlichen Cut-Off-Werte, obwohl unterschiedliche Werte zur Diskussion stehen (Lange und Heuft 2002).

Der GAF wurde, wie in Kapitel Kapitel 1.6.1 beschrieben, wie auf Seite 36 beschrieben, nach erfolgter Durchführung und Analyse aus der Darstellung in dieser Dissertation ausgeschlossen.

Die folgende Tabelle 2.1 liefert einen Überblick über die durchgeführten neuropsychologischen und psychopathologischen Untersuchungen mit den Fallzahlen der näher untersuchten SNPs für die HOM- sowie RESIS-Gruppe. Der RWT, die TMT A und B, CGI und GAF wurden, wie oben beschrieben, nach erfolgter Durchführung und Analyse aus der Darstellung in dieser Dissertation ausgeschlossen:

Tabelle 2.1 : Übersicht über die durchgeführten neuropsychologischen und psychopathologischen Testungen für die untersuchten Gene der HOM- und RESIS-Gruppe:

	HOM-Gruppe			RESIS-Gruppe		
	TCF4 rs12966547			TCF4 rs12966547		
VLMT 1 bis 5	GG: n=20	GA: n=17	AA: n=4	GG: n=38	GA: n=45	AA: n=18
VLMT 5 minus 7	GG: n=20	GA: n=17	AA: n=4	GG: n=35	GA: n=45	AA: n=18
VLMT 7	GG: n=20	GA: n=16	AA: n=4	GG: n=35	GA: n=45	AA: n=17
VLMT W minus F	GG: n=20	GA: n=17	AA: n=4	GG: n=26	GA: n=38	AA: n=13
WCST Anzahl Karten	GG: n=20	GA: n=18	AA: n=4	GG: n=29	GA: n=36	AA: n=17
WCST total korr.	GG: n=20	GA: n=17	AA: n=4	GG: n=29	GA: n=39	AA: n=16
WCST total Fehl.	GG: n=20	GA: n=17	AA: n=4	GG: n=30	GA: n=39	AA: n=17
RWT - S-W. / Vornamen	GG: n=20	GA: n=16	AA: n=4	GG: n=37	GA: n=44	AA: n=16
TMT-A / TMT-B	-	-	-	GG: n=44	GA: n=50	AA: n=18
PANSS total	GG: n=21	GA: n=20	AA: n=5	GG: n=42	GA: n=53	AA: n=20
PANSS positiv	GG: n=21	GA: n=22	AA: n=5	GG: n=42	GA: n=53	AA: n=20
PANSS negativ	GG: n=21	GA: n=22	AA: n=5	GG: n=45	GA: n=56	AA: n=21
CGI	GG: n=22	GA: n=20	AA: n=5	GG: n=42	GA: n=49	AA: n=19
GAF	GG: n=21	GA: n=20	AA: n=5	GG: n=41	GA: n=50	AA: n=19
	ZNF804A rs1344706			ZNF804A rs1344706		
VLMT 1 bis 5	AA: n=18	AC: n=16	CC: n=7	AA: n=34	AC: n=48	CC: n=18
VLMT 5 minus 7	AA: n=18	AC: n=16	CC: n=7	AA: n=32	AC: n=47	CC: n=18
VLMT 7	AA: n=18	AC: n=15	CC: n=7	AA: n=32	AC: n=46	CC: n=18
VLMT W minus F	AA: n=18	AC: n=16	CC: n=7	AA: n=27	AC: n=33	CC: n=16
WCST Anzahl Karten	AA: n=18	AC: n=17	CC: n=7	AA: n=28	AC: n=40	CC: n=13
WCST total korr.	AA: n=18	AC: n=16	CC: n=7	AA: n=31	AC: n=38	CC: n=14
WCST total Fehl.	AA: n=18	AC: n=16	CC: n=7	AA: n=29	AC: n=43	CC: n=13
RWT - S-W. / Vornamen	AA: n=18	AC: n=15	CC: n=7	AA: n=35	AC: n=46	CC: n=15
TMT-A / TMT-B	-	-	-	AA: n=39	AC: n=53	CC: n=19
PANSS total	AA: n=20	AC: n=19	CC: n=7	AA: n=39	AC: n=56	CC: n=19
PANSS positiv	AA: n=20	AC: n=21	CC: n=7	AA: n=39	AC: n=56	CC: n=19
PANSS negativ	AA: n=20	AC: n=21	CC: n=7	AA: n=43	AC: n=57	CC: n=21
CGI	AA: n=20	AC: n=20	CC: n=7	AA: n=40	AC: n=53	CC: n=16
GAF	AA: n=20	AC: n=19	CC: n=7	AA: n=39	AC: n=54	CC: n=16
	CACNA1C rs1006737			CACNA1C rs1006737		
VLMT 1 bis 5	AA: n=5	AG: n=15	GG: n=21	AA: n=9	AG: n=46	GG: n=46
VLMT 5 minus 7	AA: n=5	AG: n=15	GG: n=21	AA: n=8	AG: n=45	GG: n=45
VLMT 7	AA: n=5	AG: n=15	GG: n=20	AA: n=8	AG: n=44	GG: n=45
VLMT W minus F	AA: n=5	AG: n=15	GG: n=21	AA: n=7	AG: n=34	GG: n=36
WCST Anzahl Karten	AA: n=6	AG: n=15	GG: n=21	AA: n=7	AG: n=37	GG: n=38
WCST total korr.	AA: n=6	AG: n=15	GG: n=20	AA: n=6	AG: n=35	GG: n=43
WCST total Fehl.	AA: n=6	AG: n=15	GG: n=20	AA: n=7	AG: n=38	GG: n=41
RWT - S-W. / Vornamen	AA: n=5	AG: n=15	GG: n=20	AA: n=9	AG: n=44	GG: n=44
TMT-A / TMT-B	-	-	-	AA: n=9	AG: n=52	GG: n=51
PANSS total	AA: n=6	AG: n=17	GG: n=23	AA: n=10	AG: n=54	GG: n=51
PANSS positiv	AA: n=6	AG: n=18	GG: n=24	AA: n=10	AG: n=54	GG: n=51
PANSS negativ	AA: n=6	AG: n=18	GG: n=24	AA: n=11	AG: n=58	GG: n=53
CGI	AA: n=6	AG: n=17	GG: n=24	AA: n=10	AG: n=52	GG: n=48
GAF	AA: n=6	AG: n=17	GG: n=23	AA: n=11	AG: n=51	GG: n=48

Legende: VLMT = Verbaler Lern- und Merkfähigkeits-Test, WCST = Wisconsin-Card Sorting-Test, korr. = korrekt, Fehl.= Fehler, RWT = Regensburger Wortflüssigkeitstest, S-W. = S-Wörter, TMT-A = Trail Making Test, A-Version, TMT-B = Trail Making Test, B-Version, PANSS = Positiv- und Negativ-Syndromskala, CGI = Clinical Global Impression Skala, GAF = Global Assessment of Functioning Skala. Die blassen Bereiche stellen die Ergebnisse der HOM-Gruppe für TCF4 rs12966547 und ZNF804A rs1344706 dar. Diese Ergebnisse wurden wegen zu geringer Fallzahl in der Nicht-Risikoallel-Gruppe aus der Darstellung in dieser Dissertation ausgeschlossen. Als Übersicht sind sie dennoch hier in blasser Form aufgeführt.

Die folgende Tabelle 2.2 gibt einen Überblick über die durchgeführten neuropsychologischen und psychopathologischen Untersuchungen mit den Fallzahlen der aus der Darstellung in dieser Dissertation ausgeschlossenen SNPs (MIR137 rs1625579 und rs1198588, WWC1 rs17070145, SCN1A rs10930201 und MHC rs13194053) für die HOM- sowie RESIS-Gruppe. Alle diese SNPs wurden, wie in Kapitel 1.5.5.4 beschrieben, aus der Darstellung in dieser Dissertation ausgeschlossen, sind hier dennoch übersichtshalber aufgeführt:

Tabelle 2.2 : Übersicht über die Häufigkeiten der neuropsychologischen und psychopathologischen Tests für die weiteren Gene (HOM- und RESIS-Gruppe):

	HOM-Gruppe			RESIS-Gruppe		
	MIR137 rs1625579			MIR137 rs1625579		
VLMT	TT: n=23	TG: n=16	GG: n=2	TT: n=65	TG: n=26	GG: n=4
WCST	TT: n=23	TG: n=17	GG: n=2	TT: n=52	TG: n=27	GG: n=2
RWT	TT: n=22	TG: n=16	GG: n=2	TT: n=58	TG: n=30	GG: n=3
TMT	-	-	-	TT: n=69	TG: n=32	GG: n=4
PANSS	TT: n=26	TG: n=20	GG: n=2	TT: n=77	TG: n=35	GG: n=4
CGI	TT: n=25	TG: n=20	GG: n=2	TT: n=70	TG: n=30	GG: n=4
GAF	TT: n=24	TG: n=20	GG: n=2	TT: n=71	TG: n=29	GG: n=4
	MIR137 rs1198588			MIR137 rs1198588		
VLMT	TT: n=22	AT: n=16	AA: n=3	TT: n=63	AT: n=31	AA: n=6
WCST	TT: n=22	AT: n=17	AA: n=3	TT: n=49	AT: n=33	AA: n=3
RWT	TT: n=21	AT: n=16	AA: n=3	TT: n=56	AT: n=35	AA: n=5
TMT	-	-	-	TT: n=65	AT: n=40	AA: n=6
PANSS	TT: n=26	AT: n=19	AA: n=3	TT: n=73	AT: n=42	AA: n=6
CGI	TT: n=25	AT: n=19	AA: n=3	TT: n=67	AT: n=36	AA: n=6
GAF	TT: n=24	AT: n=19	AA: n=3	TT: n=68	AT: n=35	AA: n=6
	WWC1 rs17070145			WWC1 rs17070145		
VLMT	CC: n=17	CT: n=20	TT: n=4	CC: n=47	CT: n=46	TT: n=8
WCST	CC: n=17	CT: n=21	TT: n=4	CC: n=40	CT: n=39	TT: n=7
RWT	CC: n=17	CT: n=19	TT: n=4	CC: n=45	CT: n=45	TT: n=7
TMT	-	-	-	CC: n=52	CT: n=51	TT: n=9
PANSS	CC: n=21	CT: n=23	TT: n=4	CC: n=58	CT: n=53	TT: n=11
CGI	CC: n=20	CT: n=23	TT: n=4	CC: n=51	CT: n=49	TT: n=10
GAF	CC: n=20	CT: n=22	TT: n=4	CC: n=51	CT: n=49	TT: n=10
	SCN1A rs10930201			SCN1A rs10930201		
VLMT	AA: n=22	AC: n=12	CC: n=7	AA: n=56	AC: n=35	CC: n=10
WCST	AA: n=23	AC: n=12	CC: n=7	AA: n=44	AC: n=34	CC: n=9
RWT	AA: n=22	AC: n=11	CC: n=7	AA: n=52	AC: n=35	CC: n=10
TMT	-	-	-	AA: n=60	AC: n=40	CC: n=12
PANSS	AA: n=25	AC: n=15	CC: n=8	AA: n=65	AC: n=43	CC: n=14
CGI	AA: n=25	AC: n=14	CC: n=8	AA: n=55	AC: n=42	CC: n=13
GAF	AA: n=25	AC: n=13	CC: n=8	AA: n=56	AC: n=41	CC: n=13
	MHC rs13194053			MHC rs13194053		
VLMT	TT: n=28	TC: n=12	CC: n=1	TT: n=70	TC: n=25	CC: n=4
WCST	TT: n=29	TC: n=12	CC: n=1	TT: n=60	TC: n=22	CC: n=3
RWT	TT: n=27	TC: n=12	CC: n=1	TT: n=69	TC: n=24	CC: n=3
TMT	-	-	-	TT: n=79	TC: n=28	CC: n=4
PANSS	TT: n=33	TC: n=13	CC: n=1	TT: n=84	TC: n=31	CC: n=5
CGI	TT: n=32	TC: n=13	CC: n=1	TT: n=73	TC: n=31	CC: n=4
GAF	TT: n=31	TC: n=13	CC: n=1	TT: n=73	TC: n=31	CC: n=4

Legende: VLMT = Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest, WCST = Wisconsin-Card Sorting-Test, RWT = Regensburger Wortflüssigkeitstest, TMT = Trail Making Test, PANSS = Positiv- und Negativ-Syndromskala, CGI = Clinical Global Impression Skala, GAF = Global Assessment of Functioning Skala.

2.5 Durchgeführte laborchemische Untersuchungen

Ich habe im Rahmen meiner Dissertation nach ausführlicher Literaturrecherche die oben genannten Risikogene für diese Dissertation ausgewählt. Im laborchemischen Teil dieser Arbeit wurde mittels einer Genotypisierung an den beiden Gruppen ermittelt, ob die Patienten für die in den Kapitel 1.5.4.1 bis 1.5.4.3 näher beschriebenen ausgewählten SNPs Träger der genannten Risikoallele waren.

2.5.1 Genotypisierung

Die Genotypisierung wurde von einer Arbeitsgruppe im Department of Genomics des Universitätsklinikums Bonn durchgeführt. Hierzu wurden die Methoden der MassExtend-Reaktion und Maldi-ToF-MS (Matrix Assisted Laser Desorption/Ionisation Time of Flight Mass Spectrometry) verwendet (Tang et al. 1995, Haff und Smirnov 1997). Zur genauen Beschreibung des Verfahrens siehe Dissertation von Dr. rer. nat. von Felix Franz Brockschmidt (Untersuchungen zur androgenetischen Alopezie: Funktionelle Aufarbeitung des humanen Androgenrezeptors & Identifizierung kausaler Gene 2008), der dieselbe Genotypisierungsmethode wie in der vorliegenden Arbeit nutzte.

Zusammenfassend wurde eine Kombination der PCR-Methode (Buetow et al. 2001) und der Massenspektroskopie (Cotter 1992, Ragoussis et al. 2006) zur Genotypisierung verwendet. Bei dieser Analyse werden in einem Reaktionsansatz bis zu 40 SNPs parallel mittels PCR amplifiziert. Die einzelnen PCR-Produkte werden anschließend massenspezifisch modifiziert, was die darauffolgende Detektion der einzelnen SNPs mittels Massenspektroskopie ermöglicht (Brockschmidt 2008).

2.6 Statistische Methoden

Für die untersuchten Gene wurde eine Häufigkeitsverteilung der Genotypen erstellt. Es wurden jeweils Tests auf Hardy-Weinberg-Gleichgewicht (HWE) durchgeführt. Für keines der untersuchten Gene wurden signifikante Abweichungen vom HWE festgestellt. Bei jedem der untersuchten SNPs wurde jeweils die homozygote und heterozygote Gruppe der Risiko-Allelträger zusammengefasst und mit der Gruppe der homozygoten Nicht-Träger verglichen.

Für die kategoriellen Variablen Geschlecht und Händigkeit wurden die Häufigkeiten der einzelnen Ausprägungen dokumentiert. Für die kontinuierlichen Variablen Alter und Bildungsdauer wurden deskriptive Statistiken (Mittelwerte, Standardabweichungen) erstellt.

Mit dem Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest wurde die Normalverteilungsannahme überprüft. Bei signifikanten Abweichungen von der Normalverteilungsannahme wurden bei den nachfolgenden Auswertungen nicht-parametrische Testverfahren angewandt.

Mit einfaktorieller Varianzanalyse (ANOVA = **A**nalysis of **V**ariance) wurde überprüft, ob sich die abhängigen neuropsychologischen und psychopathologischen Variablen zwischen den Studiengruppen (HOM, RESIS) unterscheiden. Aufgrund deutlicher Differenzen zwischen den Studiengruppen wurden die nachfolgenden Auswertungen für alle untersuchten Gene getrennt für die Homburger Stichprobe und das RESIS-Sample durchgeführt.

Mit einfaktorieller ANOVA (bzw. mit nicht-parametrischen Mann-Whitney U-Tests bei signifikanten Abweichungen von der Normalverteilungsannahme) wurde für alle abhängigen Variablen untersucht, ob sich signifikante Geschlechts- bzw. Händigkeitsdifferenzen ergaben. Sofern das zutraf, wurde Geschlecht bzw. Händigkeit bei den späteren genetischen Auswertungen bei parametrischen Tests als Faktor aufgenommen. Mit Rangkorrelationen nach Spearman wurde überprüft, ob Alter, Bildungsdauer und Chlorpromazin (CPZ)-Äquivalente einen signifikanten Einfluss auf die abhängigen Variablen hatten.

Im Signifikanzfall wurden Alter bzw. Bildungsdauer und CPZ-Äquivalente in den späteren genetischen Auswertungen bei parametrischen Tests als Kovariate berücksichtigt.

Für alle abhängigen Variablen wurden Fallzahlen, Mittelwerte und Standardabweichungen für die beiden genetischen Gruppen (homozygote Risikogruppe zusammengefasst mit heterozygoter Gruppe vs. homozygote Nicht-Risikogruppe) und die prozentuale Differenz der Mittelwerte bezüglich der neuropsychologischen Testergebnisse und der psychopathologischen Resultate aufgelistet.

Für alle abhängigen Variablen wurde jeweils analysiert, ob zwischen den beiden genetischen Gruppen signifikante Mittelwertdifferenzen vorlagen. Bei erfüllter Normalverteilungsvoraussetzung wurden dabei Kovarianzanalysen (ANCOVA) angewandt. Dabei wurden die Auswertungen für diejenigen der Einflussvariablen Geschlecht, Alter, Bildungsdauer, CPZ-Äquivalente, Händigkeit adjustiert, die in den vorbereitenden Analysen einen signifikanten Einfluss zeigten. Bei nicht erfüllter Normalverteilungsvoraussetzung wurden die Daten mit nicht-parametrischen Mann-Whitney U-Tests ausgewertet.

In dieser explorativen Studie wurde keine Korrektur für multiples Testen der Irrtumswahrscheinlichkeit erster Art für eine fälschliche Ablehnung der Nullhypothese (H_0 : es gibt keine Mittelwertdifferenzen zwischen den beiden jeweils untersuchten genetischen Gruppen) durchgeführt. Bei einer Bonferroni-Korrektur für die Anzahl der durchgeführten Tests würde man keine signifikanten Differenzen zwischen den untersuchten genetischen Gruppen mehr erhalten.

3. Ergebnisse

3.1 Gruppenunterschiede bei den demographischen Variablen

Im Folgenden werden der Mittelwert mit \bar{x} und die Standardabweichung mit SA bezeichnet.

Tabelle 3.1 gibt eine Übersicht über das Alter, die Bildungsdauer und die Chlorpromazin (CPZ)-Äquivalente der Patienten der beiden Gruppen sowie im Vergleich.

Tabelle 3.1: Demographische Informationen und Medikation in den Patientengruppen

	HOM	RESIS
Anzahl Pat. (N)	58	130
Alter		
\bar{x} (Alter)	29,7 Jahre	36,3 Jahre
SA (Alter)	8,2 Jahre	10,1 Jahre
Geschlecht		
weiblich	20	33
Geschlecht		
männlich	38	97
Händigkeit		
rechtshändig	40	108
Händigkeit		
nicht rechtshändig	6	14
Bildungsdauer		
\bar{x}	12,9 Jahre	15,0 Jahre
SA	2,9 Jahre	4,4 Jahre
CPZ Äquivalente (tägliche Dosis)		
\bar{x}	370,9	585,5
SA	333,3	462,2

Legende: HOM = Homburg-Stichprobe bestehend aus schizophrenen Ersterkrankten mit überwiegender Positiv-Symptomatik, RESIS = Kohorte chronisch schizophrener Patienten mit überwiegender Negativ-Symptomatik, \bar{x} = Mittelwert, SA = Standardabweichung, CPZ = Chlorpromazin

In der HOM-Gruppe waren 38 männliche und 20 weibliche Studienteilnehmer eingeschlossen, in der RESIS-Gruppe 97 männliche und 33 weibliche Studienteilnehmer. Das durchschnittliche Alter der Patienten war in der RESIS-Gruppe im Vergleich zur HOM-Gruppe signifikant erhöht ($F = 19,3$, $df = 1$, 186 , $p < 0,0005$), ebenso die Bildungsdauer ($F = 11,0$, $df = 1$, 173 , $p = 0,001$) und die CPZ-Äquivalente ($F = 8,2$, $df = 1$, 180 , $p = 0,005$). In der HOM-Gruppe gab es 40 Rechtshänder und 2 Nicht-Rechtshänder. In der RESIS-Gruppe waren 108 Rechtshänder und 14 Nicht-Rechtshänder. Da nicht alle Probanden mittels cranialer Magnetresonanztomographie (cMRT) untersucht wurden, ließ sich die Händigkeit nicht für alle Patienten erfassen (siehe Kapitel 2.1).

Hierbei waren die RESIS-Patienten im Vergleich zum HOM-Sample im Mittel signifikant älter, hatten eine höhere Bildungsdauer und erhielten mehr Antipsychotika (angegeben in der Chlorpromazinäquivalente).

3.2 Überprüfung der Normalverteilungsvoraussetzung

Getrennt für die HOM- und die RESIS-Stichprobe wurde mit dem Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest die Normalverteilungsannahme überprüft. Falls sich dabei signifikante Abweichungen von der Normalverteilungsannahme ergaben, sind für die späteren Auswertungen die nicht-parametrischen Tests relevant. Ergaben sich keine signifikanten Abweichungen, sind die parametrischen Tests relevant.

Für das HOM-Sample ergaben sich signifikante Abweichungen von der Normalverteilungsannahme für den VLMT (5 minus 7, $Z = 1,42$, $p = 0.035$). Für die RESIS-Stichprobe wurden die WCST-Variablen ($Z > 1,43$, $p < 0.034$) und die VLMT Wiedererkennungsliste abzüglich Fehler (W minus F , $Z = 1,91$, $p = 0.001$) als nicht-normalverteilt getestet.

3.3 Gruppenunterschiede in neuropsychologischen und klinischen Variablen der beiden Patientengruppen

Im VLMT zeigte die RESIS-Gruppe ($\bar{x} = 37,16$, $SA = 18,33$) in den ersten fünf Durchgängen eine schlechtere Performanz als die HOM-Gruppe ($\bar{x} = 49,29$, $SA = 10,11$), $F(1, 137) = 16.1$, $p < 0.0005$).

Wie erwartet zeigte die Gruppe mit Erstmanifestation (HOM-Gruppe) deutlich mehr Positivsymptome ($\bar{x} = 21,46$, SA = 5,96) als die chronische Schizophreniegruppe ($\bar{x} = 13,83$, SA = 4,14; $F(1, 159) = 98,6$, $p < 0,0005$) jedoch weniger Negativsymptomatik ($\bar{x} = 21,81$, SA = 7,32) als die RESIS-Gruppe ($\bar{x} = 25,64$, SA = 3,96) auf der PANSS-Skala ($F(1, 159) = 13,9$, $p < 0,0005$). Insgesamt zeigte die HOM-Gruppe eine deutlich ausgeprägtere psychopathologische Symptomatik (PANSS total: $\bar{x} = 92,59$, SA = 16,63) als die RESIS-Gruppe ($\bar{x} = 78,97$, SA = 14,42) gemessen auf der PANSS-Skala ($F(1, 159) = 26,7$, $p < 0,0005$).

Die folgende Tabelle 3.2 liefert einen Überblick über die neuropsychologischen und psychopathologischen Daten der beiden Gruppen.

Tabelle 3.2: Neuropsychologische und psychopathologische Daten der Patientengruppen

	HOM-Sample			RESIS			P
	Mittelwert	N	Standardabweichung	Mittelwert	N	Standardabweichung	
WCST Anzahl Karten	105,33	42	20,420	42,87	82	8,121	< 0.0005
WCST total korrekt	78,24	41	10,807	34,13	84	8,438	< 0.0005
WCST total Fehler	26,54	41	14,670	9,28	86	7,748	< 0.0005
VLMT 1 bis 5	49,29	41	10,110	37,16	101	18,327	< 0.0005
VLMT 5 minus 7	2,24	41	2,782	2,59	98	2,080	0,42
VLMT 7	9,40	40	3,868	8,82	97	3,416	0,60
VLMT W-F	11,90	41	3,315	11,12	77	4,286	0,32
PANSS total	92,59	46	16,633	78,97	115	14,431	< 0.0005
PANSS positiv	21,46	48	5,957	13,83	115	4,139	< 0.0005
PANSS negativ	21,81	48	7,316	25,64	122	3,963	< 0.0005

Die folgende Tabelle 3.3 liefert eine Übersicht über die Genotyphäufigkeiten in der Gruppe der ersterkrankten schizophrenen Patienten (Homburg-Gruppe, HOM-Gruppe) mit den dazugehörigen Tests auf Hardy-Weinberg-Gleichgewicht.

Tabelle 3.3: Übersicht über die Genotyp-Häufigkeiten in der Homburg-Gruppe

Gen	SNP	Genotyp-Häufigkeiten Homburg-Gruppe			Test auf Hardy-Weinberg Gleichgewicht	
		Risikoallel-träger, homozygot	heterozygot	Nicht-Risikoallelträger	Chi ² (1)	P
TCF4	rs12966547	GG: n=25	GA: n=26	AA: n=6	0.04	0.84
ZNF804A	rs1344706	AA: n=25	AC: n=25	CC: n=7	0.04	0.85
CACNA1C	rs1006737	AA: n=6	AG: n=22	GG: n=29	0.35	0.56
MIR137	rs1625579	TT: n=31	TG: n=23	GG: n=3	0.23	0.63
MIR137	rs1198588	TT: n=31	AT: n=22	AA: n=4	0.00	0.97
WWC1	rs17070145	CC: n=25	CT: n=28	TT: n=4	1.07	0.30
SCN1A	rs10930201	AA: n=26	AC: n=23	CC: n=8	0.61	0.43
MHC	rs13194053	TT: n=39	TC: n=16	CC: n=1	0.20	0.66

TCF4 rs12966547 und ZNF804A rs1344706 wurden für die Homburg-Gruppe aufgrund zu kleiner Stichprobenumfänge für das jeweilige Nicht-Risikoallel von der Darstellung in dieser Dissertation ausgeschlossen.

Die folgende Tabelle 3.4 liefert eine Übersicht über die Allelhäufigkeiten in der RESIS-Gruppe mit den dazugehörigen Tests auf Hardy-Weinberg-Gleichgewicht.

Tabelle 3.4: Übersicht über die Genotyp-Häufigkeiten in der RESIS-Gruppe

Gen	SNP	Genotyp-Häufigkeiten RESIS-Gruppe			Test auf Hardy-Weinberg Gleichgewicht	
		Risikoallel-träger, homozygot	heterozygot	Nicht-Risikoallelträger	Chi ² (1)	P
TCF4	rs12966547	GG: n=49	GA: n=60	AA: n=21	0.13	0.71
ZNF804A	rs1344706	AA: n=46	AC: n=62	CC: n=21	0.00	0.99
CACNA1C	rs1006737	AA: n=11	AG: n=61	GG: n=58	0.82	0.36
MIR137	rs1625579	TT: n=82	TG: n=37	GG: n=4	0.00	0.94
MIR137	rs1198588	TT: n=78	AT: n=45	AA: n=6	0.02	0.88
WWC1	rs17070145	CC: n=62	CT: n=57	TT: n=11	0.17	0.68
SCN1A	rs10930201	AA: n=69	AC: n=47	CC: n=14	1.85	0.17
MHC	rs13194053	TT: n=90	TC: n=33	CC: n=5	0.77	0.38

Wie diese beiden Tabellen zeigen, ergab die Genotypisierung eine kleinere Häufigkeit des Nicht-Risikoallels C des MHC-Gens sowohl in der HOM-Gruppe (n=1) als auch in der RESIS-Gruppe (n=5), so dass dieses Gen aus der weiteren der Darstellung in dieser Dissertation ausgeschlossen wurde. Dasselbe traf auch für das Nicht-Risikoallel der beiden MIR 137-Gene (rs1625579: HOM-Gruppe: n=3, RESIS-Gruppe: n=3, rs1198588: HOM-Gruppe: n=4, RESIS-Gruppe: n=6) sowie WWC1 (HOM-Gruppe=4, RESIS=11) zu, so dass auch diese Gene bzw. deren SNPs aus der der Darstellung in dieser Dissertation ausgeschlossen wurden. Auch in der HOM-Gruppe des TCF4-Gens war die Allelhäufigkeit für homozygote Träger des Nicht-Risikoallels A gering (n=6), ebenso in der HOM-Gruppe des ZNF804A Gens für das Nicht-Risikoallels C (n=7), so dass deren Darstellung in dieser Dissertation ebenfalls ausgeschlossen wurde. Da die Stichprobe der homozygoten Träger der Nicht-Risikoallele in den RESIS-Gruppen beim TCF4-Gen (n=21) sowie beim ZNF804A-Gen (n=21) relativ ausreichend waren, wurden die Darstellung dieser Gene in der Dissertation belassen. Weiterhin wurde das SCN1A-Gen aus der der Darstellung in dieser Dissertation ausgeschlossen, da es bezüglich der Risikoallele des SNPs rs10930201 widersprüchliche Angaben gab.

Daher wurden von den oben vorgestellten Genen bzw. deren SNPs das Gen MIR137 und seine beiden SNPS rs1198588 und rs1625579 sowie die Gene bzw. deren SNPs WWC1 rs17070145, SCN1A rs10930201 und MHC rs13194053 aus der der Darstellung in dieser Dissertation ausgeschlossen. Somit wurde der Fokus der Darstellung in der vorliegenden Dissertation auf die Gene TCF4 rs12966547, ZNF804A rs1344706 und CACNA1C rs1006737 eingegrenzt.

3.4 Neuropsychologische Tests

3.4.1 Geschlechtseinflüsse

In beiden untersuchten Gruppen gab es keine signifikanten Geschlechtseinflüsse auf die neuropsychologischen Tests.

3.4.2 Händigkeitseinflüsse

Relevante Einflüsse in der RESIS-Gruppe:

Im Wisconsin-Card-Sorting-Test war die Anzahl der korrekten Versuche im RESIS-Sample bei rechtshändigen Patienten ($\bar{x} = 33,61$, $SA = 8,62$) kleiner als bei nicht-rechtshändigen Patienten ($\bar{x} = 38,38$, $SA = 2,14$, $Z = -2,8$, $p = 0.005$).

Davon abgesehen ergaben sich für beide Stichproben keine signifikanten Einflüsse der Händigkeit auf die neuropsychologischen Testresultate.

3.4.3 Korrelationen zwischen neuropsychologischen Tests und demographischen Variablen

Relevante Korrelationen in der HOM-Gruppe:

Beim Wisconsin-Card-Sorting-Test wurden signifikante Korrelationen mit Alter bzw. Bildung gefunden. Eine höhere Bildung korrelierte mit einer niedrigeren Rate von Versuchen im WCST ($\rho = -0,37$, $p = 0.016$) in der HOM-Gruppe. Wie bereits oben beschrieben, gab es daneben eine ähnliche negative Korrelation zwischen Bildungsniveau und Fehlerrate ($\rho = -0,35$, $p = 0.025$). In der HOM-Gruppe korrelierte das Alter signifikant negativ mit der Wiedererkennungsliste abzüglich Fehler im VLMT W-F ($\rho = -0,32$, $p = 0.039$).

Relevante Korrelationen in der RESIS-Gruppe:

Im RESIS-Sample ergaben sich für den WCST ebenfalls signifikante Korrelationen der Bildungsdauer mit der Anzahl der korrekten Versuche ($\rho = 0,37$, $p = 0.001$) und – analog zum Ergebnis für das Homburg-Sample – der Fehlerrate ($\rho = -0,41$, $p < 0.0005$). Beim VLMT korrelierte eine höhere Bildung mit einer erhöhten Rate an richtigen Gesamtwörtern über alle 5 Lerndurchgänge ($\rho = 0,32$, $p = 0.002$) und einer erhöhten Rate von richtigen Reproduktionen nach zeitlicher Verzögerung (VLMT 7, $\rho = 0,37$, $p < 0.0005$).

3.4.4 Korrelationen zwischen neuropsychologischen Tests und Chlorpromazin-Äquivalenten

Relevante Korrelationen in der HOM-Gruppe:

Im HOM-Sample korrelierten die Chlorpromazinäquivalente (Höhe der Antipsychotikadosis) signifikant negativ mit der Wiedererkennungsliste abzüglich Fehler im VLMT W-F ($\rho = -0,33$, $p = 0.039$). Das heißt, tendenziell waren hier schwächere Leistungen mit höherer Dosis antipsychotischer Medikamente verbunden.

Relevante Korrelationen in der RESIS-Gruppe:

In der RESIS-Gruppe gab es hierzu keine signifikanten Korrelationen.

3.4.5 Relation zwischen neuropsychologischen Tests und Genetik

3.4.5.1 TCF4 rs12966547

In der RESIS-Stichprobe ergab sich kein signifikanter Einfluss von TCF4 rs12966547 {GG/AG} vs. {AA} auf die neuropsychologischen Testergebnisse. Risikoallel ist G, Nicht-Risikoallel ist A.

3.4.5.2 ZNF804A rs1344706

In der RESIS-Stichprobe ergab sich kein signifikanter Einfluss von ZNF804A rs1344706 {AC/AA} vs. {CC} auf die neuropsychologischen Testergebnisse. Risikoallel ist A, Nicht-Risikoallel ist C.

3.4.5.3 CACNA1C rs1006737

Relevante Effekte in der HOM-Gruppe:

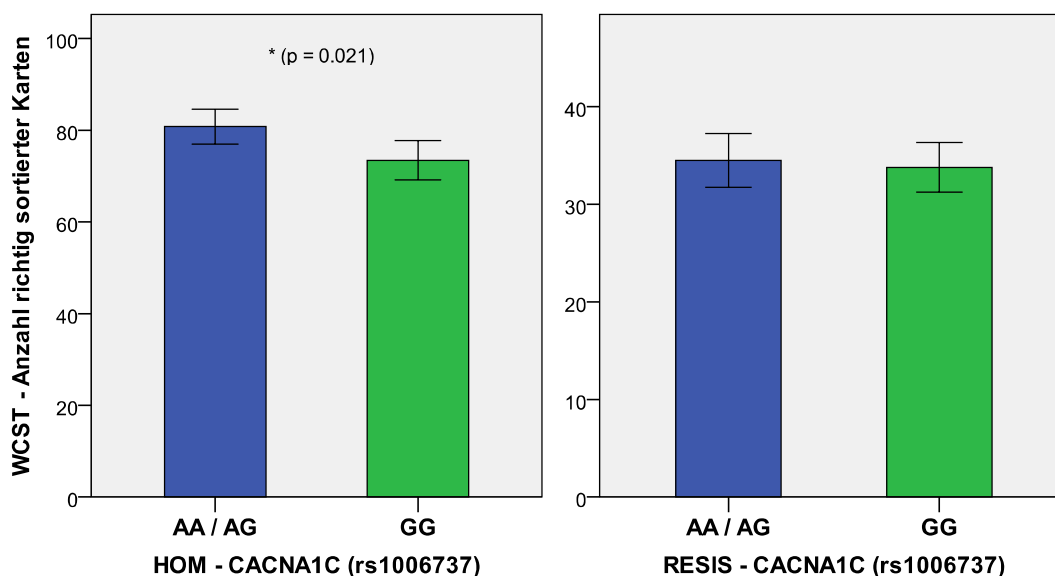
Im Homburg-Sample (Ersterkrankte) ergab sich für die Anzahl der insgesamt korrekt zugeordneten Karten im WCST eine signifikante Reduktion beim Nicht-Risikoallelträgern {GG} ($\bar{x} = 74,60$, SA = 11,30) vs. Risikoallelträgern {AA/AG} ($\bar{x} = 81,71$, SA = 9,29, $F(1, 36) = 5.8$, $p = 0.021$, Abbildung 1).

Für die entsprechende Variable des RESIS-Samples (chronisch Schizophrene) ergaben sich jedoch keine signifikanten Einflüsse von CACNA1C rs1006737: {GG} ($\bar{x} = 33,79$, SA = 8,24) vs. {AA/AG} ($\bar{x} = 34,49$, SA = 8,72, $Z = -0,1$, $p=0.95$, Abbildung 2).

Würde man das Signifikanzniveau für die Anzahl der durchgeführten Tests auf $\alpha = 0,05 / 40 = 0,00125$ korrigieren, wäre der Unterschied zwischen den beiden genetischen Gruppen auch für das Homburg-Sample nicht signifikant.

Abbildung 1

Abbildung 2



Legende Abbildungen 1 und 2: Anzahl richtig sortierter Karten im WCST in der Homburg-Gruppe (ersterkrankte Patienten, Abbildung 1) und in der RESIS-Gruppe (chronisch schizophrene Patienten, Abbildung 2) in Abhängigkeit von CACNA1C rs1006737. Die Mittelwerte für Träger des Risikoallels A erscheinen als blaue Balken, für Nicht-Risikoallelträger GG als grüne Balken. Die Fehlerbalken repräsentieren die Standardfehler für die Mittelwerte.

3.5 Psychopathologie

3.5.1 Geschlechtseinflüsse

Relevante Einflüsse in der RESIS-Gruppe:

In der RESIS-Gruppe gab es geschlechtsspezifische Unterschiede in der Psychopathologie im Sinne einer verminderten Negativsymptomatik bei weiblichen ($\bar{x} = 24,09$, $SA = 3,24$) gegenüber männlichen Studienteilnehmern ($\bar{x} = 26,19$, $SA = 4,07$) auf der PANSS-Skala ($F = 5.3$, $df = 1, 113$, $p = 0.023$).

HOM-Gruppe:

Im HOM-Sample gab es diesbezüglich keine signifikanten Unterschiede.

3.5.2 Händigkeitseinflüsse

In beiden Stichproben ergaben sich keine signifikanten Einflüsse der Händigkeit auf die neuropsychologischen Testresultate.

3.5.3 Korrelationen zwischen Psychopathologie und demographischen Variablen

Relevante Korrelationen in der RESIS-Gruppe:

In der RESIS-Gruppe korrelierte eine höhere Bildung mit einer verminderten Negativsymptomatik ($\rho = -0,295$, $p = 0.001$) auf der PANSS-Skala.

Davon abgesehen ergaben sich für beide Stichproben keine signifikanten Korrelationen zwischen Psychopathologie und demografischen Variablen.

3.5.4 Korrelationen zwischen Psychopathologie und Chlorpromazin-Äquivalenten

Sowohl in der HOM- als auch der RESIS-Gruppe korrelierte eine höhere Chlorpromazinäquivalent-Dosis (d.h. eine höhere antipsychotische Medikation) erwartungsgemäß mit einer ausgeprägteren psychopathologischen Symptomatik (PANSS total) gemessen auf der PANSS-Skala: HOM-Gruppe ($\rho = 0,33$, $p = 0.023$), RESIS-Gruppe ($\rho = 0,20$, $p = 0.037$).

3.5.5 Relation zwischen Psychopathologie und Genetik

3.5.5.1 TCF4 rs 12966547

In der RESIS-Gruppe ergab sich kein signifikanter Einfluss von TCF4 rs12966547 {GG/AG} vs. {AA} auf die Psychopathologie. Risikoallel ist G, Nicht-Risikoallel ist A.

3.5.5.2 ZNF804A rs1344706

In der RESIS-Gruppe ergab sich kein signifikanter Einfluss von ZNF804A rs1344706 {AC/AA} vs. {CC} auf die Psychopathologie. Risikoallel ist A, Nicht-Risikoallel ist C.

3.5.5.3 CACNA1C rs1006737

In beiden untersuchten Stichproben ergab sich kein signifikanter Einfluss von CACNA1C rs1006737 {AA/AG} vs. {GG} auf die Psychopathologie. Risikoallel ist A, Nicht-Risikoallel ist G.

3.6 Übersicht über die Ergebnisse

In der folgenden Tabelle 3.5 werden die Ergebnisse der Einflüsse von CACNA1C rs1006737 auf die Neuropsychologie und Psychopathologie in der HOM-Gruppe dargestellt.

Tabelle 3.5: Ergebnisübersicht zum Einfluss von CACNA1C rs1006737 auf die Neuropsychologie und Psychopathologie in der Homburg-Gruppe:

CACNA1C rs1006737							
	GG		{AA / AG}				
	n	$\bar{x} \pm SA$	n	$\bar{x} \pm SA$	Statistik (F / Z)	Df	p
VLMT 1 bis 5	21	49,48 ± 10,49	20	49,10 ± 10,02	0,0	1, 38	0,88
VLMT 5 minus7	21	2,33 ± 3,34	20	2,15 ± 2,13	-0,4	1	0,66 #
VLMT 7	20	9,50 ± 4,61	20	9,30 ± 3,08	0,0	1, 37	0,88
VLMT W-F	21	11,81 ± 3,66	20	12,00 ± 3,01	0,1	1, 36	0,81
WCST Anzahl Karten	21	101,81 ± 21,7	21	108,86 ± 18,9	1,4	1, 39	0,25
WCST total korrekt	20	74,60 ± 11,30	21	81,71 ± 9,29	5,8	1, 36	0,021*
WCST totale Fehler	20	25,90 ± 17,44	21	27,14 ± 11,86	0,0	1, 38	0,84
PANSS total	23	92,17 ± 16,03	23	93,00 ± 17,57	0,0	1, 43	0,95
PANSS positiv	24	21,21 ± 6,29	24	21,71 ± 5,73	0,1	1, 46	0,78
PANSS negativ	24	21,75 ± 6,68	24	21,88 ± 8,05	0,3	1, 43	0,61

Legende: n = Fallzahl, \bar{x} = Mittelwert, SA = Standardabweichung, F= F-Statistik, Z = Z-Statistik, df = Freiheitsgrade, p = Wahrscheinlichkeit 1. Art für irrtümliches Ablehnen der Nullhypothese, * p < 0,05, W-F = Wiedererkennungsliste abzüglich Fehler, # Ergebnis aus nichtparametrischem Test, da signifikante Abweichung von Normalverteilungsannahme. Die Ergebnisse der HOM-Gruppe für TCF4 rs12966547 und ZNF804A rs1344706 dar wurden wegen zu geringer Fallzahl in der Nicht-Risikoallel-Gruppe der Darstellung in dieser Dissertation ausgeschlossen und sind deshalb in dieser Tabelle nicht aufgeführt.

In der folgenden Tabelle 3.6 werden sämtliche Ergebnisse der Einflüsse der untersuchten Risikogene auf die Neuropsychologie und Psychopathologie in der RESIS-Gruppe dargestellt.

Tabelle 3.6: Übersicht sämtlicher Ergebnisse des Einflusses der untersuchten Risikogene auf die Neuropsychologie und Psychopathologie in der RESIS-Gruppe:

TCF4 rs12966547							
	AA		{GG / AG}				
	n	$\bar{x} \pm SA$	n	$\bar{x} \pm SA$	Statistik (F / Z)	Df	P
VLMT 1 bis 5	18	39,56 ± 17,46	83	36,64 ± 18,57	0,1	1, 93	0,78
VLMT 5 minus7	18	2,50 ± 2,01	80	2,61 ± 2,11	0,0	1, 96	0,84
VLMT 7	17	9,71 ± 3,55	80	8,64 ± 3,38	0,7	1, 90	0,42
VLMT W-F	13	12,00 ± 2,89	64	10,94 ± 4,51	-0,5	1	0,65 #
WCST Anzahl Karten	17	41,12 ± 5,61	65	43,32 ± 8,64	-1,7	1	0,086 #
WCST total korrekt	16	33,44 ± 7,61	68	34,29 ± 8,67	-0,2	1	0,87 #
WCST totale Fehler	17	9,41 ± 9,39	69	9,25 ± 7,37	-0,4	1	0,66 #
PANSS total	20	75,95 ± 13,19	95	79,6 ± 14,67	1,9	1, 108	0,17
PANSS positiv	20	13,55 ± 3,05	95	13,88 ± 4,34	0,1	1, 113	0,74
PANSS negativ	21	24,52 ± 3,83	101	25,87 ± 3,97	1,3	1, 109	0,25
ZNF804A rs1344706							
	{AA / AC}		CC				
	n	$\bar{x} \pm SA$	n	$\bar{x} \pm SA$	Statistik (F / Z)	Df	P
VLMT 1 bis 5	82	35,66 ± 18,33	18	42,39 ± 16,90	2,5	1, 92	0,12
VLMT 5 minus7	79	2,61 ± 2,17	18	2,50 ± 1,76	0,0	1, 95	0,84
VLMT 7	78	8,91 ± 3,35	18	8,28 ± 3,77	0,5	1, 89	0,48
VLMT W-F	60	10,75 ± 4,38	16	12,25 ± 3,86	-1,18	1	0,24 #
WCST Anzahl Karten	68	42,60 ± 8,56	13	43,92 ± 5,71	-1,14	1	0,25 #
WCST total korrekt	69	33,97 ± 8,43	14	34,14 ± 8,57	-0,56	1	0,57 #
WCST totale Fehler	72	9,04 ± 7,26	13	11,15 ± 10,22	-0,83	1	0,41 #
PANSS total	95	80,04 ± 13,67	19	73,42 ± 17,45	2,6	1, 107	0,11
PANSS positiv	95	13,74 ± 3,82	19	14,16 ± 5,64	0,2	1, 112	0,69
PANSS negativ	100	25,86 ± 3,90	21	24,57 ± 4,27	0,9	1, 108	0,33
CACNA1C rs1006737							
	GG		{AA / AG}				
	n	$\bar{x} \pm SA$	n	$\bar{x} \pm SA$	Statistik (F / Z)	Df	P
VLMT 1 bis 5	46	38,24 ± 17,36	55	36,25 ± 19,2	0,4	1, 93	0,51
VLMT 5 minus7	45	2,53 ± 1,95	53	2,64 ± 2,20	0,1	1, 96	0,80
VLMT 7	45	8,73 ± 3,69	52	8,90 ± 3,19	0,2	1, 90	0,67
VLMT W-F	36	11,67 ± 3,96	41	10,63 ± 4,55	-0,7	1	0,47 #
WCST Anzahl Karten	38	42,24 ± 6,40	44	43,41 ± 9,40	-0,3	1	0,75 #
WCST total korrekt	43	33,79 ± 8,24	41	34,49 ± 8,72	-0,1	1	0,95 #
WCST totale Fehler	41	8,76 ± 7,82	45	9,76 ± 7,74	-0,7	1	0,47 #
PANSS total	51	80,37 ± 16,30	64	77,86 ± 12,77	0,5	1, 108	0,48
PANSS positiv	51	14,37 ± 4,66	64	13,39 ± 3,65	1,6	1, 113	0,21
PANSS negativ	53	25,55 ± 3,67	69	25,71 ± 4,20	0,3	1, 109	0,61

Legende: n = Fallzahl, \bar{x} = Mittelwert, SA = Standardabweichung, F= F-Statistik, Z = Z-Statistik, df = Freiheitsgrade, p = Wahrscheinlichkeit 1.Art für irrtümliches Ablehnen der Nullhypothese,

W-F=Wiedererkennungsliste abzüglich Fehler, # Ergebnis aus nichtparametrischem Test, da signifikante Abweichung von Normalverteilungsannahme.

4. Diskussion

In dieser Arbeit wurde die Bedeutung von genetischen Einflüssen bei der Schizophrenie untersucht. Hierbei fanden sich sowohl bei den ersterkrankten als auch bei den chronisch erkrankten schizophrenen Patienten bis auf eine Ausnahme keine signifikanten Unterschiede zwischen den Risikoallelträgern und den Nicht-Risikoallelträgern bezüglich der Neuropsychologie und der Psychopathologie.

4.1 Unterschiede in den genetischen Variablen bezüglich der Neuropsychologie und Psychopathologie bei ersterkrankten und chronisch erkrankten schizophrenen Patienten

4.1.1 TCF4 rs 12966547

Wie im Kapitel 1.5.4.1 beschrieben konnten frühere Studien zeigen, dass das Risiko-SNP rs12966547 mit Beeinträchtigungen der exekutiven Funktionen und der verbalen Flüssigkeit bei Probanden mit einer Schizophrenie einhergeht. Dies führte zur Vermutung, dass TCF4-Risiko-SNPs wie rs12966547 zum Teil zu den Subphänotypen der Schizophrenie mit den Beeinträchtigungen der verbalen Flüssigkeit und dem vergrößerten Ventrikelvolumen beitragen (Wirgenes et al. 2012).

Diese Dissertation konnte die oben genannten Beeinträchtigungen in den exekutiven Funktionen sowie der verbalen Flüssigkeit nicht bestätigen, da es in der RESIS-Stichprobe keine signifikanten Ergebnisse bezüglich der Neuropsychologie gab.

Diese Dissertation konnte hierbei auch keinen Einfluss von TCF4 rs12966547 auf die Psychopathologie bei schizophrenen Patienten nachweisen. Bis dato gibt es meines Wissens nach auch keine Studie, die hier einen Einfluss nachgewiesen hat.

Die negativen Ergebnisse könnten unter anderem mit der kleinen Stichprobe, die für die HOM-Gruppe sogar zu einem Ausschluss der Analysen führte, zusammenhängen. Zukünftige Studien sollten mit deutlich größeren Stichproben durchgeführt werden, um die statistische Power zu erhöhen.

4.1.2 ZNF804A rs1344706

Wie oben beschrieben konnten frühere Studien heterogene Ergebnisse vorzeigen: schizophrene Träger der Risikovariante A vom ZNF804A-Gen, SNP rs1344706 zeigten bessere kognitive Funktionen im Sinne von besserem Arbeitsgedächtnis und episodischem Gedächtnis (Walters et al. 2010). Eine andere Untersuchung zeigte eine Assoziation des Risikoallels A mit schlechteren Leistungen bei Aufgaben des verbalen und visuellen Gedächtnisses, Aufmerksamkeit/ Konzentration und verzögertem Abruf im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden (Hashimoto et al. 2010).

Diese Dissertation konnte die oben genannten Ergebnisse in den genannten kognitiven Domänen nicht bestätigen, da es für die RESIS-Stichprobe keine signifikanten Ergebnisse bezüglich der Neuropsychologie gab.

Es konnte auch kein Einfluss von ZNF804A rs1344706 auf die Psychopathologie bei schizophrenen Probanden nachgewiesen werden. Bislang gibt es nach meiner Kenntnis auch keine Studie, die hier einen Einfluss nachgewiesen hat.

Die negativen Ergebnisse könnten allerdings auch mit der kleinen Stichprobe zusammenhängen.

4.1.3 CACNA1C rs1006737

Bei der Schizophrenie sind eine präfrontale Dysfunktion sowie kognitive Einschränkungen mit beeinträchtigtem Arbeitsgedächtnis vorhanden (Hill et al. 2008, Zhang et al. 2012). Wie oben beschrieben war das Risikoallel des SNPs CACNA1C rs1006737 in einer früheren Studie mit defizitären Testergebnissen des Arbeitsgedächtnisses assoziiert, so dass eine wichtige Rolle von CACNA1C rs1006737 im Arbeitsgedächtnis vermutet wurde (Zhang et al. 2012).

Im Homburg-Sample ergab bei den homozygoten Trägern des Nicht-Risikoallels G von CACNA1C rs1006737 im WCST für die Anzahl der insgesamt korrekt zugeordneten Karten eine signifikante Reduktion gegenüber den heterozygoten bzw. homozygoten Trägern des Risikoallels A (Abbildung 1). Für die entsprechende Variable des RESIS-Samples ergaben sich bei den

homozygoten Trägern des Nicht-Risikoallels C von CACNA1C rs1006737 jedoch keine signifikanten Einflüsse gegenüber den heterozygoten bzw. homozygoten Trägern des Risikoallels A (Abbildung 2).

Der Wisconsin-Card Sorting-Test (WCST) überprüft unter anderem die kognitive Flexibilität und das Abstraktionsvermögen. In neuropsychologischen Testbatterien wird der WCST benutzt, um die präfrontale kortikale Funktion zu erfassen und die exekutiven Funktionen zu messen (Heaton et al. 2013). In dieser Dissertation fanden somit in der Stichprobe der ersterkrankten schizophrenen Patienten bei homozygoten Nicht-Risikoallelträgern G von CACNA1C rs1006737 eine Einschränkung der exekutiven Funktionen. Die oben genannte Studie (Zhang et al. 2012) konnte bei schizophrenen Trägern des Risikoallels A die Einschränkungen des Arbeitsgedächtnisses nachweisen, während diese Dissertation eine Einschränkung der exekutiven Funktionen bei ersterkrankten schizophrenen Trägern des Nicht-Risikoallels G fand. Damit konnte diese Dissertation zum einen die Ergebnisse oben genannten Studien nicht bestätigen, zum anderen auch keinen Zusammenhang zwischen dem Risikoallel A von CACNA1C rs1006737 und neuropsychologischen Defiziten nachweisen.

Diese Dissertation konnte hierbei auch keinen Einfluss von CACNA1C rs1006737 auf die Psychopathologie bei schizophrenen Probanden nachweisen. Bis dato gibt es meines Wissens nach auch keine Studie, die hier einen Einfluss nachgewiesen hat.

Aufgrund der kleinen Stichprobenumfänge sind die Resultate als vorläufige Befunde anzusehen.

4.2 Limitierung

Die wichtigste Limitierung sind sicherlich die kleinen Stichprobenumfänge, da dadurch die Wahrscheinlichkeit für signifikante Befunde reduziert ist. Bei negativen Befunden lässt sich nicht ausschließen, dass sich bei einer höheren Stichprobengröße signifikante Unterschiede ergeben hätten.

Für diese Dissertation wurden hypothesengeleitet nach ausführlicher Literaturrecherche einzelne in GWAS replizierte Risikogene ausgewählt.

Deshalb kann eine Interaktion von anderen Genen mit den untersuchten Risikogenen nicht ausgeschlossen werden. Da nicht alle Probanden mittels Bildung untersucht wurden, ist die Erfassung der Händigkeit nicht vollständig, so dass diese bei 12 Probanden der HOM- Gruppe und 8 Probanden der RESIS-Gruppe (siehe Tabelle 2.1) fehlen. Daher konnte der Einfluss dieser Variablen auf die Neuropsychologie und Psychopathologie der beiden untersuchten Gruppen nicht vollständig untersucht werden.

Weiterhin wurde bei der Durchführung des WCST in beiden untersuchten Gruppen Versionen mit zwei verschiedenen zur Verfügung stehenden Kartenzahlen verwendet: bei der HOM-Gruppe standen den Probanden Kartenstapel mit insgesamt 128 Antwortkarten zur Verfügung, bei der RESIS-Gruppe waren es 48. Durch die unterschiedliche Anzahl der Karten bei den beiden untersuchten Gruppen sind Vergleiche untereinander nur eingeschränkt möglich.

Bezüglich der intervenierenden Variablen gab es teilweise Unterschiede zwischen der Gruppe der erst- und der chronisch erkrankten schizophrenen Patienten: Die Gruppe der chronisch kranken schizophrenen Probanden (RESIS-Patienten) war im Vergleich zur Gruppe der ersterkrankten schizophrenen Patienten (HOM-Sample) im Mittel signifikant älter, hatte eine höhere Bildungsdauer und erhielt mehr Neuroleptika. Bei der Geschlechts- und der Händigkeitsverteilung ergaben sich keine signifikanten Differenzen zwischen den beiden Gruppen.

Die Unterschiede in der Neuropsychologie und der Psychopathologie könnten hier also zum Teil an den Einflüssen von Bildungsdauer, Alter und Chlorpromazinäquivalenten liegen. Z.B. fand sich in beiden Gruppen beim WCST eine signifikant negative Korrelation zwischen Bildungsniveau und Fehlerrate. Parallel korrelierte eine höhere Bildung mit einer niedrigeren Rate von Versuchen im WCST in der HOM-Gruppe. Im RESIS-Sample ergaben sich für den WCST ebenfalls signifikante Korrelationen der Bildungsdauer mit der Anzahl der korrekten Versuche. Diese Korrelationen bedeuten, dass sich mit steigender Bildungsdauer tendenziell eine kleinere Fehlerrate im WCST ergab. Man kann daher nicht ausschließen, dass die Bildungsdauer die

Ergebnisse beim WCST beeinflusst hat, obwohl die Analysen nach Möglichkeit für die intervenierende Variable Bildungsdauer angepasst wurden.

In der RESIS-Gruppe korrelierte eine höhere Bildung mit einer erhöhten Rate an richtigen Gesamtwörtern im VLMT über alle 5 Lerndurchgänge (VLMT 1 bis 5) und einer erhöhten Rate von richtigen Reproduktionen nach zeitlicher Verzögerung beim VLMT (VLMT 7). Das bedeutet, dass sich eine höhere Bildung tendenziell mit besserer Leistung im VLMT verbunden war. Auch für den VLMT wurden die Analysen daher für die Bildungsdauer adjustiert. Ein Einfluss der Bildungsdauer auf die Ergebnisse ist jedoch auch für den VLMT nicht auszuschließen.

In der RESIS-Gruppe korrelierte eine höhere Bildung mit einer verminderten Negativsymptomatik auf der PANSS-Skala. Das heißt, eine höhere Bildung war tendenziell mit einer geringeren Negativsymptomatik verbunden. Daher kann nicht ausgeschlossen werden, dass das Bildungsniveau die Ergebnisse für die PANSS-Skala in der RESIS-Gruppe beeinflusst hat.

In der HOM-Gruppe korrelierte das Alter signifikant negativ mit der Wiedererkennungsliste abzüglich Fehler (VLMT W Minus F). Es kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass das Alter die Ergebnisse in der HOM-Gruppe zum VLMT beeinflusst hat.

Im HOM-Sample korrelierte die Chlorpromazinäquivalente (Höhe der Antipsychotikadosis) signifikant negativ mit der Wiedererkennungsliste abzüglich Fehler (VLMT W Minus F) im VLMT. Das heißt, tendenziell waren hier schwächere Leistungen mit höherer Dosis antipsychotischer Medikamente assoziiert. Hier scheint es also einen Zusammenhang mit der Medikation und den Ergebnissen im VLMT zu geben, so dass nicht ausgeschlossen werden kann, dass die antipsychotische Medikation die vorliegenden Ergebnisse im VLMT bei der HOM-Gruppe beeinflusst hat.

Sowohl in der HOM- als auch in der RESIS-Gruppe korrelierte eine höhere Chlorpromazinäquivalent-Dosis (d.h. eine höhere antipsychotische Medikation) erwartungsgemäß mit einer ausgeprägteren

psychopathologischen Symptomatik (PANSS total) gemessen auf der PANSS-Skala. Es liegt die Vermutung nahe, dass bei schwererer psychopathologischer Symptomatik tendenziell eine höhere Neuroleptikadosis verordnet wurde.

Die oben beschriebenen Unterschiede in der Neuropsychologie und der Psychopathologie müssen aufgrund der Unterschiede von Bildungsdauer, Alter und Chlorpromazinäquivalenten zwischen den beiden Gruppen und der Annahme dieser Dissertation, dass diese einen Einfluss auf die oben genannten Parameter (Neuropsychologie etc.) haben, kritisch betrachtet werden.

Da für diese explorative Studie 40 Hypothesentests (30 RESIS (je 10: TCF4, ZNF804A, CACNA1C), 10 HOM-Sample (CACNA1C)) bei einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ bei einer Stichprobe durchgeführt wurden, sind im Schnitt zwei Falsch-Positive Befunde zu erwarten weshalb eine relativ hohe Wahrscheinlichkeit besteht, dass es sich bei dem in 4.1.3 dargestellten Ergebnis um einen Zufallsbefund handelt.

4.3 Ausblick

Künftige Studien sollten mit deutlich größeren Stichproben durchgeführt werden, um die statistische Power zu erhöhen. Um den Langzeiteinfluss dieser SNPs auf die kognitive Leistungsfähigkeit bei chronisch schizophrenen Patienten zu untersuchen, sollten in Zukunft auch prospektive Verlaufsuntersuchungen über viele Jahre mit schizophrenen Patienten durchgeführt werden, um die Zusammenhänge zwischen der Gehirnfunktion und Kognition besser zu erfassen. Zudem sollte der Einfluß von Risikogenen auf Gehirnstruktur und -funktion bei schizophrenen Patienten mittels magnetresonanztomographischer Untersuchungen eruiert werden. In transgenen Tiermodellen können zudem die Auswirkungen auf Kognition untersucht werden und neue Therapieverfahren entwickelt werden.

4.4 Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Dissertation war es, den Einfluss ausgewählter SNPs bekannter replizierter Risikogene (TCF4 rs12966547, ZNF804A rs1344706 sowie CACNA1C rs1006737, MIR137 rs1625579, MIR137 rs1198588, WWC rs17070145, SCN1A rs10930201 sowie MHC rs13194053) auf die verschiedenen kognitiven Domänen wie z.B. exekutive Funktionen, verbales Gedächtnis oder Merkfähigkeit bei ersterkrankten schizophrenen Patienten, die nicht unter längerer antipsychotischer Behandlung standen, und chronisch erkrankten schizophrenen Patienten näher zu untersuchen. Novum dieser Dissertation war, dass der Einfluss der untersuchten Gene bei ersterkrankten und chronisch erkrankten schizophrenen Patienten verglichen wurde.

Zur Verwirklichung des Studienziels wurde eine Genotypisierung an einer Kohorte schizophrener Patienten mit der Erstmanifestation einer Schizophrenie (n=58), die nur kurze Zeit antipsychotisch behandelt wurden, sowie an einer zweiten Kohorte von Patienten mit einer chronischen Schizophrenie (n=130) bezüglich der Frage, ob diese Träger der genannten Risikoallele waren, durchgeführt. Parallel wurden ausgewählte neuropsychologische Testungen und psychopathologische Skalen bei beiden Patientenkollektiven durchgeführt und der Einfluss der ausgewählten SNPs der bekannten replizierten Risikogene auf die Ergebnisse der neuropsychologischen Testungen und psychopathologischen Skalen der beiden Gruppen ausgewertet und untereinander verglichen.

Aufgrund zu kleiner Stichprobenumfänge für die jeweiligen homozygoten Nicht-Risikoallele der untersuchten Risikopolymorphismen der Gene MHC, der beiden MIR 137-Gene sowie WWC1 (rs17070145 mit dem Nicht-Risikoallel T), sowohl in der der HOM- als auch in der RESIS-Gruppe, wurden diese aus der Darstellung in dieser Dissertation ausgeschlossen. Dasselbe traf auch für die jeweiligen homozygoten Nicht-Risikoallele der untersuchten Risikopolymorphismen des TCF4-Gens sowie des ZNF804A Gens (rs1344706 mit dem Nicht-Risikoallel C) in der HOM-Gruppe, so dass deren Darstellung in dieser Dissertation ebenfalls ausgeschlossen wurde. Die Darstellung der homozygoten Träger der Nicht-Risikoallele der untersuchten Risikopolymorphismen in den RESIS-Gruppen beim TCF4-Gen sowie beim

ZNF804A-Gen wurde wegen relativ ausreichend großer Stichprobe in der Dissertation belassen. Weiterhin wurde das SCN1A-Gen aus der Darstellung in dieser Dissertation ausgeschlossen, da es bezüglich der Risikoallele des SNPs rs10930201 widersprüchliche Angaben gab.

Hierbei zeigte sich zwischen den ersterkrankten und den chronisch erkrankten schizophrenen Probanden leider nur ein signifikanter Unterschied bezüglich der Neuropsychologie mit einer Einschränkung exekutiver Funktionen bei homozygoten Trägern des Nichtrisikoallels G gegenüber den heterozygoten und homozygoten Trägern des Risikoallels A von CACNA1C rs1006737.

Darüber hinaus gab es in beiden untersuchten Stichproben keine signifikanten Ergebnisse bezüglich eines Einflusses der analysierten Risikogene auf die Neuropsychologie bzw. Psychopathologie, so dass diese Dissertation sämtliche hierzu durchgeführte Untersuchungen nicht bestätigen kann. Dies könnte unter anderem an der kleinen Stichprobe (vor allem in der HOM-Gruppe) liegen.

Da es in der vorliegenden Dissertation zwischen der Gruppe der chronisch und ersterkrankten schizophrenen Patienten Abweichungen bezüglich der Bildungsdauer, des Alters und der Chlorpromazinäquivalente gab, muss der oben genannte gefundene Unterschied in der Neuropsychologie bei CACNA1C kritisch hinterfragt werden.

Ein Einfluss der untersuchten Gene auf andere als die untersuchten neuropsychologischen und psychopathologischen Variablen kann nicht ausgeschlossen werden. Zudem untersuchte diese Dissertation nur einen Teil der bislang in GWAS-Studien signifikant mit Schizophrenie assoziierten Gene. Ein Einfluss anderer Risikogene auf die Kognition und Psychopathologie kann somit auch nicht ausgeschlossen werden.

Es muss kritisch angemerkt werden, dass in dieser Dissertation keine Bonferroni-Korrektur für multiples Testen bei einer großen Anzahl von Hypothesentests durchgeführt wurde, wodurch generell auch die Möglichkeit von Zufallsbefunden in Betracht gezogen werden muss.

Zukünftige Studien mit deutlich größeren Stichproben wie prospektive Verlaufsuntersuchungen mit erweiterten neuropsychologischen Tests sollten dieses Themenfeld näher beleuchten.

5. Literaturverzeichnis

- Abdolmaleky HM, Faraone SV, Glatt SJ, Tsuang MT (2004): Meta-analysis of association between the T102C polymorphism of the 5HT2a receptor gene and schizophrenia. *Schizophr Res* 67, 53-62.
- Adams W, Kendell RE, Hare EH, Munk-Jorgensen P (1993): Epidemiological evidence that maternal influenza contributes to the aetiology of schizophrenia. An analysis of Scottish, English and Danish data. *Br J Psychiatry* 163, 522-534.
- Aleman A, Hijman R, de Haan EH, Kahn RS (1999): Memory impairment in schizophrenia: a meta-analysis. *Am J Psychiatry* 156(9), 1358-1366.
- Amaddeo F, Beecham J, Bonizzato P, Fenyo A, Knapp M, Tansella M (1997): The use of a case register to evaluate the costs of psychiatric care. *Acta Psychiatr Scand* 95(3), 189-198.
- Amiel J, Rio M, de Pontual L, Redon R, Malan V, Boddaert N, Plouin P, Carter NP, Lyonnet S, Munnich A, Colleaux L (2007): Mutations in TCF4, encoding a class I basic helix-loop-helix transcription factor, are responsible for Pitt-Hopkins syndrome, a severe epileptic encephalopathy associated with autonomic dysfunction. *Am J Hum Genet* 80(5), 988-993.
- Arolt V, Reimer C, Dilling H: *Basiswissen Psychiatrie und Psychotherapie*. Vol. 6; Springer Medizin Verlag, Heidelberg 2007, 116-117.
- Aschenbrenner S, Tucha O, Lange KW: *RWT Regensburger Wortflüssigkeitstest, Testmanual*. Hogrefe, Göttingen, u.a. 2000.
- Axelrod BN, Aharon-Peretz J, Tomer R, Fisher T (2000): Creating interpretation guidelines for the Hebrew trail making test. *Appl Neuropsychol* 7(3), 186-188.
- Baddeley A (1981): The concept of working memory: a view of its current state and probable future development. *Cognition* 10(1-3), 17-23.
- Baddeley A (1981): The concept of working memory: a view of its current state and probable future development. *Cognition* 10(1-3), 17-23.

- Baddeley AD, Hitch GJ (2000): Development of working memory: should the Pascual-Leone and the Baddeley and Hitch models be merged? *J Exp Child Psychol* 77(2), 128-137.
- Balog Z, Kiss I, Kéri S (2011): ZNF804A may be associated with executive control of attention. *Genes Brain Behav* 10(2), 223-227.
- Barbato A (1998): Schizophrenia and public health. Geneva, World Health Organization.
- Bates TC, Price JF, Harris SE, Marioni RE, Fowkes FG, Stewart MC, Murray GD, Whalley LJ, Starr JM, Deary IJ (2009): Association of KIBRA and memory. *Neurosci Lett* 458(3), 140-143.
- Bäumel J, Pitschel-Walz G: Psychoedukation bei schizophrenen Erkrankungen. Auflage 2; Schattauer Verlag, Stuttgart New York 2008.
- Begum F, Ghosh D, Tseng GC, Feingold E (2012): Comprehensive literature review and statistical considerations for GWAS meta-analysis. *Nucleic Acids Res* 40(9), 3777-3784.
- Bergen SE1, O'Dushlaine CT, Ripke S, Lee PH, Ruderfer DM, Akterin S, Moran JL, Chambert KD, Handsaker RE, Backlund L (2012): Genome-wide association study in a Swedish population yields support for greater CNV and MHC involvement in schizophrenia compared with bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 17(9), 880-886.
- Berger SM, Bartsch D (2014): The role of L-type voltage-gated calcium channels Cav1.2 and Cav1.3 in normal and pathological brain function. *Cell Tissue Res* 357(2), 463-476.
- Bhat S, Dao DT, Terrillion CE, Arad M, Smith RJ, Soldatov NM, Gould TD (2012): CACNA1C (Cav1.2) in the pathophysiology of psychiatric disease. *Prog Neurobiol* 99(1), 1-14.
- Bigos KL, Mattay VS, Callicott JH, Straub RE, Vakkalanka R, Kolachana B, Hyde TM, Lipska BK, Kleinman JE, Weinberger DR (2010): Genetic variation in CACNA1C affects brain circuitries related to mental illness. *Arch Gen Psychiatry* 67(9), 939-945.

- Bilousova T, Dang H, Xu W, Gustafson S, Jin Y, Wickramasinghe L, Won T, Bobarnac G, Middleton B, Tian J, Kaufman DL (2012): Major histocompatibility complex class I molecules modulate embryonic neuritogenesis and neuronal polarization. *J Neuroimmunol* 247(1-2), 1-8.
- Birchwood M (1999): Commentary on Garety & Freeman. I: 'Cognitive approaches to delusions--a critical review of theories and evidence'. *Br J Clin Psychol* 38 (Pt 3), 315-318.
- Bito H, Deisseroth K, Tsien RW (1996): CREB phosphorylation and dephosphorylation: a Ca(2+)- and stimulus duration-dependent switch for hippocampal gene expression. *Cell* 87(7), 1203-1214.
- Bogerts B, Falkai P, Greve B (1991): Evidence of reduced temporolimbic structure volumes in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 48(10), 956-958.
- Bradford DT: Interpretive reasoning and the halstead-reitan tests. Clinical Publishing Psychology Comp., Inc, Vermont 1992.
- Breschel TS, McInnis MG, Margolis RL, Sirugo G, Corneliussen B, Simpson SG, McMahon FJ, MacKinnon DF, Xu JF, Pleasant N (1997): A novel, heritable, expanding CTG repeat in an intron of the SEF2-1 gene on chromosome 18q21.1. *Hum Mol Genet* 6(11), 1855-1863.
- Brockschmidt FF: Untersuchungen zur androgenetischen Alopezie: Funktionelle Aufarbeitung des humanen Androgenrezeptors & Identifizierung kausaler Gene. Dissertation Bonn 2008.
- Brzózka MM, Radyushkin K, Wichert SP, Ehrenreich H, Rossner MJ (2010): Cognitive and sensorimotor gating impairments in transgenic mice overexpressing the schizophrenia susceptibility gene Tcf4 in the brain. *Biol Psychiatry* 68(1), 33-40.
- Buetow KH, Edmonson M, MacDonald R, Clifford R, Yip P, Kelley J, Little DP, Strausberg R, Koester H, Cantor CR (2001): High-throughput development and characterization of a genomewide collection of gene-based single nucleotide polymorphism markers by chip-based matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98(2), 581-584.

- Büther K, Plaas C, Barnekow A, Kremerskothen J (2004): KIBRA is a novel substrate for protein kinase Czeta. *Biochem Biophys Res Commun* 317(3), 703-707.
- Büther K, Plaas C, Barnekow A, Kremerskothen J (2004): KIBRA is a novel substrate for protein kinase Czeta. *Biochem Biophys Res Commun* 317(3), 703-707.
- Cannon TD, Kaprio J, Lonnqvist J, Huttunen M, Koskenvuo M (1998): The genetic epidemiology of schizophrenia in a Finnish twin cohort. A population-based modeling study. *Arch Gen Psychiatry* 55, 67-74.
- Carlsson A (1988): The current status of the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 1(3), 179-186.
- Carlsson A (2006): The neurochemical circuitry of schizophrenia. *Pharmacopsychiatry* 39(1), 10-14.
- Carlsson M, Carlsson A (1990): Schizophrenia: a subcortical neurotransmitter imbalance syndrome? *Schizophr Bull* 16, 425-432.
- Catterall WA (1988): Structure and function of voltage-sensitive ion channels. *Science* 242(4875), 50-61.
- Catterall WA (2000): Structure and regulation of voltage-gated Ca²⁺ channels. *Annu Rev Cell Dev Biol* 16, 521-555.
- Chacon MA, Boulanger LM (2013): MHC class I protein is expressed by neurons and neural progenitors in mid-gestation mouse brain. *Mol Cell Neurosci* 52, 117-127.
- Cirillo MA, Seidman LJ (2003): Verbal declarative memory dysfunction in schizophrenia: from clinical assessment to genetics and brain mechanisms. *Neuropsychol Rev.* 13(2), 43-77.
- Conrad DF, Pinto D, Redon R, Feuk L, Gokcumen O, Zhang Y, Aerts J, Andrews TD, Barnes C, Campbell P (2010): Origins and functional impact of copy number variation in the human genome. *Nature* 464(7289), 704-712.
- Corneveaux JJ, Liang WS, Reiman EM, Webster JA, Myers AJ, Zismann VL, Joshipura KD, Pearson JV, Hu-Lince D, Craig DW (2010): Evidence for an

-
- association between KIBRA and late-onset Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 31(6), 901-909.
- Corriveau RA, Huh GS, Shatz CJ (1998): Regulation of class I MHC gene expression in the developing and mature CNS by neural activity. *Neuron* 21(3), 505-520.
- Cotter RJ (1992): Time-of-flight mass spectrometry for the structural analysis of biological molecules. *Anal Chem* 64(21), 1027A-1039A.
- Cummings E, Donohoe G, Hargreaves A, Moore S, Fahey C, Dinan TG, McDonald C, O'Callaghan E, O'Neill FA, Waddington JL (2013): Mood congruent psychotic symptoms and specific cognitive deficits in carriers of the novel schizophrenia risk variant at MIR-137. *Neurosci Lett* 532, 33-38.
- Davis KL, Kahn RS, Ko G, Davidson M (1991): Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am J Psychiatry* 148(11), 1474-1486.
- Deisseroth K, Heist EK, Tsien RW (1998): Translocation of calmodulin to the nucleus supports CREB phosphorylation in hippocampal neurons. *Nature* 392(6672), 198-202.
- de Pontual L, Mathieu Y, Golzio C, Rio M, Malan V, Boddaert N, Soufflet C, Picard C, Durandy A, Dobbie A (2009): Mutational, functional, and expression studies of the TCF4 gene in Pitt-Hopkins syndrome. *Hum Mutat* 30(4), 669-676.
- Dichgans M, Freilinger T, Eckstein G, Babini E, Lorenz-Depiereux B, Biskup S, Ferrari MD, Herzog J, van den Maagdenberg AM, Pusch M (2005): Mutation in the neuronal voltage-gated sodium channel SCN1A in familial hemiplegic migraine. *Lancet* 366(9483), 371-377.
- Diederich NJ, Goetz CG (1998): Drug-induced movement disorders. *Neurol Clin* 16(1), 125-139.
- Dolmetsch RE, Pajvani U, Fife K, Spotts JM, Greenberg ME (2001): Signaling to the nucleus by an L-type calcium channel-calmodulin complex through the MAP kinase pathway. *Science* 294(5541), 333-339.

- Doreulee N, Alania M, Mitaishvili E, Chikovani M, Chkhartishvili B (2009): The role of the mGluR allosteric modulation in the NMDA-hypofunction model of schizophrenia. *Georgian Med News* (177), 59-65.
- Duning K, Schurek EM, Schlüter M, Bayer M, Reinhardt HC, Schwab A, Schaefer L, Benzing T, Schermer B, Saleem MA (2008): KIBRA modulates directional migration of podocytes. *J Am Soc Nephrol* 19(10), 1891-1903.
- Dupont B (2009): Laborjournal und F & R Internet Agentur.
(<http://www.laborjournal.de/editorials/416.html>)
- Escayg A, Goldin AL (2010): Sodium channel SCN1A and epilepsy: mutations and mechanisms. *Epilepsia* 51(9), 1650-1658.
- Esslinger C, Kirsch P, Haddad L, Mier D, Sauer C, Erk S, Schnell K, Arnold C, Witt SH, Rietschel M (2011): Cognitive state and connectivity effects of the genome-wide significant psychosis variant in ZNF804A. *Neuroimage* 54(3), 2514-2523.
- Falkai P, Bogerts B (1986): Cell loss in the hippocampus of schizophrenics. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci* 236(3), 154-161.
- Faraone SV, Chen WJ, Goldstein JM, Tsuang MT (1994): Gender differences in age at onset of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 164(5), 625-629.
- Feldstein SN, Keller FR, Portman RE, Durham RL, Klebe KJ, Davis HP (1999): A comparison of computerized and standard versions of the Wisconsin Card Sorting Test. *Clin Neuropsychol* 13(3), 303-313.
- Ferreira MA, O'Donovan MC, Meng YA, Jones IR, Ruderfer DM, Jones L, Fan J, Kirov G, Perlis RH, Green EK (2008): Collaborative genome-wide association analysis supports a role for ANK3 and CACNA1C in bipolar disorder. *Nat Genet* 40(9), 1056-1058.
- Fey ET (1951): The performance of young schizophrenics and young normals on the Wisconsin Card Sorting Test. *J Consult Psychol* 15(4), 311-319.
- Fourgeaud L, Davenport CM, Tyler CM, Cheng TT, Spencer MB, Boulanger LM (2010): MHC class I modulates NMDA receptor function and AMPA receptor trafficking. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107(51), 22278-22283.

- Frazer KA, Ballinger DG, Cox DR, Hinds DA, Stuve LL, Gibbs RA, Belmont JW, Boudreau A, Hardenbol P, Leal SM (2007): A second generation human haplotype map of over 3.1 million SNPs. *Nature* 449(7164), 851-861.
- Friston KJ (1998): The disconnection hypothesis. *Schizophr Res* 30(2), 115-125.
- Fujii Y, Shibata H, Kikuta R, Makino C, Tani A, Hirata N, Shibata A, Ninomiya H, Tashiro N, Fukumaki Y (2003): Positive associations of polymorphisms in the metabotropic glutamate receptor type 3 gene (GRM3) with schizophrenia. *Psychiatr Genet* 13(2), 71-76.
- Gaebel W, Falkai P (2003): Schizophrenie, Schizotypie und Wahnhafte Störungen. In: Gastpar M, Kasper S, Linden M (Hrsg): *Psychiatrie und Psychotherapie*. Springer, Wien New York 1998.
- Gass CS, Daniel SK (1990): Emotional impact on trail making test performance. *Psychol Rep* 67(2), 435-438.
- Gauggel S: Was ist Kognition? Grundlagen und Methoden. In: Kircher T, Gauggel S (Hrsg.) *Neuropsychologie der Schizophrenie. Symptome Kognition, Gehirn*. Springer-Verlag 2008.
- Gilvarry CM, Russell A, Jones P, Sham P, Hemsley D, Murray RM (2001): Verbal fluency in patients with schizophrenia and affective psychoses and their first-degree relatives. *Psychol Med* 31(4), 695-704.
- Girgenti MJ, LoTurco JJ, Maher BJ (2012): ZNF804a regulates expression of the schizophrenia-associated genes PRSS16, COMT, PDE4B, and DRD2. *PLoS One* 7(2), e32404.
- Goddard CA, Butts DA, Shatz CJ (2007): Regulation of CNS synapses by neuronal MHC class I. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104(16), 6828-6833.
- Goff DC, Coyle JT (2001): The emerging role of glutamate in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 158, 1367- 1377.
- Goldberg TE, Weinberger DR, Berman KF, Pliskin NH, Podd MH (1987): Further evidence for dementia of the prefrontal type in schizophrenia? A controlled study of teaching the Wisconsin Card Sorting Test. *Arch Gen Psychiatry* 44(11), 1008-1014.

- Goldin AL, Snutch T, Lübbert H, Dowsett A, Marshall J, Auld V, Downey W, Fritz LC, Lester HA, Dunn R (1986): Messenger RNA coding for only the alpha subunit of the rat brain Na channel is sufficient for expression of functional channels in *Xenopus* oocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 83(19), 7503-7507.
- Goldman-Rakic PS (1994): Working memory dysfunction in schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 6(4), 348-357.
- Goldman-Rakic PS (1996a): The prefrontal landscape: implications of functional architecture for understanding human mentation and the central executive. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 351(1346), 1445-1453.
- Goldman-Rakic PS (1996c): Memory: recording experience in cells and circuits: diversity in memory research. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93(24), 13435-13437.
- Goldman-Rakic PS (1996b): Regional and cellular fractionation of working memory. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93(24), 13473-13480.
- Grant DA, Berg EA (1948): A behavioral analysis of degree of reinforcement and ease of shifting to new responses in a Weigl-type card-sorting problem. *J Exp Psychol* 38(4), 404-411.
- Green EK, Grozeva D, Jones I, Jones L, Kirov G, Caesar S, Gordon-Smith K, Fraser C, Forty L, Russell E (2010): The bipolar disorder risk allele at CACNA1C also confers risk of recurrent major depression and of schizophrenia. *Mol Psychiatry* 15(10), 1016-1022.
- Green MF (1996): What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *Am J Psychiatry* 153(3), 321-330.
- Green MF, Kern RS, Heaton RK (2004): Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: implications for MATRICS. *Schizophr Res* 72(1), 41-51.
- Green MJ, Cairns MJ, Wu J, Dragovic M, Jablensky A, Tooney PA, Scott RJ, Carr VJ; Australian Schizophrenia Research Bank (2013): Genome-wide supported variant MIR137 and severe negative symptoms predict

-
- membership of an impaired cognitive subtype of schizophrenia. *Mol Psychiatry* 18(7), 774-780.
- Gruber O, Goschke T (2004): Executive control emerging from dynamic interactions between brain systems mediating language, working memory and attentional processes. *Acta Psychol (Amst)* 115(2-3), 105-121.
- Gruber O, Gruber E, Falkai P (2005): Neural correlates of working memory deficits in schizophrenic patients. Ways to establish neurocognitive endophenotypes of psychiatric disorders. *Radiologe* 45(2), 153-160.
- Grunder G, Vernaleken I, Benkert, O (2001): Which properties make a neuroleptic "atypical"? *Nervenarzt* 72(11), 833-843.
- Guan F, Zhang B, Yan T, Li L, Liu F, Li T, Feng Z, Zhang B, Liu X, Li S (2014): MIR137 gene and target gene CACNA1C of miR-137 contribute to schizophrenia susceptibility in Han Chinese. *Schizophr Res* 152(1), 97-104.
- Guy W, Bonato RR, editors: National Institute of Mental Health. CGI: Clinical Global Impressions. Manual for the ECDEU Assessment Battery. 2 nd review; 1970, 12-1.
- Haff LA, Smirnov IP (1997): Single-nucleotide polymorphism identification assays using a thermostable DNA polymerase and delayed extraction MALDI-TOF mass spectrometry. *Genome Res* 7(4), 378-388.
- Häfner H (1998): Onset and course of the first schizophrenic episode. *Kaohsiung J Med Sci* 14(7), 413-431.
- Häfner H, Maurer K, van der Heiden W (2013): ABC Schizophrenia study: an overview of results since 1996. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 48(7), 1021-1031.
- Harrison PJ, Weinberger DR (2005): Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence. *Mol Psychiatry* 10(1):40-68.
- Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, Thibaut F, Möller HJ (2012): World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Task Force on Treatment Guidelines for Schizophrenia. *World*

- Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. *World J Biol Psychiatry* 13(5), 318-378.
- Hasan A, Wobrock T, Falkai P, Schneider-Axmann T, Guse B, Backens M, Ecker UK, Heimes J, Galea JM, Gruber O (2014): Hippocampal integrity and neurocognition in first-episode schizophrenia: a multidimensional study. *World J Biol Psychiatry* 15(3), 188-199.
- Hashimoto R, Ohi K, Yasuda Y, Fukumoto M, Iwase M, Iike N, Azechi M, Ikezawa K, Takaya M, Takahashi H (2010): The impact of a genome-wide supported psychosis variant in the ZNF804A gene on memory function in schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 153B(8),1459-1464.
- He K, An Z, Wang Q, Li T, Li Z, Chen J, Li W, Wang T, Ji J, Feng G (2014): CACNA1C, schizophrenia and major depressive disorder in the Han Chinese population. *Br J Psychiatry* 204(1), 36-39.
- Heaton RK, Chelune CJ, Talley JL, Kay GG, Curtis G: Wisconsin Card Sorting Test (WCST). Manual Revised and expanded. FL: Psychological Assessment Resources, Odessa 1993.
- Heck A, Fastenrath M, Ackermann S, Auschra B, Bickel H, Coyne D, Gschwind L, Jessen F, Kaduszkiewicz H, Maier W, Milnik A, Pentzek M, Riedel-Heller SG, Ripke S, Spalek K, Sullivan P, Vogler C, Wagner M, Weyerer S, Wolfsgruber S, de Quervain DJ, Papassotiropoulos A (2014): Converging genetic and functional brain imaging evidence links neuronal excitability to working memory, psychiatric disease, and brain activity. *Neuron* 81(5), 1203-1213.
- Heckers S, Rauch SL, Goff D, Savage CR, Schacter DL, Fischman AJ, Alpert NM (1998): Impaired recruitment of the hippocampus during conscious recollection in schizophrenia. *Nat Neurosci* 1(4), 318-323.
- Heckers S, Curran T, Goff D, Rauch SL, Fischman AJ, Alpert NM, Schacter DL (2000): Abnormalities in the thalamus and prefrontal cortex during episodic object recognition in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 48(7), 651-657.

- Heinrichs RW, Zakzanis KK (1998): Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology* 12(3), 426-445.
- Helmstaedter C, Lendt M, Lux S: VLMT, Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest, Testmanual. Beltz Test GmbH, Göttingen 2001.
- Helmstaedter C, Wietzke J, Lutz MT (2009): Unique and shared validity of the "Wechsler logical memory test", the "California verbal learning test", and the "verbal learning and memory test" in patients with epilepsy. *Epilepsy Res* 87(2-3), 203-212.
- Henthorn P, McCarrick-Walmsley R, Kadesch T (1990): Sequence of the cDNA encoding ITF-2, a positive-acting transcription factor. *Nucleic Acids Res* 18(3),678.
- Herb A, Wisden W, Catania MV, Maréchal D, Dresse A, Seeburg PH (1997): Prominent dendritic localization in forebrain neurons of a novel mRNA and its product, dendrin. *Mol Cell Neurosci* 8(5), 367-374.
- Herpertz-Dahlmann B, Resch F, Schulte-Markwort M, Warnke A (Hrsg): Entwicklungspsychiatrie. Biopsychologische Grundlagen und die Entwicklung psychischer Störungen. 2. Überarb. u. erw. Auflage; Schattauer-Verlag, Stuttgart 2003.
- Hill MJ, Bray NJ (2012): Evidence that schizophrenia risk variation in the ZNF804A gene exerts its effects during fetal brain development. *Am J Psychiatry* 169(12),1301-1308.
- Hill MJ, Jeffries AR, Dobson RJ, Price J, Bray NJ (2012): Knockdown of the psychosis susceptibility gene ZNF804A alters expression of genes involved in cell adhesion. *Hum Mol Genet* 21(5), 1018-1024.
- Hill SK, Harris MS, Herbener ES, Pavuluri M, Sweeney JA (2008): Neurocognitive allied phenotypes for schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Bull* 34(4), 743-759.
- Hirschhorn JN, Daly MJ (2005): Genome-wide association studies for common diseases and complex traits. *Nat Rev Genet* 6(2), 95-108.

-
- Hoff AL, Svetina C, Shields G, Stewart J, DeLisi LE (2005): Ten year longitudinal study of neuropsychological functioning subsequent to a first episode of schizophrenia. *Schizophr Res* 78(1), 27-34.
- Hori H, Yamamoto N, Fujii T, Teraishi T, Sasayama D, Matsuo J, Kawamoto Y, Kinoshita Y, Ota M, Hattori K (2012): Effects of the CACNA1C risk allele on neurocognition in patients with schizophrenia and healthy individuals. *Sci Rep* 2, 634.
- Huber G., Gross G, Schuttler R (1979): Schizophrenia. Clinical course and social psychiatric long term examinations of schizophrenic patients hospitalized in Bonn from 1945-1959. *Monogr Gesamtgeb Psychiatr Psychiatry* 21, 1-399.
- Ivorra JL, Rivero O, Costas J, Iniesta R, Arrojo M, Ramos-Ríos R, Carracedo A, Palomo T, Rodriguez-Jimenez R, Cervilla J (2014): Replication of previous genome-wide association studies of psychiatric diseases in a large schizophrenia case-control sample from Spain. *Schizophr Res* 159(1), 107-113.
- Jablensky A (1995): Schizophrenia: recent epidemiologic issues. *Epidemiol Rev* 17(1), 10-20.
- Jablensky A, Sartorius N, Ernberg G, Anker M, Korten A, Cooper JE, Day R, Bertelsen A (1992): Schizophrenia: manifestations, incidence and course in different cultures. A World Health Organization ten-country study. *Psychol Med Monogr Suppl* 20, 1-97.
- Jeck WR, Siebold AP, Sharpless NE (2012): Review: a meta-analysis of GWAS and age-associated diseases. *Aging Cell* 11(5), 727-731.
- Jiang H, Qiao F, Li Z, Zhang Y, Cheng Y, Xu X, Yu L (2015): Evaluating the association between CACNA1C rs1006737 and schizophrenia risk: A meta-analysis. *Asia Pac Psychiatry* doi: 10.1111/appy.12173. [Epub ahead of print].
- Johannsen S, Duning K, Pavenstädt H, Kremerskothen J, Boeckers TM (2008): Temporal-spatial expression and novel biochemical properties of the memory-related protein KIBRA. *Neuroscience* 155(4), 1165-1173.

- Johnson MB, Kawasawa YI, Mason CE, Krsnik Z, Coppola G, Bogdanović D, Geschwind DH, Mane SM, State MW, Sestan N (2009): Functional and evolutionary insights into human brain development through global transcriptome analysis. *Neuron* 62(4), 494-509.
- Johnson-Selfridge M, Zalewski C (2001): Moderator variables of executive functioning in schizophrenia: meta-analytic findings. *Schizophr Bull* 27(2), 305-316.
- Karow T, Lang-Roth R: *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie: vorlesungsorientierte Darstellung und klinischer leitfaden*. 17. Auflage; Pulheim 2009.
- Kauppi K, Nilsson LG, Adolfsson R, Eriksson E, Nyberg L (2011): KIBRA polymorphism is related to enhanced memory and elevated hippocampal processing. *J Neurosci* 31(40), 14218-14222.
- Kay SR, Fiszbein A, Opler LA (1987): The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 13(2), 261-276.
- Kendler KS, Gardner CO (1997): The risk for psychiatric disorders in relatives of schizophrenic and control probands: a comparison of three independent studies. *Psychol Med* 27, 411-419.
- Kety SS, Wender PH, Jacobsen B, Ingraham LJ, Jansson L, Faber B, Kinney DK (1994): Mental illness in the biological and adoptive relatives of schizophrenic adoptees. Replication of the Copenhagen Study in the rest of Denmark. *Am J Psychiatry* 151(6), 203-209.
- Kinon BJ, Lieberman JA (1996): Mechanisms of action of atypical antipsychotic drugs: a critical analysis. *Psychopharmacology (Berl)* 124(1-2), 2-34.
- Kissling W, Höffler J, Seemann U, Müller P, Rütger E, Trenckmann U, Uber A, Graf von der Schulenburg JM, Glaser P, Glaser T (1999): Direct and indirect costs of schizophrenia. *Fortschr Neurol Psychiatr* 67(1), 29-36.
- Klingberg S, Wölwer W, Engel C, Wittorf A, Herrlich J, Meisner C, Buchkremer G, Wiedemann G (2011): Negative symptoms of schizophrenia as primary target

of cognitive behavioral therapy: results of the randomized clinical TONES study. *Schizophr Bull* 37(2), 98-110.

Klinische Forschergruppe 241. Genoty-Phänotyp Beziehungen und die Neurobiologie des longitudinalen Psychoseverlaufs. http://www.kfo241.de/gwas_de.php.

Knapp M (1997): Costs of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 171, 509-518.

Kobrinisky E, Duong SQ, Sheydina A, Soldatov NM (2011): Microdomain organization and frequency-dependence of CREB-dependent transcriptional signaling in heart cells. *FASEB J* 25(5), 1544-1555.

Kongs SK, Thompson LL, Iverson GL, Heaton RK: WCST-64: Wisconsin Card Sorting Test-64 Cardversion. Lutz, Psychological assesement Ressources, USA 2000.

König F (1986): Kreativitätsdiagnostik als essentieller Bestandteil der Intelligenzdiagnostik. *Diagnostica* 4, 345-357.

Kremerskothen J, Plaas C, Büther K, Finger I, Veltel S, Matanis T, Liedtke T, Barnekow A (2003): Characterization of KIBRA, a novel WW domain-containing protein. *Biochem Biophys Res Commun* 300(4):862-867.

Krug A, Nieratschker V, Markov V, Krach S, Jansen A, Zerres K, Eggermann T, Stöcker T, Shah NJ, Treutlein J (2010): Effect of CACNA1C rs1006737 on neural correlates of verbal fluency in healthy individuals. *Neuroimage* 49(2), 1831-1836.

Krug A, Witt SH, Backes H, Dietsche B, Nieratschker V, Shah NJ, Nöthen MM, Rietschel M, Kircher T (2014): A genome-wide supported variant in CACNA1C influences hippocampal activation during episodic memory encoding and retrieval. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 264(2), 103-110.

Kwon E, Wang W, Tsai LH (2013): Validation of schizophrenia-associated genes CSMD1, C10orf26, CACNA1C and TCF4 as miR-137 targets. *Mol Psychiatry* 18(1), 11-12.

Lange C, Heuft G (2002): Die Beeinträchtigungsschwere in der psychosomatischen und psychiatrischen Qualitätssicherung: Global Assessment of Functioning Scale (GAF) vs. Beeinträchtigungsschwere-Score (BSS).

Zeitschrift für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie 48(3), 256-269.

Laruelle M, Abi-Dargham A, van Dyck CH, Gil R, D'Souza CD, Erdos J, McCance E, Rosenblatt W, Fingado C, Zoghbi SS (1996): Single photon emission computerized tomography imaging of amphetamine-induced dopamine release in drug-free schizophrenic subjects. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93(17), 9235-9240.

Lautenbacher S, Möser C: In: Lautenbacher S, Gauggel S: *Neuropsychologie psychischer Störungen*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, 2004.

Lee SH, Ripke S, Neale BM, Faraone SV, Purcell SM, Perlis RH, Mowry BJ, Thapar A, Goddard ME, Witte JS (2013): Genetic relationship between five psychiatric disorders estimated from genome-wide SNPs. *Nat Genet* 45(9), 984-994.

Lencz T, Szeszko PR, DeRosse P, Burdick KE, Bromet EJ, Bilder RM, Malhotra AK (2010): A schizophrenia risk gene, ZNF804A, influences neuroanatomical and neurocognitive phenotypes. *Neuropsychopharmacology* 35(11), 2284-2291.

Lett TA, Chakavarty MM, Felsky D, Brandl EJ, Tiwari AK, Gonçalves VF, Rajji TK, Daskalakis ZJ, Meltzer HY, Lieberman JA (2013): The genome-wide supported microRNA-137 variant predicts phenotypic heterogeneity within schizophrenia. *Mol Psychiatry* 18(4), 443-450.

Lewandowski KE (2007): Relationship of catechol-O-methyltransferase to schizophrenia and its correlates: evidence for associations and complex interactions. *Harv Rev Psychiatry* 5, 233-244.

Lewis DA, Levitt P (2002): Schizophrenia as a disorder of neurodevelopment. *Annual Review of Neuroscienc* 25, 409 - 432.

Lin K, Jackowski AP, Carrete H Jr, de Araújo Filho GM, Silva HH, Guaranha MS, Guilhoto LM, Bressan RA, Yacubian EM (2009): Voxel-based morphometry evaluation of patients with photosensitive juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Res* 86(2-3), 38-145.

-
- Lüllman H, Mohr K: Neuroleptika in: Pharmakologie und Toxikologie. 14.Aufl; Thieme, Stuttgart 1999, 310-315.
- Lustig C, Snyder AZ, Bhakta M, O'Brien KC, McAvoy M, Raichle ME, Morris JC, Buckner RL (2003): Functional deactivations: change with age and dementia of the Alzheimer type. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100(24), 4504-14509.
- Maher B (2008): Personal genomes: The case of the missing heritability. *Nature* 2008 456(7218), 18-21.
- Maier W, Lichtermann D, Rietschel M, Held T, Falkai P, Wagner M, Schwab S (1999): Genetics of schizophrenic disorders. New concepts and findings. *Nervenarzt* 70(11), 955-969.
- Manolio TA (2010): Genomewide association studies and assessment of the risk of disease. *N Engl J Med* 363(2), 166-176.
- McAllister AK (2014): Major histocompatibility complex I in brain development and schizophrenia. *Biol Psychiatry* 75(4), 262-268.
- McAlonan GM, Cheung V, Cheung C, Suckling J, Lam GY, Tai KS, Yip L, Murphy DG, Chua SE (2005): Mapping the brain in autism. A voxel-based MRI study of volumetric differences and intercorrelations in autism. *Brain* 128(2), 268-276.
- McGuffin P, Owen MJ, Farmer AE (1995): Genetic basis of schizophrenia. *Lancet* 346(8976), 678-682.
- McKenna PJ, Tamlyn D, Lund CE, Mortimer AM, Hammond S, Baddeley AD (1990): Amnesic syndrome in schizophrenia. *Psychol Med* 20(4), 967-972.
- Meier S, Demirakca T, Brusniak W, Wolf I, Liebsch K, Tunc-Skarka N, Nieratschker V, Witt SH, Matthäus F, Ende G (2012): SCN1A affects brain structure and the neural activity of the aging brain. *Biol Psychiatry* 72(8), 677-683.
- Meyer-Lindenberg AS, Olsen RK, Kohn PD, Brown T, Egan MF, Weinberger DR, Berman KF (2005): Regionally specific disturbance of dorsolateral prefrontal-hippocampal functional connectivity in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 62(4), 379-386.

- Mills RE, Walter K, Stewart C, Handsaker RE, Chen K, Alkan C, Abyzov A, Yoon SC, Ye K, Cheetham RK (2011): Mapping copy number variation by population-scale genome sequencing. *Nature* 470(7332), 59-65.
- Milnik A, Heck A, Vogler C, Heinze HJ, de Quervain DJ, Papassotiropoulos A (2012): Association of KIBRA with episodic and working memory: a meta-analysis. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 159B(8), 958-969.
- Miyake A, Shah NU: *Models of Working Memory: Mechanisms of active maintenance and executive control*. Cambridge Univ. Press, New York 1999.
- Mohamed S, Paulsen JS, O'Leary D, Arndt S, Andreasen N (1999): Generalized cognitive deficits in schizophrenia: a study of first-episode patients. *Arch Gen Psychiatry* 56(8), 749-754.
- Mohnke S, Erk S, Schnell K, Schütz C, Romanczuk-Seiferth N, Grimm O, Haddad L, Pöhlend L, Garbusow M, Schmitgen MM (2014): Further Evidence for the Impact of a Genome-Wide-Supported Psychosis Risk Variant in ZNF804A on the Theory of Mind Network. *Neuropsychopharmacology* 39(5), 1196-205.
- Möller HJ, Bandelow B, Bauer M, Hampel H, Herpertz SC, Soyka M, Barnikol UB, Lista S, Severus E, Maier W (2015): DSM-5 reviewed from different angles: goal attainment, rationality, use of evidence, consequences—part 2: bipolar disorders, schizophrenia spectrum disorders, anxiety disorders, obsessive-compulsive disorders, trauma- and stressor-related disorders, personality disorders, substance-related and addictive disorders, neurocognitive disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 265(2), 87-106.
- Mössner R, Maier W, Rujescu D (2009): Progress in locating the genetic causes of schizophrenia. *Nervenarzt* 80(1), 6, 8, 10-11.
- Moosmang S, Lenhardt P, Haider N, Hofmann F, Wegener JW (2005a): Mouse models to study L-type calcium channel function. *Pharmacol Ther* 106(3), 347-355.
- Moosmang S, Haider N, Klugbauer N, Adelsberger H, Langwieser N, Müller J, Stuess M, Marais E, Schulla V, Lacinova L (2005b): Role of hippocampal Cav1.2 Ca²⁺ channels in NMDA receptor-independent synaptic plasticity and spatial memory. *J Neurosci* 25(43), 9883-9892.

- Mortensen PB, Pedersen CB, Westergaard T, Wohlfahrt J, Ewald H, Mors O, Andersen PK, Melbye M (1999): Effects of family history and place and season of birth on the risk of schizophrenia. *N Engl J Med* 340(8), 603-608.
- Moskvina V, Craddock N, Holmans P, Nikolov I, Pahwa JS, Green E, Wellcome Trust Case Control Consortium, Owen MJ, O'Donovan MC (2009): Gene-wide analyses of genome-wide association data sets: evidence for multiple common risk alleles for schizophrenia and bipolar disorder and for overlap in genetic risk. *Mol Psychiatry* 14(3), 252-260.
- Mothersill O, Morris DW, Kelly S, Rose EJ, Fahey C, O'Brien C, Lyne R, Reilly R, Gill M, Corvin AP (2014): Effects of MIR137 on fronto-amygdala functional connectivity. *Neuroimage* 90, 189-95.
- Munro JC, Russell AJ, Murray RM, Kerwin RW, Jones PB (2002): IQ in childhood psychiatric attendees predicts outcome of later schizophrenia at 21 year follow-up. *Acta Psychiatr Scand* 106(2), 139-142.
- Nachman MW (2001): Single nucleotide polymorphisms and recombination rate in humans. *Trends Genet* 17(9), 481-485.
- Nacmias B, Bessi V, Bagnoli S, Tedde A, Cellini E, Piccini C, Sorbi S, Bracco L (2008): KIBRA gene variants are associated with episodic memory performance in subjective memory complaints. *Neurosci Lett* 436(2), 145-147.
- Need AC, Attix DK, McEvoy JM, Cirulli ET, Linney KN, Wagoner AP, Gumbs CE, Giegling I, Möller HJ, Francks C (2008): Failure to replicate effect of Kibra on human memory in two large cohorts of European origin. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 147B(5), 667-668.
- Ng MY, Levinson DF, Faraone SV, Suarez BK, DeLisi LE, Arinami T, Riley B, Paunio T, Pulver AE, Irmansyah (2009): Meta-analysis of 32 genome-wide linkage studies of schizophrenia. *Mol Psychiatry* 14(8), 774-785.
- Nyegaard M, Demontis D, Foldager L, Hedemand A, Flint TJ, Sørensen KM, Andersen PS, Nordentoft M, Werge T, Pedersen CB (2010): CACNA1C (rs1006737) is associated with schizophrenia. *Mol Psychiatry* 15(2), 119-121.

- O'Donovan MC, Craddock N, Norton N, Williams H, Peirce T, Moskvina V, Nikolov I, Hamshere M, Carroll L, Georgieva L (2008): Identification of loci associated with schizophrenia by genome-wide association and follow-up. *Nat Genet* 40(9), 1053-1055.
- Papassotiropoulos A, Stephan DA, Huentelman MJ, Hoerndli FJ, Craig DW, Pearson JV, Huynh KD, Brunner F, Corneveaux J, Osborne D (2006): Common Kibra alleles are associated with human memory performance. *Science* 314(5798):475-478.
- Papassotiropoulos A, Henke K, Stefanova E, Aerni A, Müller A, Demougin P, Vogler C, Sigmund JC, Gschwind L, Huynh KD (2011): A genome-wide survey of human short-term memory. *Mol Psychiatry* 16(2), 184-192.
- Park S, Püschel J, Sauter BH, Rentsch M, Hell D (2002): Spatial selective attention and inhibition in schizophrenia patients during acute psychosis and at 4-month follow-up. *Biol Psychiatry* 51(6), 498-506.
- Paulus FM, Krach S, Bedenbender J, Pyka M, Sommer J, Krug A, Knake S, Nöthen MM, Witt SH (2013): Partial support for ZNF804A genotype-dependent alterations in prefrontal connectivity. *Hum Brain Mapp* 34(2), 304-313.
- Paulus FM, Bedenbender J, Krach S, Pyka M, Krug A, Sommer J, Mette M, Nöthen MM, Witt SH, Rietschel M (2014): Association of rs1006737 in CACNA1C with alterations in prefrontal activation and fronto-hippocampal connectivity. *Hum Brain Mapp* 35(4), 1190-1200.
- Paulzen M, Schneider F (2014): Schizophrenia and other psychotic disorders in DSM-5: summary of the changes compared to DSM-IV. *Nervenarzt* 85(5), 533-542.
- Pearlson GD (2000): Neurobiology of schizophrenia. *Ann Neurol* 48(4), 556-566.
- Preuschhof C, Heekeren HR, Li SC, Sander T, Lindenberger U, Bäckman L (2010): KIBRA and CLSTN2 polymorphisms exert interactive effects on human episodic memory. *Neuropsychologia* 48(2), 402-408.

-
- Pukrop R, Matuschek E, Ruhrmann S, Brockhaus-Dumke A, Tendolkar I, Bertsch A, Klosterkötter J (2003): Dimensions of working memory dysfunction in schizophrenia. *Schizophr Res* 62(3), 259-268.
- Purcell SM, Wray NR, Stone JL, Visscher PM, O'Donovan MC, Sullivan PF, Sklar P (2009): Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature* 460(7256), 748-752.
- Ragoussis J, Elvidge GP, Kaur K, Colella S (2006): Matrix-assisted laser desorption/ionisation, time-of-flight mass spectrometry in genomics research. *PLoS Genet* 2(7), e100.
- Rasetti R, Sambataro F, Chen Q, Callicott JH, Mattay VS, Weinberger DR (2011): Altered cortical network dynamics: a potential intermediate phenotype for schizophrenia and association with ZNF804A. *Arch Gen Psychiatry* 68(12), 1207-1217.
- Redon R, Ishikawa S, Fitch KR, Feuk L, Perry GH, Andrews TD, Fiegler H, Shapero MH, Carson AR, Chen W (2006): Global variation in copy number in the human genome. *Nature* 444(7118), 444-454.
- Reitan RM, Wolfson D (1995): Category Test and trail making test as measures of frontal lobe functions. *The Clinical Neuropsychologist* 9(1), 50-56.
- Rey MJ, Schulz P, Costa C, Dick P, Tissot R (1989): Guidelines for the dosage of neuroleptics. I: Chlorpromazine equivalents of orally administered neuroleptics. *Int Clin Psychopharmacol* 4(2), 95-104.
- Riecher-Rossler A, Häfner H (1993): Schizophrenia and oestrogens--is there an association? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 242(6), 323-328.
- Riehemann S, Volz HP, Stützer P, Smesny S, Gaser C, Sauer H (2001): Hypofrontality in neuroleptic-naive schizophrenic patients during the Wisconsin Card Sorting Test--a fMRI study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 251(2), 66-71.
- Riley B, Thiselton D, Maher BS, Bigdeli T, Wormley B, McMichael GO, Fanous AH, Vladimirov V, O'Neill FA, Walsh D (2010): Replication of association between

schizophrenia and ZNF804A in the Irish Case-Control Study of Schizophrenia sample. *Mol Psychiatry* 15(1), 29-37.

Ripke S, Sanders AR, Kendler KS, Levinson DF, Sklar P, Holmans PA, Lin DY, Duan J, Ophoff RA, Andreassen OA (2011): Genome-wide association study identifies five new schizophrenia loci. *Nat Genet* 43(10), 969-976.

Ripke S, O'Dushlaine C, Chambert K, Moran JL, Kähler AK, Akterin S, Bergen SE, Collins AL, Crowley JJ, Fromer M (2013): Genome-wide association analysis identifies 13 new risk loci for schizophrenia. *Nat Genet* 45(10), 1150-1159.

Ripke S, Neale BM, Corvin A, Walters JT, Farh KH, Holmans PA, Lee P, Bulik-Sullivan B, Collier DA, Huang H (2014): Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature* 511(7510), 421-427.

Rosen WG (1980): Verbal Fluency in Aging and Dementia. *J Clin Neuropsych* 2(2), 135-146.

Rossell SL, David AS (2006): Are semantic deficits in schizophrenia due to problems with access or storage? *Schizophr Res* 82(2-3), 121-134.

Rouillon F, Toumi M, Dansette GY, Benyaya J, Auquier P (1997): Some aspects of the cost of schizophrenia in France. *Pharmacoeconomics* 11(6), 578-594.

Sachidanandam R, Weissman D, Schmidt SC, Kakol JM, Stein LD, Marth G, Sherry S, Mullikin JC, Mortimore BJ, International SNP Map Working Group (2001): A map of human genome sequence variation containing 1.42 million single nucleotide polymorphisms. *Nature* 409(6822), 928-933.

Sartorius N, Jablensky A, Korten A, Ernberg G, Anker M, Cooper JE, Day R (1986): Early manifestations and first-contact incidence of schizophrenia in different cultures. A preliminary report on the initial evaluation phase of the WHO Collaborative Study on determinants of outcome of severe mental disorders. *Psychol Med* 16(4), 909-928.

Saykin AJ, Gur RC, Gur RE, Mozley PD, Mozley LH, Resnick SM, Kester DB, Stafiniak P (1991): Neuropsychological function in schizophrenia. Selective impairment in memory and learning. *Arch Gen Psychiatry* 48(7), 618-624.

- Sepp M, Pruunsild P, Timmusk T (2012): Pitt-Hopkins syndrome-associated mutations in TCF4 lead to variable impairment of the transcription factor function ranging from hypomorphic to dominant-negative effects. *Hum Mol Genet* 21(13), 2873-2888.
- Scheurich A, Muller MJ, Wetzel H, Anghelescu I, Klawe C, Ruppe A, Lorch B, Himmerich H, Heidenreich M, Schmid G (2000): Reliability and validity of the German version of the European Addiction Severity Index (EuropASI). *J Stud Alcohol* 61(6), 916-919.
- Schmitt A, Malchow B, Hasan A, Falkai P (2014): The impact of environmental factors in severe psychiatric disorders. *Front Neurosci* 8, 19.
- Schmitt A, Koschel J, Zink M, Bauer M, Sommer C, Frank J, Treutlein J, Schulze T, Schneider-Axmann T, Parlapani E (2010): Gene expression of NMDA receptor subunits in the cerebellum of elderly Patients with schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 260(2), 101-111.
- Schmitt A, Malchow B, Keeser D, Falkai P, Hasan A (2015): Neurobiology of schizophrenia : New findings from the structure to the molecules. *Nervenarzt* 86(3), 324-331.
- Schneider A, Huentelman MJ, Kremerskothen J, Duning K, Spoelgen R, Nikolich K (2010): KIBRA: A New Gateway to Learning and Memory? *Front Aging Neurosci* 2, 4.
- Schneider K: *Klinische Psychopathologie*. Thieme, Stuttgart 1950.
- Schosser A, Aschauer H (2004): In search of susceptibility genes for schizophrenia. *Wien Klin Wochenschr* 116(24):827-833.
- Schwab SG, Wildenauer DB (2013): Genetics of psychiatric disorders in the GWAS era: an update on schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 263(2), 147-154.
- Schwab SG, Kusumawardhani AA, Dai N, Qin W, Wildenauer MD, Agiananda F, Amir N, Antoni R, Arsianti T, Asmarahadi A (2013): Association of rs1344706 in the ZNF804A gene with schizophrenia in a case/control sample from Indonesia. *Schizophr Res* 147(1), 46-52.

- Shi J1, Levinson DF, Duan J, Sanders AR, Zheng Y, Pe'er I, Dudbridge F, Holmans PA, Whittemore AS, Mowry BJ (2009): Common variants on chromosome 6p22.1 are associated with schizophrenia. *Nature* 460(7256), 753-757.
- Siever LJ, Davis KL (2004): The pathophysiology of schizophrenia disorders: perspectives from the spectrum. *Am J Psychiatry* 161(3), 398-413.
- Sklar P, Smoller JW, Fan J, Ferreira MA, Perlis RH, Chambert K, Nimgaonkar VL, McQueen MB, Faraone SV, Kirby A (2008): Whole-genome association study of bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 13(6), 558-569.
- Smrt RD, Szulwach KE, Pfeiffer RL, Li X, Guo W, Pathania M, Teng ZQ, Luo Y, Peng J, Bordey A (2010): MicroRNA miR-137 regulates neuronal maturation by targeting ubiquitin ligase mind bomb-1. *Stem Cells* 28(6), 1060-70.
- Sobizack N, Albus M, Hubmann W, Mohr F, Binder J, Hecht S, Scherer J (1999): Neuropsychological deficits in the initial acute episode of schizophrenia. A comparison with chronic schizophrenic patients. *Nervenarzt* 70(5), 408-415.
- Spree O, Strauss E: *A Compendium of neuropsychological Tests*. University Press, Oxford, 1998.
- Squire LR (1982): The neuropsychology of human memory. *Annu Rev Neurosci* 1982(5), 241-723.
- Stephan KE, Friston KJ, Frith CD (2009): Dysconnection in schizophrenia: from abnormal synaptic plasticity to failures of self-monitoring. *Schizophr Bull* 35(3), 509-527.
- Stefansson F H, Ophoff RA, Steinberg S, Andreassen OA, Cichon S, Rujescu D, Werge T, Pietiläinen OP, Mors O, Mortensen PB (2009): Common variants conferring risk of schizophrenia. *Nature* 460(7256), 744-747.
- Sturm W, de Simone A, Krause BJ, Specht K, Hesselmann V, Radermacher I, Herzog H, Tellmann L, Müller-Gärtner HW, Willmes K (1999): Functional anatomy of intrinsic alertness: evidence for a fronto-parietal-thalamic-brainstem network in the right hemisphere. *Neuropsychologia* 37(7), 797-805.

-
- Sullivan PF, Kendler KS, Neale MC (2003): Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies. *Arch Gen Psychiatry* 60(12), 1187-1192.
- Szulwach KE, Li X, Smrt RD, Li Y, Luo Y, Lin L, Santistevan NJ, Li W, Zhao X, Jin P (2010): Cross talk between microRNA and epigenetic regulation in adult neurogenesis. *J Cell Biol* 189(1), 127-141.
- Sun G, Ye P, Murai K, Lang MF, Li S, Zhang H, Li W, Fu C, Yin J, Wang A (2011): miR-137 forms a regulatory loop with nuclear receptor TLX and LSD1 in neural stem cells. *Nat Commun* 2, 529.
- Sun Y, Hu D, Liang J, Bao YP, Meng SQ, Lu L, Shi J (2015): Association between variants of zinc finger genes and psychiatric disorders: Systematic review and meta-analysis. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 168B(1), 14-35.
- Tandon R, Keshavan MS, Nasrallah HA (2008): Schizophrenia, "just the facts" what we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology. *Schizophr Res* 102(1-3), 1-18.
- Tang K, Fu D, Kötter S, Cotter RJ, Cantor CR, Köster H (1995): Matrix-assisted laser desorption/ionization mass spectrometry of immobilized duplex DNA probes. *Nucleic Acids Res* 23(16), 3126-3131.
- Thimm M, Kircher T, Kellermann T, Markov V, Krach S, Jansen A, Zerres K, Eggermann T, Stöcker T, Shah NJ (2011): Effects of a CACNA1C genotype on attention networks in healthy individuals. *Psychol Med* 41(7), 1551-1561.
- Tolle R (2008): Eugen Bleuler (1857-1939) and German psychiatry. *Nervenarzt* 79(1), 90-6, 98.
- Tombaugh TN (2004): Trail Making Test A and B: normative data stratified by age and education. *Arch Clin Neuropsychol*. 19(2), 203-214.
- Torrey EF, Miller J, Rawlings R, Yolken RH (1997): Seasonality of births in schizophrenia and bipolar disorder: a review of the literature. *Schizophr Res* 28(1), 1-38.

- Tsai G, van Kammen DP, Chen S, Kelley ME, Grier A, Coyle JT (1998): Glutamatergic neurotransmission involves structural and clinical deficits of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 44(8), 667-674.
- Tulving E: Episodic and semantic memory. In: Tulving E, Donaldson W: *Organisation of memory*. Academic Press, New York 1972, 381-403.
- van Erp TG, Guella I, Vawter MP, Turner J, Brown GG, McCarthy G, Greve DN, Glover GH, Calhoun VD, Lim KO (2014): Schizophrenia miR-137 Locus Risk Genotype is Associated with Dorsolateral Prefrontal Cortex Hyperactivation. *Biol Psychiatry* 75(5), 398-405.
- Vassos E, Bramon E, Picchioni M, Walshe M, Filbey FM, Kravariti E, McDonald C, Murray RM, Collier DA, Touloupoulou T (2010): Evidence of association of KIBRA genotype with episodic memory in families of psychotic patients and controls. *J Psychiatr Res* 44(12), 795-798.
- Visscher PM, Brown MA, McCarthy MI, Yang J (2012): Five years of GWAS discovery. *Am J Hum Genet* 90(1), 7-24.
- Volz HP, Rzanny R, May S, Hegewald H, Preussler B, Hajek M, Kaiser WA, Sauer H (1997): 31P magnetic resonance spectroscopy in the dorsolateral prefrontal cortex of schizophrenics with a volume selective technique--preliminary findings. *Biol Psychiatry* 41(6), 644-648.
- Vyas NS, Ahn K, Stahl DR, Caviston P, Simic M, Netherwood S, Puri BK, Lee Y, Aitchison KJ (2014): Association of KIBRA rs17070145 polymorphism with episodic memory in the early stages of a human neurodevelopmental disorder. *Psychiatry Res* 220(1-2), 37-43.
- Walters JT, Corvin A, Owen MJ, Williams H, Dragovic M, Quinn EM, Judge R, Smith DJ, Norton N, Giegling I (2010): Psychosis susceptibility gene ZNF804A and cognitive performance in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 67(7), 692-700.
- Wassink TH, Epping EA, Rudd D, Axelsen M, Ziebell S, Fleming FW, Monson E, Ho BC, Andreasen NC (2012): Influence of ZNF804a on brain structure volumes and symptom severity in individuals with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 69(9), 885-892.

- Weinberger DR (1996): On the plausibility of "the neurodevelopmental hypothesis" of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 14(3), 1-11.
- Weiss LA, Escayg A, Kearney JA, Trudeau M, MacDonald BT, Mori M, Reichert J, Buxbaum JD, Meisler MH (2003): Sodium channels SCN1A, SCN2A and SCN3A in familial autism. *Mol Psychiatry* 8(2), 186-194.
- West AE, Chen WG, Dalva MB, Dolmetsch RE, Kornhauser JM, Shaywitz AJ, Takasu MA, Tao X, Greenberg ME (2001): Calcium regulation of neuronal gene expression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98(20), 11024-11031.
- Wheeler DG, Barrett CF, Groth RD, Safa P, Tsien RW. CaMKII locally encodes L-type channel activity to signal to nuclear CREB in excitation-transcription coupling. *J Cell Biol.* 2008 Dec 1;183(5):849-63.
- Whitaker WR, Clare JJ, Powell AJ, Chen YH, Faull RL, Emson PC (2000): Distribution of voltage-gated sodium channel alpha-subunit and beta-subunit mRNAs in human hippocampal formation, cortex, and cerebellum. *J Comp Neurol* 422(1), 123-139.
- Wirgenes KV, Sønderby IE, Haukvik UK, Mattingsdal M, Tesli M, Athanasiu L, Sundet K, Røssberg JI, Dale AM, Brown AA (2012): TCF4 sequence variants and mRNA levels are associated with neurodevelopmental characteristics in psychotic disorders. *Transl Psychiatry* 2, e112.
- Wobrock T, Schneider M, Kadovic D, Schneider-Axmann T, Ecker UK, Retz W, Rösler M, Falkai P (2008): Reduced cortical inhibition in first-episode schizophrenia. *Schizophr Res* 105(1-3), 252-261.
- Wobrock T, Schneider-Axmann T, Retz W, Rösler M, Kadovic D, Falkai P, Schneider M (2009): Motor circuit abnormalities in first-episode schizophrenia assessed with transcranial magnetic stimulation. *Pharmacopsychiatry* 42(5), 194-201.
- Wobrock T, Hasan A, Malchow B, Wolff-Menzler C, Guse B, Lang N, Schneider-Axmann T, Ecker UK, Falkai P (2010): Increased cortical inhibition deficits in first-episode schizophrenia with comorbid cannabis abuse. *Psychopharmacology (Berl)* 208(3), 353-363.

- Wolf RC, Vasic N, Walter H (2006): The concept of working memory in schizophrenia: current evidence and future perspectives. *Fortschr Neurol Psychiatr* 74(8), 449-468.
- Woods SW (2003): Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 64(6), 663-667.
- Wright IC, Rabe-Hesketh S, Woodruff PW, David AS, Murray RM, Bullmore ET (2000): Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 157(1), 16-25.
- Yasuda Y, Hashimoto R, Ohi K, Fukumoto M, Takamura H, Iike N, Yoshida T, Hayashi N, Takahashi H, Yamamori H (2010): Association study of KIBRA gene with memory performance in a Japanese population. *World J Biol Psychiatry* 11(7), 852-857.
- Zalla T, Joyce C, Szöke A, Schürhoff F, Pillon B, Komano O, Perez-Diaz F, Bellivier F, Alter C, Dubois B (2004): Executive dysfunctions as potential markers of familial vulnerability to bipolar disorder and schizophrenia. *Psychiatry Res* 121(3), 207-217.
- Zhang Q, Shen Q, Xu Z, Chen M, Cheng L, Zhai J, Gu H, Bao X, Chen X, Wang K (2012): The effects of CACNA1C gene polymorphism on spatial working memory in both healthy controls and patients with schizophrenia or bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology* 37(3), 677-684.
- Zhang R, Yan JD, Valenzuela RK, Lu SM, Du XY, Zhong B, Ren J, Zhao SH, Gao CG, Wang L (2012): Further evidence for the association of genetic variants of ZNF804A with schizophrenia and a meta-analysis for genome-wide significance variant rs1344706. *Schizophr Res* 141(1), 40-47.
- Zheng F, Zhang Y, Xie W, Li W, Jin C, Mi W, Wang F, Ma W, Ma C, Yang Y (2014): Further evidence for genetic association of CACNA1C and schizophrenia: new risk loci in a Han Chinese population and a meta-analysis. *Schizophr Res* 52(1), 105-110.
- Zhu M, Liu T, Zhang J, Jia S, Tang W, Luo Y (2014): Association between rs1344706 of ZNF804A and schizophrenia: a meta-analysis. *Genomics Proteomics Bioinformatics* 12(6), 292-296.

Zubin J, Spring B (1977): Vulnerability--a new view of schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 86(2), 103-126.

Danksagung:

Ich möchte mich hier herzlichst bei Frau Prof. Dr. med. Andrea Schmitt (derzeit Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwig-Maximilians-Universität München) für die Überlassung des Themas meiner Dissertation und die wertvolle und intensive Betreuung meiner Dissertation bedanken.

Außerdem möchte ich mich herzlichst bei Herrn Prof. Dr. med. Thomas Wobrock (Zentrum für Seelische Gesundheit, Kreiskliniken Darmstadt-Dieburg) und Herrn Prof. Dr. med. Peter Falkai (derzeit Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwig-Maximilians-Universität München) für die Unterstützung meiner Dissertation bedanken.

Weiterhin möchte ich mich bei herzlichst bei Herrn Schneider-Axmann (Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwig-Maximilians-Universität München) für die große Unterstützung bei der Durchführung der statistischen Berechnungen bedanken.

Lebenslauf:

Ich wurde am 05.06.1981 in Rasht/Iran geboren. Von 1987 bis 1991 besuchte ich die Grundschule in Teheran/Iran. 1991 zog ich mit meiner Familie nach Deutschland und besuchte von 1991 bis 1993 die Orientierungsstufe in Göttingen bzw. Bovenden. Von 1993 bis 1998 besuchte ich das Otto-Hahn-Gymnasium in Göttingen und schloss im Jahre 2000 meine Schulausbildung mit der Allgemeinen Hochschulreife an der Georg-Christoph-Lichtenberg-Gesamtschule in Göttingen ab. Von 2000 bis 2001 leistete ich meinen Zivildienst an der Heinrich-Böll-Schule in Göttingen (Schule für Körperbehinderte). Ab dem Wintersemester 2001 studierte ich Humanmedizin an der Georg-August-Universität Göttingen und schloss 2008 das Studium mit dem Staatsexamen ab. Ab 2009 war ich im Rahmen meiner Dissertation als wissenschaftliche Hilfskraft in der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsmedizin Göttingen unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. Peter Falkai und meiner wissenschaftlichen Betreuerin Frau Prof. Dr. med. Andrea Schmitt beschäftigt. Ende 2009 begann ich meine Weiterbildungszeit als Weiterbildungsarzt in der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsmedizin Göttingen unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. Peter Falkai. In diesem Rahmen rotierte ich zwecks der einjährigen Neurologieweiterbildung in die Klinik für Neurologie der Universitätsmedizin Göttingen unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. Mathias Bähr. Anfang März 2015 schloss ich meine Facharztausbildung mit der Facharztprüfung ab. Aktuell bin ich als Facharzt in der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsmedizin Göttingen unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. Jens Wiltfang beschäftigt.