

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

Direktor: Herr Prof. Dr. med. Peter Falkai

Assoziation von Polymorphismen im COMT-Gen mit der
Schizophrenie und dem Arbeitsgedächtnis als Endophänotyp

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Humanbiologie
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Claudia Sophia Büttner

aus
Regensburg

2016

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dan Rujescu

Mitberichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Caroline Jung-Sievers, MSc
Prof. Dr. med. Ortrud Steinlein

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Priv.-Doz. Dr. Ina Giegling

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hicel

Tag der mündlichen Prüfung: 20.06.2016

„Wer glaubt, etwas zu sein, hat aufgehört, etwas zu werden.“

Philip Rosenthal

Gewidmet meinen Eltern und meinem Ehemann Stefan

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	4
1.1	Schizophrenie.....	4
1.1.1	Symptomatik und klinische Subtypen.....	4
1.1.2	Epidemiologie.....	5
1.1.3	Verlauf und Prognose.....	6
1.1.4	Ätiopathogenese.....	7
1.1.5	Genetik der Schizophrenie.....	11
1.1.5.1	Populationsgenetische Studien.....	11
1.1.5.2	Kopplungs- und Assoziationsstudien.....	12
1.1.5.3	Lokalisation von Kandidatengenen.....	13
1.2	Das Endophänotypen-Konzept.....	24
1.2.1	Definition von Endophänotypen.....	25
1.2.2	Endophänotypen in der Schizophrenie.....	26
1.3	Arbeitsgedächtnis.....	28
1.3.1	Arbeitsgedächtnismodelle.....	29
1.3.1.1	Arbeitsgedächtnismodell nach Baddeley.....	29
1.3.1.2	Prozessorientierte Sichtweise.....	30
1.3.1.3	Neuroanatomisch orientierte Sichtweise.....	32
1.3.2	Arbeitsgedächtnisdefizite in der Schizophrenie.....	33
1.4	Dopaminerges System.....	35
1.4.1	Dopamin.....	36
1.4.2	Dopaminrezeptoren und Bahnsysteme im Gehirn.....	37
1.4.3	Dopaminhypothese der Schizophrenie.....	39
1.5	COMT als Teil des dopaminergen Systems.....	41
1.5.1	Genstruktur und Isoformen.....	41
1.5.2	Polymorphismen im COMT-Gen.....	43
1.5.3	Polymorphismen im COMT-Gen und deren Einfluss auf die Enzymaktivität.....	44
1.5.4	COMT-Polymorphismus und Schizophrenie.....	45
1.5.5	COMT-Polymorphismen, Kognition und der Endophänotyp Arbeitsgedächtnis.....	47
1.6	Fragestellung.....	50

2	Material und Methoden	51
2.1	Vorbedingungen der Studiendurchführung	51
2.2	Studienteilnehmer	51
2.2.1	Fall-Kontroll-Assoziationsstudie	51
2.2.1.1	Kontrollen	51
2.2.1.2	Patienten	53
2.2.2	Endophänotypenstudie.....	54
2.3	Instrumente zur Erfassung psychologischer und psychiatrischer Parameter	54
2.3.1	Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV (SKID I / SKID II).....	54
2.3.2	Family History Assessment Module (FHAM)	55
2.3.3	Leipziger Ereignis- und Belastungsinventar (LEBI).....	55
2.3.4	Mini-Mental-State-Test (MMST).....	55
2.3.5	Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene in revidierter Form (HAWIE-R)	55
2.3.6	Wisconsin Card Sorting Test (WCST)	56
2.3.6.1	Testaufbau.....	56
2.3.6.2	Testdurchführung	58
2.3.6.3	Testauswertung.....	58
2.3.6.4	Gütekriterien	60
2.4	Genotypisierung	61
2.4.1	Auswahl und Unabhängigkeit der untersuchten SNPs	61
2.4.2	DNA-Extraktion	62
2.4.3	Bestimmung der DNA-Konzentration.....	63
2.4.4	iPLEX-Verfahren.....	64
2.5	Statistische Auswertung.....	68
3	Ergebnisse.....	70
3.1	Stichprobenbeschreibung	71
3.1.1	Fall-Kontroll-Stichprobe.....	71
3.1.2	Endophänotypenstichprobe	71
3.2	Beschreibung der Polymorphismen.....	72
3.3	Fall-Kontroll-Assoziationsstudie.....	74
3.4	Endophänotypenstudie	77

4	Diskussion	82
4.1	Diskussion der Methoden.....	83
4.2	Diskussion der Ergebnisse	89
4.2.1	Diskussion der Fall-Kontroll-Studie.....	89
4.2.2	Diskussion der Endophänotypenstudie	94
4.3	Ausblick auf zukünftige Untersuchungen	98
5	Zusammenfassung.....	101
6	Abkürzungen und Fachbegriffe	103
7	Literaturverzeichnis	107
8	Danksagung	152
9	Erklärung	153

1 Einleitung

1.1 Schizophrenie

Die Schizophrenie zählt zur Gruppe der endogenen Psychosen und stellt eine der schwerwiegendsten psychiatrischen Erkrankungen dar. Sie ist eine in ihren Kernsymptomen relativ einheitliche, in ihren Randphänomenen aber heterogene psychiatrische Erkrankung, die sowohl symptomatisch als auch neuropathologisch sehr vielfältig ist (Möller et al. 2011). Die Schizophrenie zählt zu den häufigsten Ursachen der Erwerbsunfähigkeit und damit weltweit zu den zehn Erkrankungen, die die höchsten Folgekosten verursachen (Murray und Lopez 1996, World Health Organisation 2001).

1.1.1 Symptomatik und klinische Subtypen

Die Schizophrenie wurde erstmals 1896 von Emil Kraepelin unter dem Namen „Dementia praecox“ („verfrühtes Verblöden“) als ein aus Halluzinationen, wahnhaften Vorstellungen, inadäquatem emotionalen Verhalten, stereotyper Motorik und gestörter Aufmerksamkeit zusammengesetztes Syndrom beschrieben (Kraepelin 1896).

Der Begriff Schizophrenie („Bewusstseinsspaltung“) wurde von Eugen Bleuler geprägt. Die Symptomatik der Schizophrenie kann nach verschiedenen Gesichtspunkten gegliedert werden. Die Lehre Bleulers unterteilt in die Grundsymptome formale Denkstörungen, Ich-Störungen, Affektstörungen sowie auch psychomotorische Störungen und in akzessorische Symptome wie Wahn, Halluzinationen und katatone Symptome (Bleuler und Jung 1908). Demgegenüber entwickelte Kurt Schneider eine Einteilung in Symptome ersten Ranges wie Wahrnehmung, dialogisierende akustische Halluzinationen, Gedanken-Lautwerden, Gedankenentzug, Gedankeneingabe, Gedankenausbreitung und andere Beeinflussungserlebnisse mit dem Charakter des „Gemachten“ und Symptome zweiten Ranges wie Wahneinfall, sonstige Halluzinationen wie z. B. optische, oder aber Affektveränderungen und Ratlosigkeit (Schneider 1938, Schneider 1946). Seit den 70er Jahren hat sich die Differenzierung nach Positivsymptomatik und Negativsymptomatik durchgesetzt, insbesondere im Hinblick auf prognostische und therapeutische Aspekte (Kay et al. 1987, Möller et al.

2009). Unter dem Begriff Positivsymptomatik werden Wahnvorstellungen, Halluzinationen und Ich-Erlebnis-Störungen, unter dem Begriff Negativsymptomatik Alogie, Affektverflachung, Apathie, Anhedonie, Asozialität und Aufmerksamkeitsstörungen zusammengefasst. Die Einteilung in klinische Subtypen wurde bereits 1896 von Emil Kraepelin in seiner ersten Beschreibung der Dementia praecox dargestellt.

Das Konzept der Schizophrenie in den heutigen Klassifikationssystemen ICD-10 (*International Classification of Diseases*, 10. Fassung) und DSM-IV bzw. DSM V (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth / Fifth Edition*) basiert im Wesentlichen auf dem Ansatz von Kraepelin. Es wurde allerdings bezüglich internationaler Konsensfindung, Einbeziehung moderner empirischer Untersuchungsergebnisse und Notwendigkeit der Operationalisierung modifiziert. Die nosologische Einteilung erfolgt in der ICD-10 nach sieben klinischen Syndromen: der paranoiden, hebephrenen, katatonen und undifferenzierten Schizophrenie, der postschizophrenen Depression, des schizophrenen Residuums und der Schizophrenia Simplex. Das amerikanische Diagnosesystem DSM-IV klassifiziert nach fünf Haupttypen: dem paranoiden, desorganisierten, katatonen, undifferenzierten und residualen Typus. Ein weiteres Unterscheidungsmerkmal der beiden Klassifikationssysteme war die für die Diagnose geforderte Zeitdauer des Vorliegens der Schizophreniesymptome: Während ICD-10 eine Dauer von mindestens einem Monat fordert, ging DSM-IV von sechs Monaten aus.

DSM-IV wurde im Mai 2013 durch DSM-V ersetzt. In dieser Version des Handbuchs wird die Schwelle für die Diagnose angehoben, statt einem müssen nun zwei Symptome vorliegen. Weiter enthalten die diagnostischen Kriterien keine Subtypen mehr. Den Autoren zufolge hatten sich die nach dem zum Zeitpunkt der Evaluation vorherrschenden Symptom definierten Subtypen nicht als klinisch hilfreich erwiesen, da es häufig zu einem Wechsel oder zum Überlappen der Symptome kam (American Psychiatric Association 2014).

1.1.2 Epidemiologie

Die Prävalenz schizophrener Psychosen liegt neueren Schätzungen zufolge bei 0,3 bis 2,0% mit einem Mittelwert von 0,7% (Saha et al. 2005). Die jährliche Inzidenzrate liegt im Mittelwert aus mehreren Studien in der Betrachtung über einen Zeitraum von 46 Jahren bei 0,02% (McGrath et al. 2004).

Männer haben aktuelleren Metaanalysen zufolge ein um den Faktor 1,4 höheres Erkrankungsrisiko als Frauen (Aleman et al. 2003, McGrath et al. 2004). Unabhängig vom soziokulturellen Hintergrund tritt Schizophrenie in verschiedenen Ländern in annähernd gleichem Ausmaß auf (Tsuang und Tohen 2002, Saha et al. 2006). Es konnte gezeigt werden, dass eine urbane Abstammung signifikant mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko korreliert, jedoch gibt es keinen eindeutigen Hinweis auf die Ursache dieses Befundes (Lewis et al. 1992, Mortensen et al. 1999, McGrath et al. 2004). Diesbezüglich werden zwei Hypothesen diskutiert, nämlich einerseits, dass ein urbanes Umfeld einen direkten, risikoerhöhenden Einfluss auf die Suszeptibilität für Schizophrenie hat (*“breeder hypothesis”*) und andererseits, dass an Schizophrenie Erkrankte ein urbanes Umfeld vorziehen (*“selection hypothesis”*) (Tandon et al. 2008b). Das Hauptsterkrankungsalter liegt zwischen der Pubertät und dem 30. Lebensjahr. Das durchschnittliche Prädilektionsalter für den Ausbruch der Erkrankung liegt bei Männern im Alter von 21 Jahren und zu 90% vor dem 30. Lebensjahr, bei Frauen etwa fünf Jahre später bei 26 Jahren und nur zu 66% vor dem 30. Lebensjahr. Es gibt charakteristische Unterschiede im Prädilektionsalter für die einzelnen Subtypen, z.B. liegt der Häufigkeitsgipfel hebephrener Subtypen im Jugendalter, bei den paranoid-halluzinatorischer Subtypen im 4. Lebensjahrzent. Spätschizophrenien beginnen jenseits des 40. Lebensjahres (Tsuang und Faranoe 1995, Jablensky und Cole 1997, Tsuang et al. 2001, Häfner 2005, Möller et al. 2011).

Die Erkrankung betrifft in deutlich erhöhtem Maße Personen mit niedrigem Bildungsniveau, mithin die unteren sozialen Schichten mit niedrigem Einkommen (Sullivan et al. 2003, Crow 2007, McClellan et al. 2007). Die Ursache für dieses Phänomen ist eine bereits im frühen Krankheitsstadium auftretende Beeinträchtigung des Sozialverhaltens, das zu einem Abrutschen in niedrigere soziale und ökonomische Schichten führt (*“drift hypothesis”*). So sind nur ca. 15% der Schizophreniepatienten in der Lage, auf dem primären Arbeitsmarkt einer langfristigen geregelten Tätigkeit nachzugehen und nur ca. 30% leben in einer festen Beziehung (Falkai und Maier 2006).

1.1.3 Verlauf und Prognose

Ebenso wie die Symptomatik der Schizophrenie sind Beginn und Verlauf der Erkrankung sehr variabel. Die *AgeBeginningCourse* (ABC)-Studie liefert ein Bild der prozentualen Verteilung der Verläufe (an der Heiden und Häfner 2000, Häfner und an

der Heiden 2003). Das Vollbild der Schizophrenie kann akut auftreten (18% der Erkrankten) oder sich schleichend entwickeln. Es kann (bei mehr als 70% der Erkrankten) eine Phase mit untypischen negativen Symptomen wie nachlassende Leistungsfähigkeit, Depression, Kontaktstörungen und Anhedonie vorausgehen, die als Prodromalstadium bezeichnet wird. Nur 7% der Erkrankten zeigen zu Beginn der Erkrankung positive Symptome. Die akuten Manifestationen können Wochen bis Monate dauern. Die Krankheit kann in Schüben mit Ausbildung einer Restsymptomatik oder in Phasen mit vollständiger Remission verlaufen. Bei einem geringen Prozentsatz der Betroffenen chronifiziert eine produktiv-schizophrene Symptomatik und bleibt zeitlebens bestehen. Ein wesentlich größerer Teil bildet einen Residualzustand aus. Es existiert eine Reihe von Prognosemerkmalen, anhand derer Einschätzungen zum Verlauf möglich sind. Diese werden eingeteilt in allgemeine Faktoren, psychopathologische Faktoren, soziale Faktoren und Verlaufsaspekte. Trotzdem lässt sich die Einschätzung der Prognose im Einzelfall nicht sicher vorhersagen. Allgemein gilt, dass sich die Prognose umso günstiger darstellt, je akuter der Erkrankungsbeginn ist und je deutlicher situative Auslöser sind. Auch angesichts der in den letzten Jahren mit den atypischen Neuroleptika hinzugekommenen Therapieoptionen ist eine vollständige Heilung unwahrscheinlich, jedoch kann in vielen Fällen eine deutliche und langfristige Besserung der sozialen und kognitiven Fähigkeiten erreicht werden (Bilder et al. 1991, Kane et al. 1988, Carpenter 2004, Tandon et al. 2008a+b).

1.1.4 Ätiopathogenese

Risikofaktoren

Die Ätiologie der Schizophrenie ist trotz jahrzehntelanger Forschung nicht im Detail geklärt, was lange Zeit Anlass für eine Diskussion über die Frage der Rolle von Genen und Umwelt (*“nature or nurture”*) war. Heute ist allgemein anerkannt, dass beide Faktoren eine wichtige Rolle spielen und dass es sowohl für die genetische Konstellation als auch für Umwelteinflüsse Risikofaktoren gibt. Als Beispiele für äußere Einflüsse wurden Fehl- und Mangelernährung in der Schwangerschaft sowie traumatische Erlebnisse (*“severe adverse life events”*) der Mutter während des ersten Trimenons oder andere Schwangerschaftskomplikationen identifiziert. Insbesondere letztere Beobachtung führte zur Hypothese der Sensibilisierung des Kindes gegenüber Stress durch eine Veränderung dopaminerger Wirkungen (Tandon et al. 2008a+b). Weiter wurden

Zusammenhänge mit Frühgeburt, niedrigem Geburtsgewicht, Inkubatorbehandlung, längerer Dauer des Geburtsvorgangs, Nabelschnurkomplikationen, Präeklampsie und Rhesusfaktor-Inkompatibilitäten genannt (O'Callaghan et al. 1991, McNeil et al. 1994, Dalmann et al. 1999, Kunugi et al. 2001). Es wird diskutiert, dass der dabei entstehende Sauerstoffmangel im Gehirn zu Läsionen im Hippocampus und in der Amygdala führen kann, die mit Schizophrenie in Zusammenhang gebracht werden (McGrath und Murray 1995). Einen Hinweis für eine Rolle intrauteriner Infektionserkrankungen liefert das um den Faktor 1,2 bis 1,5 höhere Schizophrenierisiko von Individuen, die in den Wintermonaten geboren wurden im Vergleich zu den im Sommer Geborenen (Lewis 1989, Torrey und Bowler 1990). Hier wird ein Zusammenhang mit Grippeerkrankungen in der ersten Hälfte der Schwangerschaft diskutiert (Penner und Brown 2007, Meyer et al. 2008). Auch Infektionen im Kindes- oder Erwachsenenalter werden mit einem erhöhten Risiko der Ausbildung einer Schizophrenie in Zusammenhang gebracht. Neben den Influenzaviren stehen hier Herpes-simplex-Viren, Varizella zoster und das Zytomegalievirus als mögliche Auslöser im Verdacht (Watson et al. 1984, Buka et al. 2001, Dickerson et al. 2003, Leweke et al. 2004). Als möglicher Pathomechanismus wird ein Einfluss auf die Hirnentwicklung durch Zytokine und überschießende Immunreaktionen postuliert (Ashdown et al. 2006). Als weitere Risikofaktoren wurden früher Cannabiskonsum (Moore et al. 2007) und ein hohes Alter des Vaters identifiziert (Falkai und Maier 2006), das infolge vermehrter de-novo-Mutationen während der Spermatogenese oder durch Veränderung epigenetischer Mechanismen ein erhöhtes Erkrankungsrisiko des Kindes zur Folge hat (Tandon et al. 2008a+b). Migration, insbesondere in Richtung eines niedrigeren sozialen Status im neuen Lebensraum sowie das Aufwachsen im urbanen Umfeld erhöhen ebenso das Risiko, an Schizophrenie zu erkranken (Maier et al. 1999, Tandon et al. 2008a+b).

Biochemische Befunde: Neurotransmitter-Hypothesen

Basierend auf der Tatsache, dass Dopaminagonisten wie Amphetamine Psychosen auslösen können, die der Schizophrenie ähneln, wurde bereits vor ca. fünfzig Jahren die Dopaminhypothese der Schizophrenie aufgestellt. Dabei wurde ein Überangebot an Dopamin bzw. eine überhöhte Sensitivität von Dopaminrezeptoren im ZNS postuliert (Carlsson und Lindquist 1963, Carlsson 1967, Davis et al. 1991). Da klassische Neuroleptika wie das zuerst in die Therapie schizophrener Psychosen eingeführte Chlorpromazin Antagonisten an Dopamin-D₂-Rezeptoren darstellen, konzentrierte sich

die Aufmerksamkeit zunächst auf diese Rezeptoren. Die heutige, nunmehr deutlich differenziertere Sicht auf die Rolle des Dopamins in der Schizophrenie geht von einer verminderten frontalen dopaminergen Aktivität aus, die mit der Negativsymptomatik korreliert, während eine erhöhte dopaminerge Aktivität im mesolimbischen System mit der Positivsymptomatik in Verbindung gebracht wird (Davis et al. 1991, Andreasen 1999). In den folgenden Jahren wurde die Dopaminhypothese durch weitere Neurotransmitter-Hypothesen ergänzt, die eine Beteiligung der serotonergen, glutamatergen und GABAergen Neurotransmission postulierten.

Die Serotoninhypothese beruht ursprünglich auf der Tatsache, dass Halluzinogene wie LSD an den 5-HT_{2A}-Rezeptor binden (Bleich et al. 1988) und wird dadurch gestützt, dass atypische Neuroleptika neben dem Antagonismus am Dopamin-D2-Rezeptor auch einen Antagonismus am 5-HT_{2A}-Rezeptor aufweisen (Du Bois et al. 2005). Allerdings zeigt die alleinige Blockade der 5-HT_{2A}-Rezeptoren keine ausreichende anti-psychotische Wirkung, woraus abgeleitet wird, dass die Kombination der Antagonismen an Serotonin- und Dopaminrezeptoren die Voraussetzung für die Wirksamkeit atypischer Neuroleptika darstellt (Kapur et al. 1999, de Paulis 2001).

Die Glutamathypothese beruht ursprünglich auf der Wirkung der Glutamatantagonisten Ketamin und Phenylcyclohexylpiperidin (PCP, "*angel dust*"), durch die Psychosen ausgelöst werden können, die dem Bild einer Schizophrenie noch besser entsprechen als eine Amphetamin-Psychose. Entsprechend postuliert die Hypothese eine Unterfunktion des glutamatergen Systems (Kornhuber et al. 1990). Hingegen führt der Glutamatantagonist D-Serin als Komedikation mit Antipsychotika zu einer Verbesserung sowohl der Positiv- als auch der Negativsymptomatik (Tsai et al. 1999). Dieser Widerspruch ist nicht endgültig aufgeklärt, könnte aber in Zusammenhang mit der komplexen Rolle des Glutamats stehen, insbesondere im Zusammenspiel mit den Monoaminen Dopamin und Serotonin (Konradi und Heckers 2003).

Die Neurotransmitter-Hypothesen der Schizophrenie stehen nicht in Widerspruch zueinander, sondern ergänzen sich. In der Gesamtschau stellt sich die Schizophrenie aus biochemischer Sicht als Ungleichgewicht zwischen mehreren Neurotransmittersystemen dar (Möller et al. 2011).

Morphologische Befunde

Die Entwicklung bildgebender Verfahren wie Computer- und Magnetresonanztomographie ermöglicht es heute, strukturelle Veränderungen im Hirn *in vivo* mit der

Diagnose Schizophrenie in Verbindung zu bringen und ergänzt damit die neuroanatomische Forschung an Post-mortem-Material (Falkai et al. 2001). Eine Metaanalyse, die 51 Studien zum Gesamthirnvolumen einschloss, fand bei 61% der Arbeiten den Befund einer Volumenverringerung der Gesamthirnmasse bei schizophrenen Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen (Shenton et al. 2001). Diese Volumenreduktion fand sich auch bei nahen Verwandten der Patienten und war auch bei Patienten feststellbar, die noch keine Neuroleptika eingenommen hatten (Prasad und Keshavan 2008, Keshavan et al. 2008).

Bei einer separaten Betrachtung von grauer und weißer Hirnsubstanz findet sich eine Verminderung der grauen Substanz, nicht jedoch der weißen Substanz im Temporallappen (Mitelman et al. 2003). Weiteren Untersuchungen zufolge konzentriert sich die Volumenreduktion im Temporallappen auf die graue Substanz im Hippocampus (Keshavan et al. 2008), daneben ist auch die Amygdala, der temporale Gyrus und der Gyrus zingulum betroffen (Baiano et al. 2007). Der Umfang der Volumenreduktion wird mit 5 bis 10% angegeben (Falkai und Maier 2006). In diesen Regionen scheint die Zahl, Größe und Architektur der Neuronen bei Schizophrenen verändert zu sein (Bogerts et al. 1990, Akbarian et al. 1993). Volumenminderungen im Frontallappen betreffen vor allem den dorsalen und orbitofrontalen Cortex (Vogelely und Falkai 1998, Iritani 2007). Sie gehen mit einer Minderdurchblutung des Frontalhirns einher, die mit den kognitiven Defiziten schizophrener Patienten in Verbindung gebracht wird (Paulman et al. 1990). Auch im Cerebellum wurden Volumenreduktionen beschrieben (Keller et al. 2003, Arolt et al. 2006), ebenso wie in subcortikalen Hirnarealen, hier allerdings mit uneinheitlichen Befunden, die auf Artefakte infolge des Einflusses von Neuroleptika zurückgeführt werden könnten (Shenton et al. 2001, Keshavan et al. 2008). Die Ventrikelräume sind bei mehr als 80% der schizophrenen Patienten erweitert (Arolt et al. 2006). Insbesondere bei Patienten mit einem ungünstigen klinischen Verlauf und schlechtem Ansprechen auf Antipsychotika zeigt sich ein Trend zu einer Erweiterung des Ventrikelsystems sowie der äußeren Liquorräume, der jedoch nicht den Schluss erlaubt, dass es sich bei der Schizophrenie um einen chronisch progredienten Hirnabbau handelt. Derzeit wird vielmehr das Modell einer gestörten Hirnentwicklung favorisiert (Falkai et al. 2001).

Einige dieser Volumenabweichungen sind bereits vor dem Beginn der Erkrankung feststellbar. Sie betreffen oft auch Angehörige ersten Grades eines Schizophreniepatienten, also Personen mit einem genetisch erhöhten Risiko, an Schizophrenie zu

erkranken. Sie sind auch dann nachweisbar, wenn diese Personen gesund sind, was als starker Hinweis auf eine genetisch bedingte Ursache der Volumenverminderung zu interpretieren ist (Falkai und Maier 2006). Dies betrifft insbesondere die Befunde der Volumenverminderung im Hippocampus (Tepest et al. 2003) sowie der Erweiterung der Ventrikelräume (Falkai et al. 2003, Keshavan et al. 2008).

Insgesamt ist trotz dieser Befunde festzuhalten, dass nur ein Teil der schizophrenen Patienten deutliche morphologische Abweichungen im ZNS aufweist und dass daher bis heute kein Verfahren zur Verfügung steht, das bei der Diagnostik der Schizophrenie mittels einer neuroanatomischen oder volumetrischen Pathologie unterstützend angewendet werden könnte (Arolt et al. 2006).

1.1.5 Genetik der Schizophrenie

Morphologische Veränderungen im Sinne von Umwelteinflüssen sind ein wesentlicher Faktor in der Ätiologie der Schizophrenie, als mindestens ebenso wesentlich wird jedoch auch ein starker genetischer Einfluss angenommen (Cardno und Gottesman 2000). Die Antwort auf die Frage *“nature or nurture”* ist nach heutigem Stand der Wissenschaft eine multifaktorielle Ätiopathogenese mit starker Betonung der genetischen Disposition, die eine erhöhte Vulnerabilität des betroffenen Individuums bedingt. In diesem Modell tragen genetische und Umweltfaktoren in individuell unterschiedlichem Maße zur Ätiopathogenese bei und können sich gegenseitig beeinflussen. Dabei können hirnstrukturelle, neurophysiologische und biochemische Voraussetzungen entstehen, die zu einer erhöhten Vulnerabilität führen. Eine Manifestation oder Exazerbation der Krankheit kann entstehen, sobald eine vulnerable Person mit ungünstigen Umständen wie seelischen Belastungen oder psychotogenen Stoffen konfrontiert wird. Nach dem Schwellenmodell muss dazu jedoch eine multifaktorielle Schwelle überschritten werden (Sawa und Snyder 2002).

1.1.5.1 Populationsgenetische Studien

Grundlegende Aussagen zur Populationsgenetik der Schizophrenie beruhen auf Studien über die familiäre Häufung, Zwillingsstudien und Adoptionsstudien. Genetische Faktoren sind für etwa 60-80% der Varianz in der Entstehung schizophrener Erkrankungen

verantwortlich (McGue und Gottesman 1991, Cannon et al. 1998). Nahe Verwandte eines an Schizophrenie Erkrankten tragen in quantitativer Abhängigkeit vom Verwandtschaftsgrad ein erhöhtes Risiko, ebenfalls an Schizophrenie zu erkranken (Tandon et al. 2008a+b). Die Konkordanzrate bei eineiigen Zwillingen in Bezug auf die Schizophrenie beträgt 50% (Wong et al. 2005), während sie bei zweieiigen Zwillingen, die sich wie normale Geschwister 50% der genetischen Information teilen, nur bei 4-17% liegt (Farmer et al. 1987, Onstad et al. 1991, Franzek und Beckmann 1996, Cannon et al. 1998). Dabei ist bei monozygoten Zwillingen zu berücksichtigen, dass sie sich von derselben Plazenta bis (in der Regel) demselben familiären Umfeld deutlich homogenere Umwelteinflüsse teilen als dizygote Zwillinge. Es bleibt daher offen, ob die Rolle der Vererbung überschätzt und die Rolle der Umwelt unterschätzt wird.

Das Erkrankungsrisiko von Kindern mit einem schizophrenen Elternteil ist mit 13% ebenfalls gegenüber der Allgemeinbevölkerung erhöht, das von Enkelkindern um den Faktor 3 im Vergleich zu familiär nicht vorbelasteten Menschen (Tsuang et al. 2001, Häfner 2005).

Adoptionsstudien zeigen, dass die deutliche familiäre Häufung der Schizophrenie nicht allein durch ein gemeinsames familiäres Umfeld erklärt werden kann. Familiär nicht vorbelastete Kinder, die von einer Familie mit einem schizophrenen Elternteil adoptiert wurden, haben im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung kein erhöhtes Risiko, an Schizophrenie zu erkranken. Kinder mit an Schizophrenie erkrankten leiblichen Eltern, die von einer unbelasteten Familie adoptiert wurden, behielten dagegen ungeachtet des neuen Umfelds ihr erhöhtes Risiko, eine schizophrene Psychose zu entwickeln (Kendler et al. 1994, Kety et al. 1994).

1.1.5.2 Kopplungs- und Assoziationsstudien

Durch Kopplungsstudien wird überprüft, ob ein polymorpher genetischer Marker mit bekannter Position auf einem bestimmten Chromosom in einem signifikanten Zusammenhang mit dem Auftreten einer Erkrankung innerhalb einer betroffenen Familie vererbt wird. Dabei wird für jeden Marker die Kosegregation mit dem zu untersuchenden Phänotypen bestimmt. Wenn eine Kosegregation gefunden wird, kann darauf geschlossen werden, dass dieser Marker in der Nähe eines prädisponierenden Gens lokalisiert ist. Für Kopplungsanalysen sind Familien mit mindestens zwei von der Erkrankung betroffenen Mitgliedern nötig, eine größere Anzahl an erkrankten

Familienmitgliedern ist von Vorteil (Ziegler 2002). Dabei genügen wenige hundert über das Genom verteilte Marker, um auch ohne exakte Kenntnis der Ätiologie Krankheitsgene zu lokalisieren (Owen et al. 2004).

Die Irrtumswahrscheinlichkeit für einen Kopplungsbefund wird mit dem *logarithm of odds* – Score (LOD-score) angegeben. Dabei bezeichnet ein LOD-score von 3,0 eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 1:1000. Ein solcher Wert gilt als hinweisgebend für eine Kopplung (Maier und Rujescu 2011).

Bei Assoziationsstudien hingegen handelt es sich um Fall-Kontroll-Studien, mit deren Hilfe untersucht wird, ob ein Polymorphismus mit einem seiner Allele im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen überzufällig häufig bei Erkrankten vorkommt. Meist werden dabei Kandidatengene untersucht, die entweder in Regionen mit positiven Kopplungsbefunden lokalisiert sind, oder deren Genprodukte in einem bekannten Zusammenhang mit der Pathophysiologie der Erkrankung stehen (Propping et al. 1994, Owen et al 2004).

Assoziationsstudien sind durch eine hohe Sensitivität und eine vergleichsweise geringe Spezifität gekennzeichnet. Dadurch erhöht sich die Wahrscheinlichkeit, auch Gene zu identifizieren, die nur geringen Einfluss auf das Erkrankungsrisiko haben, andererseits steigt aber auch das Risiko für falsch positive Ergebnisse (Arolt et al. 2006). Eine Überprüfung der Reproduzierbarkeit der Befunde ist daher von hoher Bedeutung.

Mittels der *Array*-Technologie ist es heute möglich, gleichzeitig eine hohe Anzahl genetischer Marker bei einem Individuum zu untersuchen. In diesen hypothesefreien genomweiten Assoziationsstudien (GWAS) wird das gesamte Genom mit bis zu einer Million Einzelnucleotidpolymorphismen (*single nucleotide polymorphisms*, SNPs) an einer Vielzahl von Individuen auf Assoziation untersucht. So konnten in den letzten Jahren eine Reihe von Einzelnucleotidpolymorphismen identifiziert werden, die Hinweise auf Suszeptibilitätsgene liefern könnten (Mah et al. 2006, Lencz et al. 2007, Sullivan et al. 2008, Nieratschker et al. 2010).

1.1.5.3 Lokalisation von Kandidatengenen

Eine hohe Zahl von Kopplungs- und Assoziationsstudien, GWAS und mehrere Metaanalysen zur Genetik der Schizophrenie wurden bisher publiziert, zum Teil mit durchaus widersprüchlichen Ergebnissen. Aus der verfügbaren Literatur ergeben sich in unabhängigen Stichproben replizierte Hinweise auf mehrere chromosomale Abschnitte,

in denen prädisponierende Gene für schizophrene Psychosen lokalisiert sein könnten (Gurling et al. 2001, Badner und Gershon 2002, Lewis et al. 2003, Owen et al. 2005, Prasad et al. 2005, Straub und Weinberger 2006, Williams et al. 2007, Ng et al. 2009, Girgenti et al. 2012, Ripke et al. 2013, Giusti-Rodríguez und Sullivan 2013). Jedoch konnte kein Gen identifiziert werden, das für sich allein eine entscheidende Bedeutung in der Entstehung der Schizophrenie hat. Ein Problem dabei ist angesichts der weltweiten Forschungsanstrengungen die erhebliche Streuung von Allelfrequenzen in den verschiedenen Ethnien (Goldberg und Weinberger 2004). Ein weiteres Problem besteht darin, dass nur ein sehr großes Probandenkollektiv signifikante Ergebnisse erwarten lässt (Kim et al. 2011, Bergen und Petryshen 2012). Damit rückt ein finanzieller Aspekt in den Vordergrund, der sich jedoch mit der fortschreitenden Technik, die zur Beschleunigung und Verbilligung der Analytik führt, von Jahr zu Jahr schwächer auswirkt und dem durch Zusammenschlüsse wie dem 2007 gegründeten *Psychiatric Genomic Consortium* Rechnung getragen wird (Psychiatric Genomic Consortium 2015). Auf der Basis dieser Assoziationsstudien können nun auch die Interaktionen von mehreren Polymorphismen, die sich entweder im selben Gen befinden und als Haplotypen analysiert werden, oder in unterschiedlichen Genen lokalisiert sind und im Rahmen einer *joint analysis* geprüft werden, auf ihre Assoziation mit der Schizophrenie untersucht werden (Skol et al. 2006, Talkowski et al. 2008, Sha et al. 2011). Neben SNPs werden zunehmend auch Varianten der Anzahl von Genkopien (*copy number variations*, CNV) in Zusammenhang mit der Krankheitsentstehung gebracht (Rujescu 2012). Diese Veränderungen im Genom führen zur Verdoppelung, Vervielfachung oder aber zur Deletion von Teilen eines Chromosomenabschnitts. Diese Variationen sind selten, jedoch ist ihre Penetranz so hoch, dass ihr alleiniges Vorliegen ausreicht, um den Phänotyp einer bestimmten Krankheit hervorzurufen. Monogene CNVs könnten für etwa 1% der Schizophreniefälle verantwortlich sein (Stefansson et al. 2008).

Chromosom 1

Kopplungsuntersuchungen, die in Familien mit gehäuftem Auftreten der Schizophrenie durchgeführt wurden, zeigen eine Kosegregation für die Region 1q21-23 (Brzustowicz et al. 2000, Gurling et al. 2001). Eine aktuellere Studie liefert den Befund einer genomweit signifikanten Assoziation eines SNPs, rs10489202, auf 1q24.2 (Shi et al. 2011) sowie eines weiteren SNPs auf 1p23.3 (Ripke et al. 2011) mit der Schizophrenie.

Das G-Protein-Regulator-Gen 4 (RGS4) auf 1q21-22 ist ein Kandidatengen auf Chromosom 1. RGS4 kodiert für ein Protein, das im gesamten Zentralnervensystem exprimiert wird und die Funktion von G-Protein-gekoppelten Rezeptoren verschiedener Neurotransmitter reguliert. Funktionelle Änderungen dieses Proteins sind vor dem Hintergrund der Dopaminhypothese, die eine Hyperaktivität des dopaminergen Systems im Gehirn schizophrener Patienten annimmt, von großem Interesse. Eine erhöhte Expression des RGS4-Gens im ZNS schizophrener Patienten konnte durch eine *microarray*-Untersuchung gezeigt werden (Mirnics et al. 2001). Eine andere Studie zeigte eine Assoziation verschiedener Haplotypen des RGS4-Gens mit der Erkrankung (Brzustowicz et al. 2000, Chowdary et al. 2002).

Ein weiteres Kandidatengen auf Chromosom 1 ist das *Disrupted in Schizophrenia*-Gen (DISC1). Eine schottische Familie, in der die Erkrankung gehäuft auftritt, weist eine Translokation auf Chromosom 1q42 auf, die zur Expression einer unvollständigen Variante des Proteins führt und in dieser Familie eine Kosegregation mit der Schizophrenie zeigt. Das Protein, für das das unveränderte Gen kodiert, bindet an Proteinstrukturen des Zytoskeletts. Dazu ist das aufgrund der Mutation unvollständige Protein offenbar nicht fähig, was zu einem gestörten Wachstum von Nervenzellen führt (Arolt et al. 2006).

Eine Untersuchung zu CNVs und Schizophrenie identifizierte neben SNPs eine selten vorkommende Deletion mit einer odds ratio von 14,83 in der Region 1q21.1 (Stefansson et al. 2008, Stefansson et al. 2009).

Chromosom 2

Es liegen Hinweise auf einen Kopplungsbefund mit der Region 2q12-13 vor (Moises et al. 1995), die jedoch bisher nicht repliziert werden konnten (Lewis et al. 2003). Da zwei Metaanalysen über 20 bzw. 32 genomweite Kopplungsstudien Hinweise auf eine Kopplung in der Region 2q ergaben (Lewis et al. 2003, Ng et al. 2009), wird eine Kopplung dieser Region mit der Erkrankung trotzdem für wahrscheinlich gehalten (DeLisi et al. 2002).

Eine 2008 publizierte genomweite Assoziationsstudie genotypisierte über 500000 SNPs an einer Stichprobe aus etwa 500 schizophrenen europäischen Patienten und 2000 gesunden Kontrollpersonen. Aus dieser Studie resultierte ein deutlicher Hinweis auf eine signifikante Assoziation des SNPs rs1344706 ($p = 9,25 \times 10^{-5}$) im *Zinc Finger Protein 804A* (ZNF804A)-Gen (O'Donovan et al. 2008). Ausgehend von diesen Befunden

wurden 12 Polymorphismen des in der Region 2q31.1 lokalisierten ZNF804A-Gens an einer irischen Stichprobe analysiert. In dieser Untersuchung wurde eine Assoziation von rs1344706 mit schizophrenen Psychosen verifiziert ($p = 0,0113$) und eine Assoziation des ZNF804A-SNPs rs7597593 ($p = 0,0013$) sowie eines ZNF804A-Haplotypen ($p < 0,003$) nachgewiesen. Bei der Untersuchung der allelspezifischen Genexpression im präfrontalen Cortex gesunder Probanden zeigte sich, dass bei Trägern des A-Allels von rs1344706 signifikant mehr mRNA gebildet wurde als bei Trägern des C-Allels ($p = 0,033$), was als Hinweis auf die funktionelle Relevanz dieses Polymorphismus gewertet wurde (Riley et al. 2010).

Über die genaue Funktion des Proteins, für das ZNF804A kodiert, liegen bisher nur wenige Erkenntnisse vor. Möglicherweise besitzt es Bindungsdomänen für Zinkionen und Desoxyribonucleinsäure (DNA) und damit eine regulierende Funktion bei der Genexpression (O'Donovan et al. 2008). Es konnte gezeigt werden, dass das Protein mit mehreren Dopamin-assoziierten Genen, u.a. für PRSS16, COMT und den DRD2-Rezeptor interagiert (Girgenti et al. 2012). In jüngeren Arbeiten nahe dieser Region gefundene Assoziationen liegen bei 2q32.1 (Williams et al. 2011) und 2q32.3 (Ripke et al. 2011). Dieser SNP, rs17662626, liegt im Bereich des *Prostate-specific transcript 1*-Gen (PCGEM1), dessen Funktion bisher nur in Zusammenhang mit der Prostata beschrieben wurde.

Weitere Hinweise auf die Region 2q liefert die genomweite Assoziationsstudie, die an der MGS-Stichprobe (*molecular genetics of schizophrenia*-Stichprobe) durchgeführt wurde. Die Genotypen von über 1200 schizophrenen Patienten und 973 gesunden Kontrollpersonen europäischer Herkunft wurden in dieser Studie untersucht. Der Polymorphismus rs13025591 in der Region 2q37.3 erreichte annähernd genomweite Signifikanz ($p = 4,59 \times 10^{-7}$). Dieser Einzelnucleotidpolymorphismus liegt in der Nähe des Gens CENTG2 (*ArfGAP with GTPase domain, ankyrin repeat and PH domain 1*), dessen Produkt ein Aktivator der GTPase ist (Shi et al. 2009).

Eine im Jahr 2011 publizierte GWAS und Metaanalyse fand eine Assoziation mit einem bei 2p15.1 lokalisierten SNP, rs2312147. Diese Variante liegt ca. 50 kb stromaufwärts des *Vaccinia Related Kinase 2* (VRK2)-Gens, das für eine zur Casein-Kinase-I-Gruppe gehörenden Serin/Threonin-Kinase kodiert. Dieses Enzym spielt eine Rolle in der Entwicklung von Axonen und gilt als Anti-Apoptose-Schutzfaktor in der Antwort von Nervenzellen auf Stress (Steinberg et al. 2011).

Auch Mikrodeletionen auf 2q16.3 zeigen Assoziationen mit Schizophrenie (Kirov et al. 2008, Vrijenhoek et al. 2008, Walsh et al. 2008, Guilmatre et al. 2009, Kirov et al. 2009, Need et al. 2009, Rujescu et al. 2009, Magri et al. 2010, Ikeda et al. 2011, Levinson et al. 2011, Doherty et al. 2012).

Chromosom 3

Für das auf Chromosom 3q13.3 lokalisierte Dopamin-D3-Rezeptorgen (DRD3) liegen eine Reihe positiver Assoziationsstudien vor (Pulver et al. 1995), die auf einen funktionellen Polymorphismus in Exon 1 hinweisen. Dieser führt zu einem Aminosäureaustausch von Serin zu Glycin (Dubertret et al. 1998). Das Gen für den Dopamin-D3-Rezeptor ist insbesondere in Hinblick auf die Dopaminhypothese der Schizophrenie von Interesse.

Mikrodeletionen, die auf 3p26.1 und 3q29 lokalisiert sind, sind ebenfalls mit Schizophrenie assoziiert (Walsh et al. 2008, Xu et al. 2008, Magri et al. 2010, Mulle et al. 2010, Levinson et al. 2011, Doherty et al. 2012).

Chromosom 5

Eine Kopplungsstudie an 256 irischen Familien zeigte für die Region 5q22-31 mit einem LOD-score von 3,5 einen starken Hinweis auf einen Genort für die Erkrankung (Straub et al. 1995). Vergleichbare Ergebnisse erbrachte die Untersuchung einer finnischen Stichprobe (Paunio et al. 2001). Eine 2009 publizierte Metaanalyse lieferte ebenfalls einen positiven Kopplungsbefund (Ng et al. 2009), dieses Ergebnis steht allerdings in Widerspruch zu einer im Jahr 2000 publizierten multizentrischen Studie (Levinson et al. 2000). Auch für den Chromosomenabschnitt 5p14-13 wurden positive Kopplungsbefunde berichtet, insbesondere auch für CNVs (Silverman et al. 1996, Gurling et al. 2001, Walsh et al. 2008, Need et al. 2009, Doherty et al. 2012).

Chromosom 6

Schon in den 90-er Jahren wurden Hinweise auf eine Kopplung des Schizophrenierisikos mit der Region 6p22-24 vorgelegt (Moises et al. 1995, Straub et al. 1995), die später bestätigt werden konnten (Schwab et al. 2000). Das Dysbindin-Gen (DTNBP1) ist ein wahrscheinliches Kandidatengen in dieser Region. Das Protein Dysbindin bildet mit dem Protein Dystrophin einen Komplex, der als Teil des Zytoskeletts an der Bildung von Synapsen und möglicherweise auch an der Signaltransduktion von NMDA- und GABA-

Rezeptoren beteiligt ist (Benson et al. 2001). Eine Assoziation mit Schizophrenie konnte durch ein systematisches Genmapping der chromosomalen Region 6p22 in einer irischen Familie zwischen Haplotypen und SNPs in der Umgebung des Gens für Dystrophin-bindendes Protein gezeigt werden (Straub et al. 2002a, Straub et al. 2002b). Die Region des DTNBP1-Gens wurde bereits in anderen Studien als mit der Schizophrenie assoziiert beschrieben (Hwu et al. 2000, Bailer et al. 2002), eine Arbeitsgruppe kam dagegen zu einem abweichenden Ergebnis (Morris et al. 2003). Zur chromosomalen Region 6p21.3-22.1 liegen Ergebnisse des *International Schizophrenia Consortium* aus einer genomweiten Assoziationsstudie mit etwa einer Million SNPs vor. Dabei wurde eine etwa 450 SNPs umfassende Region um den Haupt-histokompatibilitätskomplex (*major histocompatibility complex*, MHC), identifiziert, die einen deutlichen Hinweis auf eine Assoziation mit der Schizophrenie erbrachte. Diese Ergebnisse wurden zur Vergrößerung ihrer Aussagekraft mit den Resultaten weiterer GWAS kombiniert, die ebenfalls einen Nachweis oder Trend zur Assoziation der MHC-Region mit der Schizophrenie ergeben hatten (Purcell et al. 2009, Shi et al. 2009, Stefansson et al. 2009). Dabei wurde in der Genotypenanalyse von 8008 schizophrenen kaukasischen Patienten und 19077 gesunden Kontrollpersonen für elf Einzelnucleotid-polymorphismen in der MCH-Region genomweite Signifikanz nachgewiesen. Die Assoziation der auf Chromosom 6 lokalisierten SNPs rs6913660, rs6932590, rs13211507 und rs3131296 mit dem Schizophrenierisiko wurde durch eine im Oktober 2011 publizierte GWAS und Metaanalyse bestätigt (Steinberg et al. 2011) und in anderen Arbeiten um weitere Assoziationen ergänzt (Ripke et al. 2011, Yue et al. 2011).

Chromosom 7

Shifman und Mitarbeiter fanden in einer genomweiten Assoziationsstudie Hinweise auf eine geschlechtsspezifische Assoziation mit Chromosom 7. Sie genotypisierten dazu vier DNA-Pools aus jeweils weiblichen und männlichen Schizophreniepatienten und weiblichen und männlichen gesunden Kontrollpersonen und zeigten eine Assoziation des SNPs rs7241475 des Reelin-Gens (RELN) bei Frauen ($p = 9,8 \times 10^{-5}$, odds ratio = 2,1). Diese geschlechtsspezifische Assoziation wurde in vier weiteren unabhängigen Stichproben bestätigt (Shifman et al. 2008). Reelin ist eine Serin-Protease, die in verschiedene rezeptorvermittelte Prozesse involviert ist.

CNVs auf 7q11.23, 7q22.1 und 7q36.3 weisen eine Assoziation mit Schizophrenie auf (Walsh et al. 2008, Xu et al. 2008, Kirov et al. 2009, Rodriguez-Santiago et al. 2010, Levinson et al. 2011, Vacic et al. 2011, Doherty et al. 2012).

Chromosom 8

Für den Abschnitt 8p21-22 wurden von mehreren Arbeitsgruppen positive Kopplungsbefunde vorgelegt (Pulver et al. 1995, Kendler et al. 1996, Blouin et al. 1998) und durch eine Metaanalyse bestätigt (Ng et al. 2009). Eine genomweite Kopplungsstudie an 807 Familien aus unterschiedlichen Ethnien konnte ebenfalls positive Kopplungsbefunde für Chromosom 8 ermitteln, insbesondere für die Region 8p21 (LOD-Score = 2,65). Ein Trend wurde auch für die Region 8q24.1 gefunden (Holmans et al. 2009). Weiter liegen Hinweise auf eine Kopplung mit der Region 8p23.3-p12 vor (Suarez et al. 2006, Holliday et al. 2008, Ripke et al. 2011). Eine jüngere Arbeit identifizierte eine genomweit signifikante Assoziation eines SNPs, rs16887244, auf 8p12 (Shi et al. 2011).

Das am intensivsten untersuchte Kandidatengen auf Chromosom 8p ist das Neuregulin-Gen (NRG1), für das ein Zusammenhang mit dem Schizophrenierisiko gezeigt wurde (Stefansson et al. 2002). Mehrere Haplotypen in der näheren Umgebung des NRG1-Gens auf Chromosom 8p12-21 zeigen eine Assoziation mit Schizophrenie. Träger eines Risikohaplotyps des NRG1 zeigen signifikante Volumenminderungen im Hippocampus im Vergleich zu Probanden ohne diesen Haplotypen. Diese Volumenreduktion betrifft auch gesunde Verwandte ersten Grades (Gruber et al. 2008).

Chromosom 10

Drei voneinander unabhängige Kopplungsuntersuchungen zeigten positive Befunde für die Region 10p11-15 (Faraone et al. 1998, Schwab et al. 2000, DeLisi et al. 2002). Eine genomweite Kopplungsanalyse lieferte einen deutlichen Hinweis auf eine positive Kopplung für Chromosom 10q25.3-q26.3 (odds ratio = 3,87) (Williams et al. 2003), das in weiteren Kopplungsstudien repliziert werden konnte (Lerer et al. 2003, Suarez et al. 2006). Für diesen Chromosomenabschnitt ist kein Kandidatengen für die Schizophrenie bekannt. Daher wurden über 3000 Einzelnucleotidpolymorphismen in dieser Region in bis zu neun unabhängigen kaukasischen Kollektiven genotypisiert. Der Polymorphismus rs1710921, der etwa 85kb von dem Gen *Fibroblast Growth Factor Receptor 2* (FGFR2)

entfernt lokalisiert ist, zeigte in dieser Studie den stärksten Hinweis auf eine Assoziation mit Schizophrenie ($p = 0,002$) (O'Donovan et al. 2008).

In einer jüngeren Studie erzielte eine Assoziation mit den Genloci 10q24.32 und 10q24.33 genomweite Signifikanz (Ripke et al. 2011).

Chromosom 11

In einer GWAS an 2663 schizophrenen Patienten und 13498 gesunden Kontrollen kaukasischer Abstammung (SGENE-Kollektiv) wurde für den Einzelnucleotid-polymorphismus rs12807809 in der Region 11q24.2 eine genomweit signifikante Assoziation gefunden ($p = 2,4 \times 10^{-9}$). Dieser SNP ist etwa 3,5kb stromaufwärts des Neurogranin-Gens (NRGN). NRGN ist an der Entwicklung des Nervensystems beteiligt und zeigte auch in einer kleinen portugiesischen Stichprobe eine Assoziation mit Schizophrenie (Stefansson et al. 2009). Diese Assoziation wurde auch durch eine im Oktober 2011 publizierte GWAS und Metaanalyse bestätigt (Steinberg et al. 2011).

Eine weitere GWAS identifizierte eine signifikante Assoziation mit 11p11.2 in einer Han-chinesischen Population (Yue et al. 2011).

Chromosom 12

Der deutlichste, annähernd genomweit signifikante, auf Chromosom 12 liegende Hinweis auf eine Assoziation mit der Schizophrenie liegt für einen intronischen Polymorphismus des Gens *Coiled-Coil Domain Containing 60* (CCDC60), rs11064768, vor ($p = 1,2 \times 10^{-6}$) (Kirov et al. 2009). Die Funktion von CCDC60 ist bisher noch unklar.

Chromosom 13

Zwei Arbeitsgruppen fanden auf Chromosom 13q32-34 zwei genetische Marker, die eine Assoziation mit der Schizophrenie zeigten (Blouin et al. 1998, Brzustowicz et al. 1999). Chumakov und Mitarbeiter wiesen einen Zusammenhang zwischen zwei überlappenden Genen auf Chromosom 13q22-34, G32 und G72, und dem Schizophrenierisiko nach (Chumakov et al. 2002). Das auf Chromosom 13q14 liegende 5-HT_{2A}-Rezeptorgen (HTR2A) wies ebenfalls eine signifikante Assoziation mit der Erkrankung auf (Inayama et al. 1996).

Chromosom 15

Die Assoziation von Mikrodeletionen und Duplikationen auf 15q11.2, 15q13.1 und 15q13.3 mit Schizophrenie, kognitiven Defiziten und z. T. auch Autismus und Epilepsie wurde von mehreren Arbeitsgruppen gefunden (Stefansson et al. 2008, Doherty et al. 2012).

Chromosom 16

CNVs auf 16p11.2 16p13.1 weisen eine Assoziation mit Schizophrenie und einer Reihe anderer psychischer und neurologischer Erkrankungen auf (Walsh et al. 2008, Guilmatre et al. 2009, Kirov et al. 2009, McCarthy et al. 2009, Glessner et al. 2010, Magri et al. 2010, Fullston et al. 2011, Ikeda et al. 2011, Ingason et al. 2011, Vacic et al. 2011, Doherty et al. 2012).

Chromosom 17

Eine genomweite Kopplungsanalyse, die an 353 Geschwisterpaaren mit jeweils einer an Schizophrenie erkrankten Person durchgeführt wurde, zeigte ein deutliches Kopplungssignal mit einer seltenen Mutation in der Region 17p11.2-q25.1 (Williams et al. 2003). Das wahrscheinlichste Kandidatengen in dieser chromosomalen Region ist das Proteinkinase C alpha-Gen (PRKCA). Bei einer genomweiten Assoziationsstudie an einem englischen Kollektiv, die speziell für diesen Bereich von Chromosom 17 ausgewertet wurde, wurde eine genomweit signifikante Assoziation von PRKCA und der Schizophrenie gefunden. Dieser Befund konnte insbesondere für den Einzelnucleotidpolymorphismus rs873417 in drei europäischen Stichproben bestätigt werden ($p = 0,0004$, odds ratio = 1,4 in der kombinierten Stichprobe) (Carroll et al. 2010).

CNVs auf 17q12 zeigten ebenfalls eine Assoziation mit Schizophrenie (Kirov et al. 2009, Magri et al. 2010, Moreno-De-Luca et al. 2010, Doherty et al. 2012).

Chromosom 18

Eine genomweite Assoziationsstudie fand eine signifikante Assoziation der Schizophrenie mit dem Polymorphismus rs9960767 auf Chromosom 18q21.2 ($p = 4,1 \times 10^{-9}$) (Stefansson et al. 2009), die in einer weiteren GWAS bestätigt wurde (Ripke et al. 2011). Dieser SNP liegt in der Nähe des TCF4-Gens, dessen Produkt eine Rolle in der Entwicklung des Zentralnervensystems spielt. Die Assoziation wurde durch eine im Jahr

2011 publizierte GWAS und Metaanalyse bestätigt und ein weiterer SNP, rs4309482 hinzugefügt (Steinberg et al. 2011).

Chromosom 22

Eine Reihe von Kopplungsstudien zeigt die besondere Bedeutung der Region 22q11-12 (Blouin et al. 1998; DeLisi et al. 2002). In dieser chromosomalen Region ist das Catecholamin-O-Methyltransferase-Gen (COMT-Gen) lokalisiert, das seit langem als eines der wichtigsten Kandidatengene für die Schizophrenie gilt (Williams et al. 2007). Insbesondere die Assoziation eines funktionellen Polymorphismus, nämlich des Basenaustausches von Valin gegen Methionin (Val108/158Met-Polymorphismus), mit der Schizophrenie gehört zu den meistuntersuchten genetischen Fragestellungen in der Psychiatrie. Die Ergebnisse liefern deutliche Hinweise auf eine Assoziation, sind aber bemerkenswert inkonsistent. So fanden Lewis und Mitarbeiter in der Metaanalyse von 2003 eine Kopplung mit 22pter-22q12.3, was die zweite Metaanalyse von Ng und Mitarbeitern nicht bestätigte (Lewis et al. 2003, Ng et al. 2009).

In jüngeren Arbeiten fanden z.B. Li und Mitarbeiter keinen Beitrag von Polymorphismen des COMT-Gens zur Suszeptibilität, jedoch einen Zusammenhang mit der Negativsymptomatik bei schizophrenen Patienten in einer Han-chinesischen Population (Li et al. 2012). Auch ein Zusammenhang mit aggressivem Verhalten Schizophrener wurde beschrieben (Soyka 2011).

Der Val108/158Met-Polymorphismus hat einen veränderten Dopaminmetabolismus im präfrontalen Cortex zur Folge (Egan et al. 2001b, Goldberg et al. 2003) und steht in einem engen Zusammenhang mit kognitiven Funktionen wie dem Arbeitsgedächtnis und der Handlungsplanung.

Auch eine Assoziation der 3'-Region des COMT-Gens mit der Schizophrenie wurde gezeigt (Bray et al. 2003).

Weitere Hinweise auf eine Assoziation der Schizophrenie mit der Region 22q11.2-q12.1 fand das *International Schizophrenia Consortium* bei der Genotypisierung von ca. einer Million SNPs in einem kaukasischen Kollektiv bei einer genomweiten Assoziationsstudie. Die stärkste, annähernd genomweit signifikante Assoziation zeigte sich dabei mit dem Polymorphismus rs5761163 ($p = 3,44 \times 10^{-7}$) im ersten Intron des Gens Myosin XVIII B (MYO18B) (Purcell et al. 2009).

In den letzten Jahren hat sich das Interesse stark den Mikrodeletionen und Duplikationen im COMT-Gen zugewandt. Diese seltenen Mutationen scheinen einen

erheblich höheren Beitrag zum Schizophrenierisiko zu leisten als die weit häufigeren *Single Nucleotid Polymorphismen* (Rujescu 2012).

Die breite Streuung der Befunde über eine große Anzahl von Chromosomen legen den Schluss nahe, dass eine Vielzahl von Genen in den verschiedensten chromosomalen Regionen einen jeweils kleinen Beitrag zur Ausprägung der Schizophrenie liefert. Das Design der vorliegenden Studien ist häufig nicht geeignet, diese kleinen Beiträge zu identifizieren und quantitativ einzuordnen. Insbesondere spielen hier die Kosten als limitierender Faktor für die Stichprobengröße und damit für die statistische Aussagekraft hinsichtlich der Gene mit einem geringeren Einfluss auf das Krankheitsrisiko eine Rolle. Selbst für die vielversprechenden Kandidatengene wie NRG1, DNTBP1, DISC1 oder COMT ist eine Replikation der Befunde häufig problematisch (Sanders et al. 2008).

Tabelle 1.1 fasst die bis September 2013 bekannten, signifikant mit der Schizophrenie assoziierten Genregionen zusammen. Im September 2013 und Juli 2014 publizierte die Arbeitsgruppe Schizophrenie (PGC) zwei neue GWAS mit 13 bzw. 108 mit der Schizophrenie assoziierten Genloci, die eine genomweite Signifikanz erreichten (Ripke et al. 2013, Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium 2014).

Tabelle 1.1: Zusammenfassung der in genomweiten Assoziationsstudien bis September 2013 signifikant mit der Schizophrenie assoziierten Genregionen

Genlocus	SNP/Gen	Studie	Signifikanzniveau
1q24.2	rs10489202 BRP44	Shi et al. 2011	$p = 9,5 \times 10^{-9}$
1p23.3	rs17662626 MIR137	Ripke et al. 2011	$p = 1,6 \times 10^{-11}$
2q31.1	rs1344706 ZNF804A	Williams et al. 2011	$p = 2,5 \times 10^{-11}$
2p15.1	rs2312147 VRK2	Steinberg et al. 2011	$p = 1,9 \times 10^{-8}$
6p21.3-22.1	MHC	Purcell et al. 2009	$p = 9,5 \times 10^{-9}$
6p21.3-22.1	rs6913660 MHC rs6932590 MHC rs13211507 MHC rs3131296 MHC	Steinberg et al. 2011	$p = 1,7 \times 10^{-11}$ $p = 1,6 \times 10^{-10}$ $p = 1,4 \times 10^{-13}$ $p = 5,1 \times 10^{-11}$
6p21.3-22.1	rs2021722 MHC	Ripke et al. 2011	$2,2 \times 10^{-12}$
6p21.3-22.1	MHC	Yue et al. 2011	$5,2 \times 10^{-10}$
8p12	rs16887244	Shi et al. 2011	$1,27 \times 10^{-10}$
8p23.2	rs10503253 CSMD1	Ripke et al. 2011	$4,1 \times 10^{-8}$
8q21.3	rs7004633 MMP16	Ripke et al. 2011	$2,8 \times 10^{-8}$
10q24.32	rs7914558 CNM2	Ripke et al. 2011	$1,8 \times 10^{-9}$
10q24.33	rs11191580 NT5C2	Ripke et al. 2011	$1,1 \times 10^{-8}$
11q24.2	rs12807809 NRG1	Stefansson et al. 2009 Steinberg et al. 2011	$2,4 \times 10^{-9}$ $2,8 \times 10^{-9}$
11p11.2	rs11038167 TSPAN8	Yue et al. 2011	$4,8 \times 10^{-11}$
18q21.2	rs9960767 TCF4	Stefansson et al. 2009 Ripke et al. 2011 Steinberg et al. 2011	$4,1 \times 10^{-9}$ $2,4 \times 10^{-8}$ $7,8 \times 10^{-9}$
18q21.2	rs4309482 TCF4/CCDC68	Steinberg et al. 2011	$4,2 \times 10^{-9}$

Mit einem Signifikanzniveau $< p = 5 \times 10^{-8}$ mit der Schizophrenie assoziierte Genloci, modifiziert nach Bergen und Pethysen 2012; Abkürzungen von Genen: BRP44: brain protein 44; CCDC68: coiled coil domain containing 68; CNM2: cyclin M2; CSMD1: CUB and sushi multiple domains 1; MHC: major histocompatibility complex; MIR137: micro-RNA 137; MMP16: matrix metalloproteinase 16; NRG1: neurogranin; TCF4: transcription factor 4; TSPAN8: tetraspanin 8; ZNF804A: zinc finger protein 804A

1.2 Das Endophänotypen-Konzept

Die Wirkung der Genexpression zeigt sich auf der Ebene von Zellen und Zellverbänden. Psychiatrische Diagnosen sind dagegen ausschließlich psychopathologisch fundiert, neurobiologische Meßgrößen mit hoher Spezifität und Sensitivität fehlen weitestgehend. Dadurch erweist es sich als schwierig, den Zusammenhang zwischen Suszeptibilitäts-

genen und der Erkrankung herzustellen. Das Konzept der Endophänotypen (intermediären Phänotypen) versucht, diese Lücke zwischen der zellulären und der psychopathologischen Ebene durch die Definition von systemischen Zwischenstufen, die unterschiedlichen genetischen und nichtgenetischen Einflüssen unterliegen, zu überbrücken.

1.2.1 Definition von Endophänotypen

Das Konzept der Endophänotypen wurde erstmals 1987 von Gottesman et al. diskutiert und später in einer aktuellen Darstellung auch von Gottesman und Gould weiterentwickelt. Ein Endophänotyp ist danach ein neurobiologisches Krankheitskorrelat, das über die Zeit stabil und genetisch beeinflusst ist (Gottesman und Gould 2003).

Endophänotypen erfassen quantitativ biochemische, endokrinologische, neurophysiologische, neuroanatomische und neuropsychologische Marker (Braff et al. 2007, Meyer-Lindenberg 2010). Der Hintergrund für die Beschreibung von Endophänotypen bei der Genidentifizierung ist jener, dass davon ausgegangen wird, dass diese mit einer psychiatrischen Erkrankung näher assoziiert sind als lediglich der klinische Phänotyp. Die Anzahl der Gene, die erforderlich sind, um einen intermediären Phänotyp zu bedingen, ist möglicherweise geringer als bei der Verursachung psychiatrischer Erkrankungen. Endophänotypen sind unabhängig vom Erkrankungsstadium mit der Krankheit assoziiert, sollen auch außerhalb von Krankheitsschüben auftreten und schon vor der Diagnose vorliegen (Cannon 2005, Keshavan et al. 2008, Allen et al. 2009). Sie kosegregieren in Familien mit der jeweiligen Erkrankung und sind auch bei gesunden Familienmitgliedern zu finden, was sie als Faktoren für eine erhöhte Suszeptibilität qualifiziert (Gur et al. 2007). Sie sind damit einer eindeutigeren und aussagekräftigeren genetischen Analyse zugänglich.

Endophänotypen können nur dann in der Suche nach Suszeptibilitätsgenen für die Erkrankung nützlich sein, wenn folgende Voraussetzungen erfüllt sind (Gottesman und Gould 2003):

- der Endophänotyp steht unter genetischem Einfluss, ist also erblich.
- der Endophänotyp stellt eine mögliche neurobiologische Komponente der Erkrankung dar, die zur Symptomatik beiträgt.
- die Gene, deren Varianten den Endophänotyp beeinflussen, stellen zugleich Suszeptibilitätsgene der Erkrankung dar.

- die genetische Determination des Endophänotyps ist einfacher als die der Erkrankung (weniger Gene, höhere Penetranz, geringere Umgebungseinflüsse).
- der Endophänotyp wird direkter von Krankheitsgenen beeinflusst als die Erkrankung selbst.

Unter diesen Bedingungen ist es prinzipiell einfacher, Suszeptibilitätsgene für Endophänotypen als für die Erkrankung zu finden. Gene, die den Endophänotyp beeinflussen, werden sich anschließend auch als Suszeptibilitätsgene für die Erkrankung bestätigen lassen.

Ein mögliches Modell für die Phänotyp-Genotyp-Beziehung zeigt Abbildung 1.1.

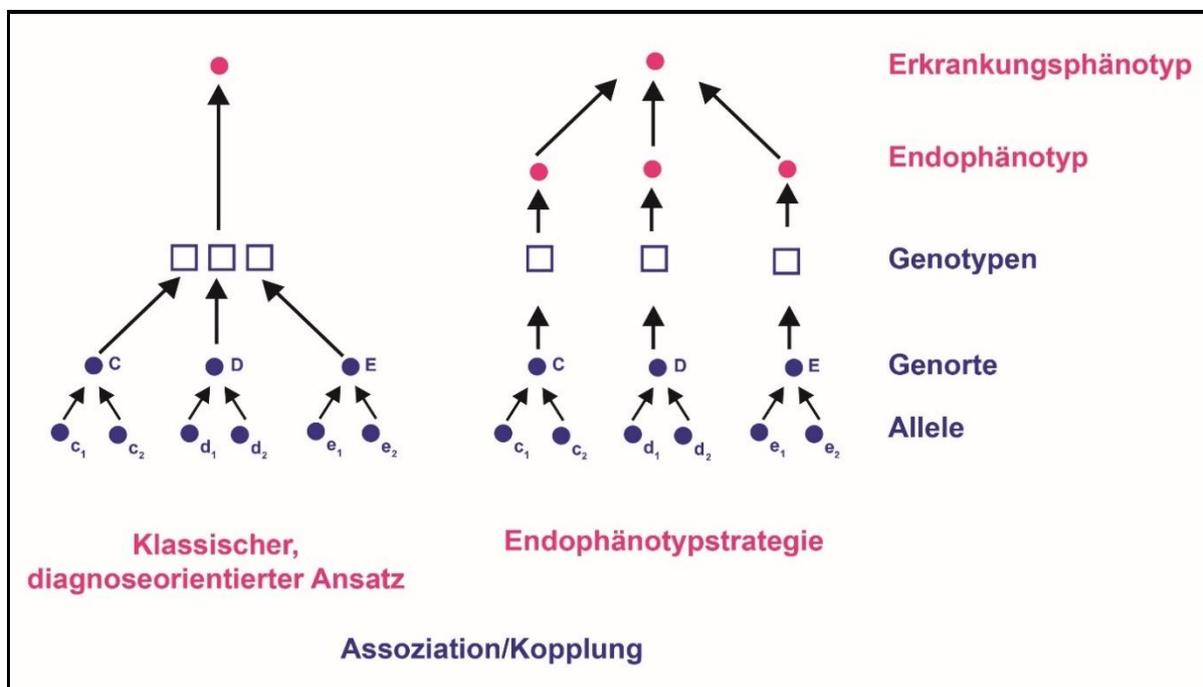


Abbildung 1.1: Modell für Phänotyp-Genotyp-Beziehung modifiziert nach Zobel und Maier: Bei der Suche nach Suszeptibilitätsgenen wird ein diagnostisch definierter Phänotyp durch geeignete neurobiologische Krankheitskorrelate ersetzt (Zobel und Maier 2004).

1.2.2 Endophänotypen in der Schizophrenie

Die Strategie der Endophänotypen zur Identifikation von Suszeptibilitätsgenen bei komplexen Erkrankungen hat bereits z.B. bei der juvenilen myoklonischen Epilepsie, dem Alkoholismus und der spät beginnenden Alzheimererkrankung Erfolg gezeigt (Greenberg et al. 1988, Osier et al. 2002, Zobel und Maier 2004).

Bei psychiatrischen Erkrankungen wurde das Endophänotypen-Konzept vor allem bei der Schizophrenie verfolgt. Dies basierte auf zahlreichen Familienuntersuchungen, die verschiedene psychologische und neurobiologische Normabweichungen bei Angehörigen von Patienten mit Schizophrenie fanden, die selbst niemals von einer psychiatrischen Erkrankung betroffen waren. Dadurch konnten zahlreiche Kandidaten intermediärer Phänotypen auch auf das Vorliegen der anderen Kriterien für intermediäre Phänotypen getestet werden. Folgende Funktionen scheinen valide Endophänotypen der Schizophrenie darzustellen:

- Langsame Augenfolgebewegungsstörungen/Antisaccaden Paradigmen (Holzman et al. 1977, McDowell et al. 1999).
- Schreckreaktion/*Prepulse Inhibition* (Cadenhead et al. 1999, Light und Braff 1999, Cadenhead et al. 2002).
- Strukturelle Charakteristika des Gehirns, z.B. eine Erweiterung der Ventrikelräume, Hippocampusatrophie, eine vermehrte Gyrfizierung und geringere Volumina im kortikalen Bereich vor allem im Frontalhirn (verbunden mit Arbeitsgedächtnisstörungen) (Vogeley et al. 2000, Cannon et al. 2001, Thompson et al. 2001, Vogeley et al. 2001, McDonald et al. 2002, Seidman et al. 2002).
- Späte ereigniskorrelierte Potentiale, wie z.B. Amplitudenreduktion der P300 im sog. *Odd-ball-Paradigma* (Holzman et al. 1977).
- andere neuropsychologische Normabweichungen, wie Einschränkungen der Daueraufmerksamkeit (Chen und Faraone 2000, Cornblatt und Malhotra 2001) und der räumlich-visuellen Diskrimination und Reproduktion (Faraone et al. 2000).
- Arbeitsgedächtnis.

Beim Arbeitsgedächtnis handelt es sich um einen vergleichsweise robust mit der Schizophrenie vergesellschafteten intermediären Phänotypen, wie eine Anzahl von klinischen Studien, sowie weitere Befunde nahe legen (Franke et al. 1992, Friedman und Squires-Wheeler 1994, Gruber et al. 2005). Die Heritabilität wird mit 45% angegeben (Ando et al. 2001).

Einige Arbeitsgruppen konnten die Beeinträchtigung im Arbeitsgedächtnis mit einer exprimierten und funktionellen Variante im COMT-Gen in Verbindung bringen (Egan et al. 2001b, Callicott et al. 2003a).

1.3 Arbeitsgedächtnis

Der Begriff Arbeitsgedächtnis (AG) wurde 1960 zuerst von Miller, Galanter und Pribram eingeführt (Miller et al. 1960) und später von Baddeley und Hitch aufgegriffen (Baddeley und Hitch 1974). Baddeley und Hitch definierten das Arbeitsgedächtnis als ein System mit begrenzter Kapazität zur temporären Speicherung und zielgerichteten Verarbeitung von Informationen, die zur Ausführung komplexer kognitiver Aufgaben benötigt werden und damit weniger als ein isoliertes, abgekoppeltes System, sondern vielmehr als eine grundlegende Komponente kognitiver Leistungen (Baddeley und Hitch 1974, Baddeley 1996, Baddeley 2003). Für Prozesse wie Kopfrechnen, Formulieren und Verstehen eines Satzes bis hin zu komplexen kognitiven Leistungen wie Lernen, Schlussfolgern oder Vergleichen gilt das Arbeitsgedächtnis als eine der wesentlichen Voraussetzungen. Es ist auch nötig, um einen Vergleich mit späteren Wahrnehmungsinhalten gewährleisten zu können, wobei sich der Vergleich über mehrere Wahrnehmungsszenen erstrecken kann. Dies kann erforderlich sein, um relevante Veränderungen festzustellen oder um ein Verhalten oder eine Vorgehensweise an neue Umstände anpassen zu können. Nicht zuletzt aufgrund dieser Überlegung wurde das Arbeitsgedächtnis wiederholt mit dem Bewusstsein in Verbindung gebracht (Courtney et al. 1998, Baars und Franklin 2003).

Der Umstand einer begrenzten zeitlichen Aktivierung ist vielleicht das prominenteste Merkmal des Arbeitsgedächtnisses und schafft somit eine klare Abtrennung von Gedächtnisformen, die über eine längere Zeitspanne konzipiert sind (Goldman-Rakic 1994). Mit dem steigenden Interesse an der Erforschung des Arbeitsgedächtnisses in der Schizophrenie und der zunehmenden Anzahl empirischer Untersuchungen scheinen Definition und Operationalisierung dieses Konzepts in einzelnen empirischen Untersuchungen immer mehr zu divergieren. Innerhalb der kognitiven Psychologie gibt es derzeit mehrere, teils konkurrierende, teils ergänzende Arbeitsgedächtniskonzepte und Arbeitsgedächtnismodelle. Zum einen wird das Arbeitsgedächtnis insbesondere als Bindeglied zwischen gegenwärtigen (Kurz- und Langzeit-) Gedächtnisinstanzen diskutiert (Nairne 1990), zum anderen wird dessen Funktion als aufmerksamkeitsgeleitete Kontrollinstanz betont (Cowan 1999). Allgemein wird das Arbeitsgedächtnis an der Schnittstelle zwischen Wahrnehmung und Aufmerksamkeit, Langzeitgedächtnis, kognitiver Kontrolle und Handlungsplanung angesiedelt (Miyake und Shah 1999). Die Frage, ob das Arbeitsgedächtnis als singuläres System

aufzufassen ist, oder ob es sich dabei um autonome Module handelt, kann derzeit jedoch nicht ausreichend beantwortet werden (Baddeley 2007, Park und Gooding 2014).

1.3.1 Arbeitsgedächtnismodelle

1.3.1.1 Arbeitsgedächtnismodell nach Baddeley

Baddeley nahm an, dass das Arbeitsgedächtnis als einheitliches, in seiner Kapazität jedoch limitiertes System an einer Vielzahl verschiedener kognitiver Prozesse beteiligt ist (Baddeley 1986). Gestützt unter anderem auf Vorarbeiten und Theorien von Norman und Shallice (Norman und Shallice 1986) und deren Konzept eines überwachenden Aufmerksamkeitssystems, unterteilt Baddeley das Arbeitsgedächtnis in drei ausführende Systeme, die phonologische Schleife, den visuell-räumlichen Notizblock und die zentrale Exekutive. Die phonologische Schleife und der visuell-räumliche Notizblock dienen als aktive Kurzzeitspeicher und sind für die Bearbeitung sprachbezogener Informationen bzw. visueller Informationen zuständig. Sie werden in der Literatur auch oft als Sklavensysteme bezeichnet. Es hängt vom zu behaltenden Material ab, welches Speichersystem benutzt wird. Jedes dieser Speichersysteme besteht dabei aus einem passiven Kurzzeitspeicher und einem aktiven *Rehearsal*-Mechanismus, der die Gedächtnisinhalte durch Wiederholung beständig wieder auffrischt und sie so vor dem ansonsten innerhalb weniger Sekunden drohenden Verblässen bewahrt (Baddeley et al. 1999). Im Jahre 2000 fügte Baddeley noch die Komponente des episodischen Puffers dem Arbeitsgedächtnissystem hinzu (Baddeley 1996, Baddeley 2000, Baddeley 2003). Der episodische Puffer ist für die Zusammenfügung von Informationen zu ganzheitlichen Episoden zuständig. Die von Baddeley postulierte zentrale Exekutive verhält sich zu den einzelnen Komponenten im Sinne einer diesen Subsystemen übergeordneten, regulierenden Kontrollinstanz, die aber selbst keine Informationen speichert. Sie ist möglicherweise die wichtigste Komponente dieses Arbeitsgedächtnismodells. Die zentrale Exekutive ist bei der Lösung von Aufgaben gefordert, die flexible Handlungsplanung und kontextbezogene Entscheidungen voraussetzen, ebenso in Situationen, bei denen automatisiertes, reizgeleitetes Verhalten am ehesten zu einem Misserfolg führen würde. Aus evolutionspsychologischer Sichtweise ermöglicht eine intakte zentrale Exekutive das Erfassen neuer, schwieriger oder potentiell gefährlicher Situationen, die eine Reevaluierung alter Strategien verlangen oder die Unterdrückung

einer reflexgeleiteten Antwort erfordern (Baddeley 1986). Das Baddeleysche Arbeitsgedächtnismodell hat sich inzwischen über 30 Jahre Forschung bewährt und ist zum Standard-Modell der kognitiven Neurowissenschaften avanciert (Abbildung 1.2).

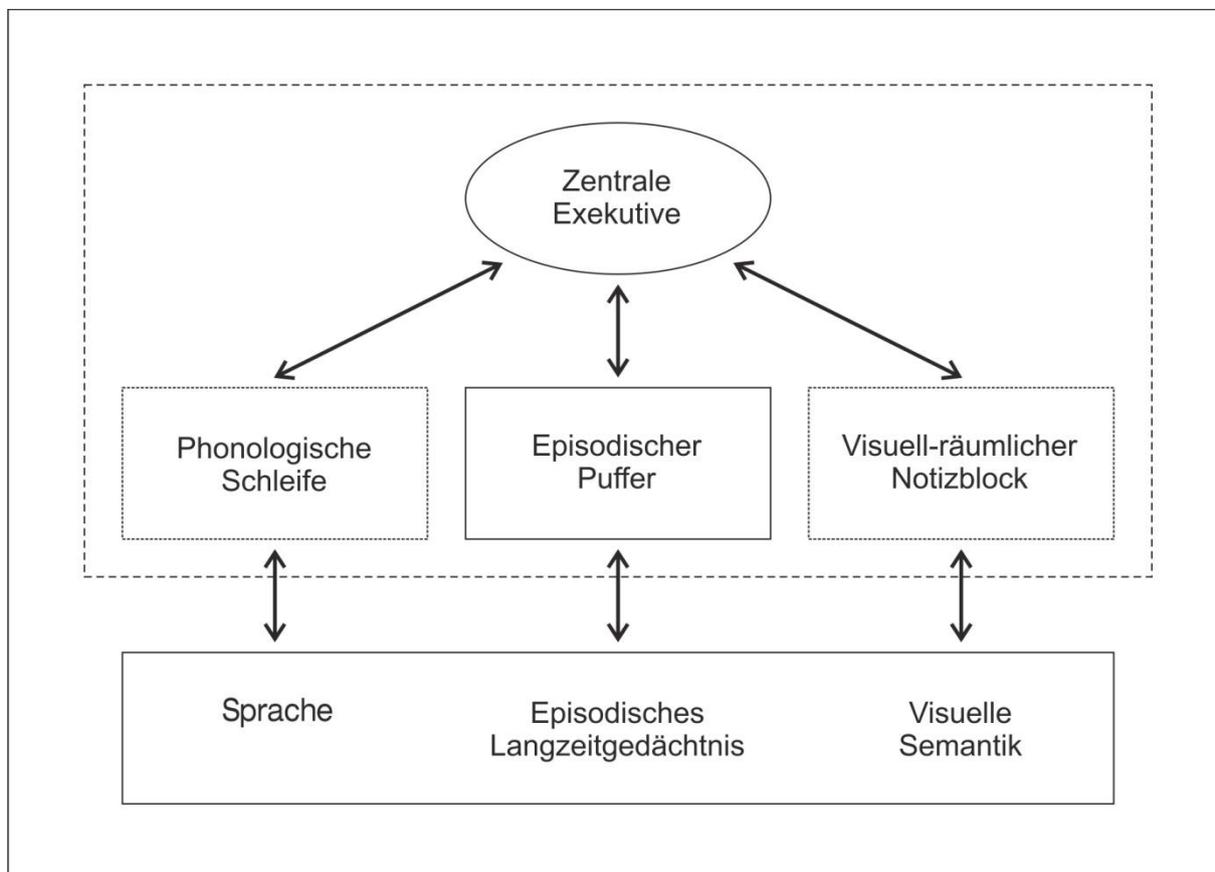


Abbildung 1.2: Multikomponentenmodell modifiziert nach Alan Baddeley. Umrandet sind die Teilbereiche des modifizierten Arbeitsgedächtnismodells. Die Pfeile symbolisieren Wechselwirkungen der einzelnen Subkomponenten. Die zentrale Exekutive koordiniert den Austausch von Informationen zwischen den Subsystemen. Ihr unterstehen zwei materialspezifische Speichersysteme, die phonologische Schleife und der visuell-räumliche Notizblock. Baddeleys Erweiterung stellt der untere umrandete Teilbereich dieses Modells dar. Diese Theorien beinhalten auch kristalline kognitive Systeme wie das Langzeitgedächtnis, die auch verbales oder visuelles semantisches Wissen integrieren (Baddeley 2000, Repovs und Baddeley 2006, modifiziert nach Kircher und Gauggel 2008).

1.3.1.2 Prozessorientierte Sichtweise

Einige Forscher gingen in den letzten Jahren dazu über, das Arbeitsgedächtnis aus der Perspektive der Funktionalität zu erklären. Obwohl sich die Forschungsarbeit von

Baddeley vordergründig auf die Struktur des Arbeitsgedächtnisses konzentriert, rückte jetzt die Frage nach dem grundlegenden Ordnungsprinzip, dem funktionellen Netzwerk, in den Vordergrund. Eine der am häufigsten diskutierten Fragen beschäftigte sich damit, ob Arbeitsgedächtnisfunktionen im Gehirn domänen- oder prozessspezifisch organisiert sind. Diesbezüglich wurde vorgeschlagen, das Arbeitsgedächtnis auch nach deren überwiegenden Funktionen vor dem Hintergrund (komplexerer) kognitiver Operationen zu unterscheiden. Mittels unterschiedlich konzipierter neuropsychologischer Arbeitsgedächtnistests kann auf verschiedene kognitive Komponenten geprüft werden, wie zum Beispiel auf Abgleichsprozesse der zentralen Exekutive, Aufmerksamkeitsleistungen oder maximale Speicherfunktionen (Pukrop et al. 2003). Das Arbeitsgedächtnis wird hierbei operationalisiert als Funktion, die vorübergehend relevante Informationen für einen kurzen Zeitraum speichert, aufrechterhält, bei Bedarf manipuliert und diese Informationen anschließend in Form einer Antwort verwertet (Wolf et al. 2006). Baddeleys Modell kann als Hybridmodell bezeichnet werden, da es zum einen domänenspezifische Speichersysteme (visuell-räumlicher Notizblock versus phonologische Schleife) beschreibt und zum anderen prozessspezifische Komponenten (Speichersysteme versus zentrale Exekutive) postuliert. In Tabelle 1.2 wird die funktionelle Differenzierung des Arbeitsgedächtnisses in Bezug zur domänenorientierten Sichtweise gesetzt.

Tabelle 1.2: Funktionelle Differenzierung des Arbeitsgedächtnisses in Bezug zur domänenorientierten Sichtweise

		Domänenorientierte Sichtweise nach Baddeley		
		Verbale phonologische Schleife	Visuell-räumlicher Notizblock	Zentrale Exekutive
Prozess-orientierte Sichtweise	Speicherfunktion	x	x	
	Aufrechterhaltungsfunktion	x	x	
	Manipulations- und Abgleichsfunktion	x	x	x
	Verwertungsfunktion			x

x: die jeweilige Komponente des Baddeleyschen AG Modells erfüllt die in der linken Spalte aufgeführte Funktion.

Dem verbalen und dem räumlichen Arbeitsgedächtnis werden hauptsächlich Speicherfunktionen, Aufrechterhaltungsfunktionen, Manipulations- und Abgleichsfunktionen zugeschrieben. Der zentralen Exekutive werden die Manipulationsfunktionen,

Abgleichsfunktionen und Verwertungsfunktionen zugeordnet (Wolf et al. 2006). Das ursprüngliche Konzept der zentralen Exekutive beinhaltete all diejenigen Prozesse, die nicht direkt durch die untergeordneten Subsysteme erfasst werden konnten, insbesondere in Bereichen der Aufmerksamkeit, Verhaltensregulierung und kognitiver Kontrolle (Baddeley 2003). Exekutive Funktionen werden allgemein als handlungsassoziierte Prozesse verstanden, welche Arbeitsgedächtnisressourcen zielgerichtet in Anspruch nehmen, wobei in der Literatur eine einheitliche Definition nicht existiert. Somit rückt Baddeleys Konzept der zentralen Exekutive in die Nähe dessen, was allgemein unter „Exekutivfunktion“ subsumiert wird.

1.3.1.3 Neuroanatomisch orientierte Sichtweise

Anfängliche Aussagen und Ergebnisse zum Arbeitsgedächtnis, die von elektrophysiologischen und Läsionsuntersuchungen an Affen stammen (Goldman-Rakic 1987, Funahashi et al. 1993), bis hin zu aktuellen Arbeiten mittels Positronen-Emissionstomographie (PET) und funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) verweisen auf eine herausragende Rolle des lateralen präfrontalen Cortex, wenn Leistungen des Arbeitsgedächtnisses gefordert sind. Das von Baddeley postulierte Multikomponentenmodell des Arbeitsgedächtnisses stellt nach aktuellem Forschungsstand ein Hybridmodell (domänenspezifische Speichersysteme und prozessspezifische Komponenten) dar und wird auch von Postle und D'Esposito als solches vorgeschlagen (Repovs und Baddeley 2006, D'Esposito 2007). Aufbauend auf einer Reihe von ereigniskorrelierten fMRT-Arbeiten (D'Esposito et al. 1999, Postle et al. 1999, D'Esposito 2007) können definierte funktionell dissoziierbare Hirnareale einzelnen Arbeitsgedächtnissubprozessen zugeordnet werden. Aus neuroanatomischer Sicht ist der bilaterale dorsolaterale präfrontale Cortex (DLPFC) mit einer Vielzahl kognitiver Teilprozesse, vor allem aber mit Manipulationsvorgängen, assoziiert. Der ventrolaterale präfrontale Cortex (VLPFC) beinhaltet überwiegend Einspeicherungs- und Aufrechterhaltungs-, sowie Inhibitionsprozesse. Neben dem lateralen präfrontalen Cortex sind auch cortikale und subcortikale Areale in das neuronale Arbeitsgedächtnis-Netzwerk involviert (Rypma und D'Esposito 1999, Zurowski et al. 2002, Walter et al. 2003). Funktionell bildgebende Arbeiten konnten zudem zeigen, dass so genannte „*dual-task*“-Prozesse eine höhere Beteiligung des DLPFC zeigten, als die ausschließliche Durchführung einer einzelnen Aufgabe. Diese Form von

Simultanprozessierung fordert die exekutiven Funktionen in höchstem Maße (D'Esposito et al. 1995).

1.3.2 Arbeitsgedächtnisdefizite in der Schizophrenie

Die Leistungsfähigkeit des Arbeitsgedächtnisses kann mithilfe verschiedener Tests ermittelt werden. Hierzu zählen der Buchstaben-Zahlen-Test, der die Gedächtnisleistung der phonologischen Schleife prüft (Gold et al. 1997), der okulomotorische Test, der den visuell-räumlichen Notizblock prüft (Park und Holzmann 1992) und der *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST) (Heaton et al. 1993a). Insbesondere der WCST gilt als zuverlässiges Verfahren, ein breites Spektrum kognitiver Prozesse abzubilden (Smith und Jonides 1999, Anokhin et al. 2003), wenngleich es auch kritische Anmerkungen und Forderungen nach einer methodischen Verbesserung gibt (Diaz-Asper et al. 2008, Nyhus und Barceló 2009, Dickinson und Elvevåg 2009). In Studien, die den WCST zur Untersuchung des Arbeitsgedächtnisses einsetzen, schneiden Schizophreniepatienten zum Teil bereits bei vergleichsweise niedrigen Fallzahlen signifikant schlechter ab als gesunde Probanden. So wurden in einer 2011 publizierte Untersuchung 16 Patienten, 16 nicht von der Erkrankung betroffene Verwandte und 17 gesunde Probanden miteinander verglichen. Dabei waren die gesunden Probanden den Patienten in den Kriterien abgeschlossene Kategorien, nichtperseverative Fehler und gesamte Fehler signifikant überlegen ($p = 0,017$, $0,002$ bzw. $0,014$). Lediglich in der Kategorie der perseverativen Fehler wurde in dieser Studie keine Signifikanz erreicht ($p = 0,243$) (Giakoumaki et al. 2011). Eine 2004 publizierte Metaanalyse untersuchte das Verhältnis von perseverativen zu nichtperseverativen Fehlern im WCST im Zusammenhang mit der Schizophrenie unter Einbeziehung von 59 Arbeiten, die zwischen 1989 und 2003 veröffentlicht worden waren. Das Ergebnis zeigte, dass sowohl gesunde Kontrollpersonen als auch Patienten mehr perseverative als nichtperseverative Fehler machen und der Unterschied zwischen perseverativen und nichtperseverativen Fehlern bei Schizophrenen im Vergleich zu den Kontrollen nur auf dem Niveau marginaler Signifikanz ($p = 0,050$) gegeben ist. Die Streubreite der Ergebnisse zum Verhältnis $(PE - NPE) / (PE + NPE)$ reichte von $-0,77$ bis $0,66$ bei den gesunden Kontrollen und von $-0,67$ bis $0,46$ bei den schizophrenen Patienten. Der Autor der Metaanalyse folgert vor dem Hintergrund der komplexen Anforderungen des Tests an die Funktion des

präfrontalen Cortex, dass vor einer vereinfachenden Interpretation des allgemein schlechten Abschneidens Schizophrener im WCST gewarnt werden muss (Li 2004).

Tendenziell schneiden im WCST nicht erkrankte Verwandte schizophrener Patienten besser ab als die Patienten selbst, aber schlechter als gesunde Probanden aus nicht betroffenen Familien. Um jedoch zwischen Schizophrenen und nicht erkrankten Angehörigen bzw. zwischen nicht erkrankten Angehörigen und gesunden Probanden signifikante Unterschiede im Abschneiden beim WCST zu erreichen, bedarf es deutlich höherer Stichprobengrößen. Eine 2005 publizierte Metaanalyse von 25 Arbeiten vergleicht den WCST mit drei anderen Tests für die exekutive Funktion, nämlich dem *Trail Making Test* (TMT), dem *Stroop Test* (ST) und dem *Verbal Fluency Test* (VFT) in Bezug auf das Abschneiden nicht erkrankter Verwandter schizophrener Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen. Dabei zeigten sich im WCST, im TMT und im ST lediglich geringe bis moderate Unterschiede zwischen den beiden Gruppen, während die phonologische und die semantische Variante des ST jeweils etwas deutlichere Ergebnisse lieferten (Szöke et al. 2005).

Defizite im Arbeitsgedächtnis, die durch diese Tests detektierbar sind, gelten schon seit langem als Herzstück und zentrales neuropsychologisches Merkmal von Kognitionsstörungen in der Schizophrenie (Goldman-Rakic 1994, Glahn et al. 2003, Silver et al. 2003). Auf der Basis neuerer Verfahren zur Analyse des Arbeitsgedächtnisses mittels funktioneller Bildgebung konnten bereits mehrmals in der Schizophrenie Befunde auf spezifische Störungen der funktionellen Integrität neuronaler Netzwerke mit Arbeitsgedächtnisfunktionen erhoben werden (Van Snellenberg et al. 2006, Henseler und Gruber 2007).

So konnten bereits 1974 Ingvar und Franzen mittels einer funktionell bildgebenden Untersuchungsmethode zeigen, dass schizophrene Patienten Defizite in präfrontalen Arealen aufweisen, die für die festgestellten kognitiven Störungen oder für die psychopathologische Symptomatik verantwortlich sein könnten (Ingvar und Franzen 1974). Ob bei schizophrenen Patienten kognitive Defizite selektiv oder generalisiert sind (Dickinson et al. 2004) bzw. kognitive Domänen selektiv und differenziell beeinträchtigt sind, bleibt weiterhin Gegenstand aktueller Forschung. Auch vor diesem Hintergrund wurden die bislang in der Literatur berichteten Arbeitsgedächtnisdefizite schizophrener Patienten innerhalb des Baddeleyschen Mehrkomponentenmodells material- (verbal, räumlich, objektbezogen) oder prozessspezifisch (Speicherung, Aufrechterhaltung, Manipulation oder Verwertung von Information) eingeordnet. Arbeitsgedächtnisdefizite

korrelieren nur mäßig mit psychotischen Symptomen, sind über die Zeit stabil und gewöhnlich nicht durch antipsychotische Medikation beeinflussbar. Zahlreiche Familien- und Zwillingsstudien weisen darauf hin, dass die Veränderungen der Arbeitsgedächtnisleistung oder der kognitiven Kontrolle ein vererbbarer Phänotyp bezüglich des Risikos für Schizophrenie sind (Franke et al. 1992, Yurgelun-Todd und Kinney 1993, Faraone et al. 1995, Goldberg et al. 1995, Park et al. 1995, Stratta et al. 1997, Cannon et al. 2000, Keefe 2000, Egan et al. 2001a, Egan et al. 2001b).

Wie bereits erwähnt, ist das Arbeitsgedächtnis im dorsolateralen präfrontalen Cortex kartiert (Goldman-Rakic 1995, Levy und Goldman-Rakic 2000, Weinberger et al. 2001). Harrison und Mitarbeiter fanden mittels post-mortem Studien Abnormalitäten von schizophrenen Patienten in dieser Region (Harrison et al. 1999). Weiterhin konnte mittels fMRI-Studien gezeigt werden, dass bei schizophrenen Patienten sowohl eine Hypo-, als auch eine Hyperaktivität des präfrontalen Cortex vorliegen kann (Callicott et al. 2003b). Deshalb werden selektive Arbeitsgedächtnisdefizite und die ihnen zugrunde liegenden neurofunktionellen Veränderungen bereits seit einigen Jahren als intermediärer Phänotyp der Schizophrenie diskutiert (Glahn et al. 2003, Park und Gooding, 2014).

Als neurobiologische Grundlage dieser Veränderungen werden Dysbalancen von Neurotransmittern postuliert. So ist die Dopaminaktivität in frontalen und präfrontalen Regionen bei schizophrenen Patienten vermindert (Moore et al. 1999). Diese sogenannte Hypofrontalität ist bereits vor der Erkrankung nachweisbar und bleibt im Verlauf bestehen, lässt sich aber durch Neuroleptika positiv beeinflussen (Keshavan et al. 2008).

1.4 Dopaminerges System

Seit der Entdeckung der Neuroleptika konzentriert sich ein großer Bereich der wissenschaftlichen Ursachenforschung zur Schizophrenie auf die Frage, welche Bedeutung das dopaminerge System im Gehirn des Menschen für die Schizophrenie hat. Das Wirkprinzip der klassischen Neuroleptika ist die Blockade von Dopaminrezeptoren im Gehirn. Dadurch kommt es zu einer verminderten Aktivität der durch das dopaminerge System versorgten Nervenzellverbände. Aus diesen Befunden wurde die Dopaminhypothese der Schizophrenie entwickelt und ein großer Teil der Arbeit, die in die Erforschung dieser Erkrankung investiert wird, auf Fragestellungen in

Zusammenhang mit Dopamin (DA) gelenkt (Carlsson und Lindquist 1963, Carlsson 1967).

1.4.1 Dopamin

Dopamin ist ein zur Gruppe der Catecholamine gehörender Neurotransmitter, der sowohl im zentralen als auch im peripheren Nervensystem weit verbreitet ist. Die funktionalen Bedeutungen von Dopamin liegen hauptsächlich im Emotions- und Belohnungssystem und im Bereich des thalamischen Filters. Außerdem spielt es eine wichtige Rolle bei der Funktion der kognitiven Flexibilität sowie im Arbeitsgedächtnis (Tunbridge 2010, Frank und Fossela 2011).

Dopamin wird im menschlichen Organismus aus den Aminosäuren Phenylalanin oder Tyrosin synthetisiert, die in der Nahrung vorkommen.

Wie in Abbildung 1.3 dargestellt, wird im ersten Schritt der Dopaminbiosynthese das Tyrosinmolekül am C3 Atom durch das Enzym Tyrosin-Hydroxylase mit einer zweiten Hydroxylgruppe ausgestattet und liegt damit als 3,4-Dihydroxyphenylalanin (DOPA) vor. Danach decarboxyliert das Enzym DOPA-Decarboxylase das entstandene Molekül zum Catecholamin Dopamin.

Dopamin kann nach Ausschüttung in den synaptischen Spalt durch in die präsynaptische Membran integrierte Proteine (Dopamin-Transporter – DAT) wieder in die Präsynapse aufgenommen werden. Ferner besteht die Möglichkeit der enzymatischen Inaktivierung durch folgende zwei Enzymsysteme:

- die Catechol-O-Methyltransferase (COMT) überträgt eine Methylgruppe von S-Adenosyl-Methionin auf Catecholamine. Dopamin wird zu 3-Methoxytyramin.
- die Monoaminoxidase (MAO) desaminiert Dopamin zu 3,4-Dihydroxyphenylacetaldehyd.

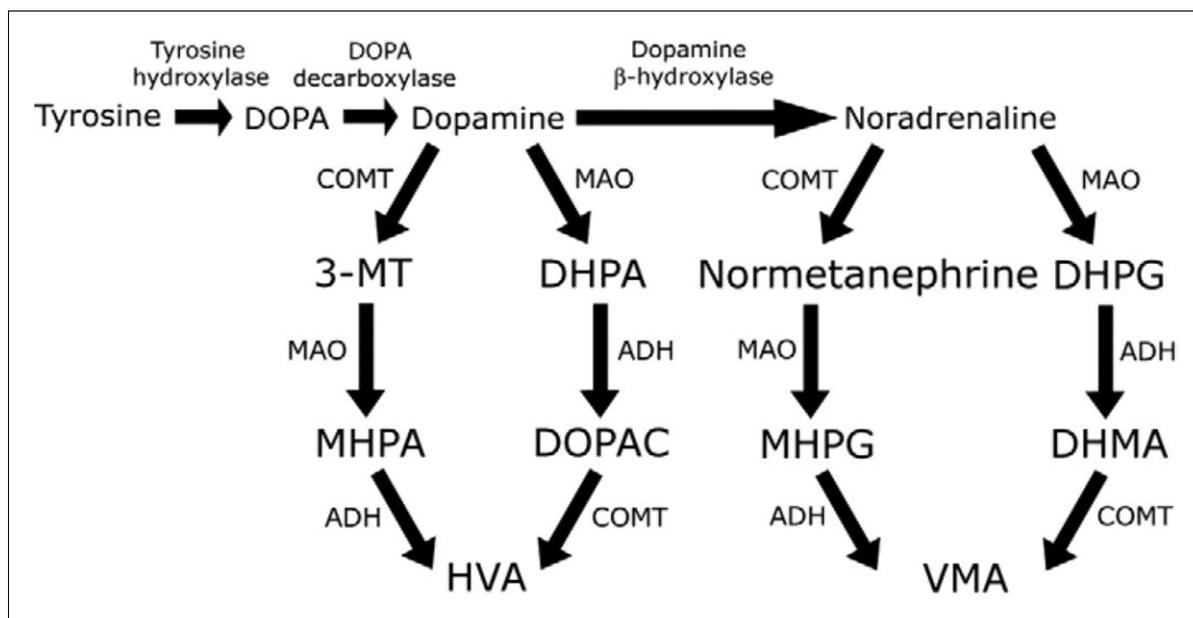


Abbildung 1.3: Synthese und Metabolismus von Dopamin und Noradrenalin (Tunbridge et al. 2006): Dopamin wird durch die Enzyme Catechol-O-Methyltransferase (COMT) und Monoaminoxidase (MAO) zu Homovanillinsäure (HVA), Noradrenalin zur Vanillinmandelsäure (VMA) abgebaut. Zwischenprodukte dieser Abbauewege sind 3-Methoxytyramin (3-MT), 3,4-Dihydroxyphenylacetaldehyd (DHPA), 3-Methoxy-4-Methoxyphenylacetaldehyd (MHPA), 3,4-Dihydroxyphenylacetaldehyd (DOPAC), Dihydroxyphenylglycol (DHPG), 3,4-Dihydroxyphenylglycol (DHMA) und 3-Methoxy-4-Hydroxyphenylglycol (MHPG).

1.4.2 Dopaminrezeptoren und Bahnsysteme im Gehirn

Die Dopaminrezeptoren werden in D1-artige (D1 und D5) und D2-artige (D2, D3, D4) Rezeptoren unterteilt. Die Rezeptoren steuern G-Protein-gekoppelte synaptische Signaltransduktionsprozesse und lösen über *Second-messenger*-Systeme intrazelluläre Prozesse aus (Edvinsson und Krause 2002). Die einzelnen Dopaminrezeptortypen sind in verschiedenen Hirnarealen in jeweils sehr unterschiedlicher Dichte zu finden. Die D1-, D2-, und D3-Rezeptoren finden sich hauptsächlich in Gebieten mit hoher Dopamin-Innervation, z.B. im Neostriatum und im ventralen Striatum. Dagegen sind die D4-, D5-, aber auch wieder die D1-Rezeptoren in Hirnregionen mit niedriger Dopamin-Innervation, z.B. im frontalen Cortex und im Hippocampus, lokalisiert (Schwartzing 1997).

D1-artige Rezeptoren sind exzitatorisch und nahezu ausschließlich an den postsynaptischen Membranen zu finden. Die Erregungsübertragung findet statt, indem nach der Bindung von Dopamin an seinen G-Protein gekoppelten Rezeptor das Enzym Adenylatcyclase aktiviert wird, das Adenosintriphosphat (ATP) in den *second*

messenger zyklisches-Adenosinmonophosphat (cAMP) umwandelt. Der *second messenger* aktiviert die Phosphorylierung von Ionenkanälen durch Proteinkinasen und verändert so deren Permeabilität.

D2-artige Rezeptoren sind inhibitorisch und sowohl an prä-, als auch an postsynaptischen Membranen lokalisiert. Die inhibitorischen Effekte dieser Rezeptoren werden sowohl durch die Hemmung der Bildung des *second messengers* cAMP, als auch durch die Öffnung von Kaliumkanälen in der postsynaptischen Membran vermittelt. Der dadurch ausgelöste Einstrom von Kaliumionen in die Nervenzelle führt zu einer Hyperpolarisation, die die Erregbarkeit des Neurons und somit die Bereitschaft zur Erregungsweiterleitung beim Eintreffen eines Reizes durch das Auslösen eines Aktionspotentials reduziert (Derrfuß et al. 2000).

Es gibt im menschlichen Gehirn vier dopaminerge Systeme. Das nigrostriatale System ist eine Verbindung dopaminerger Neuronen aus dem Hirnstamm zu den Basalganglien. Störungen des nigrostriatalen Systems führen bei der Parkinsonerkrankung zu Bewegungsstörungen. Bei der Einnahme von Neuroleptika kann es zu ähnlichen Symptomen kommen. Das tuberoinfundibuläre System besteht aus dopaminergen Neuronen, die die Prolaktinsekretion regeln. Die Einnahme von Neuroleptika führt nicht selten zu einer Erhöhung des Prolaktins im Serum und entsprechenden Nebenwirkungen. Das mesolimbische System ist für die Regulation von Affekten verantwortlich. Die mesofrontocorticalen und mesohippocampalen Systeme werden für Prozesse im Bereich von Kognition und Gedächtnis verantwortlich gemacht (Tunbridge 2010). Dabei hat Dopamin auf die Funktion des präfrontalen Cortex eine Beziehung von Konzentration und Wirkung, die sich in Gestalt einer umgekehrten U-förmigen Kurve darstellen lässt (Optimumskurve, Abbildung 1.4).

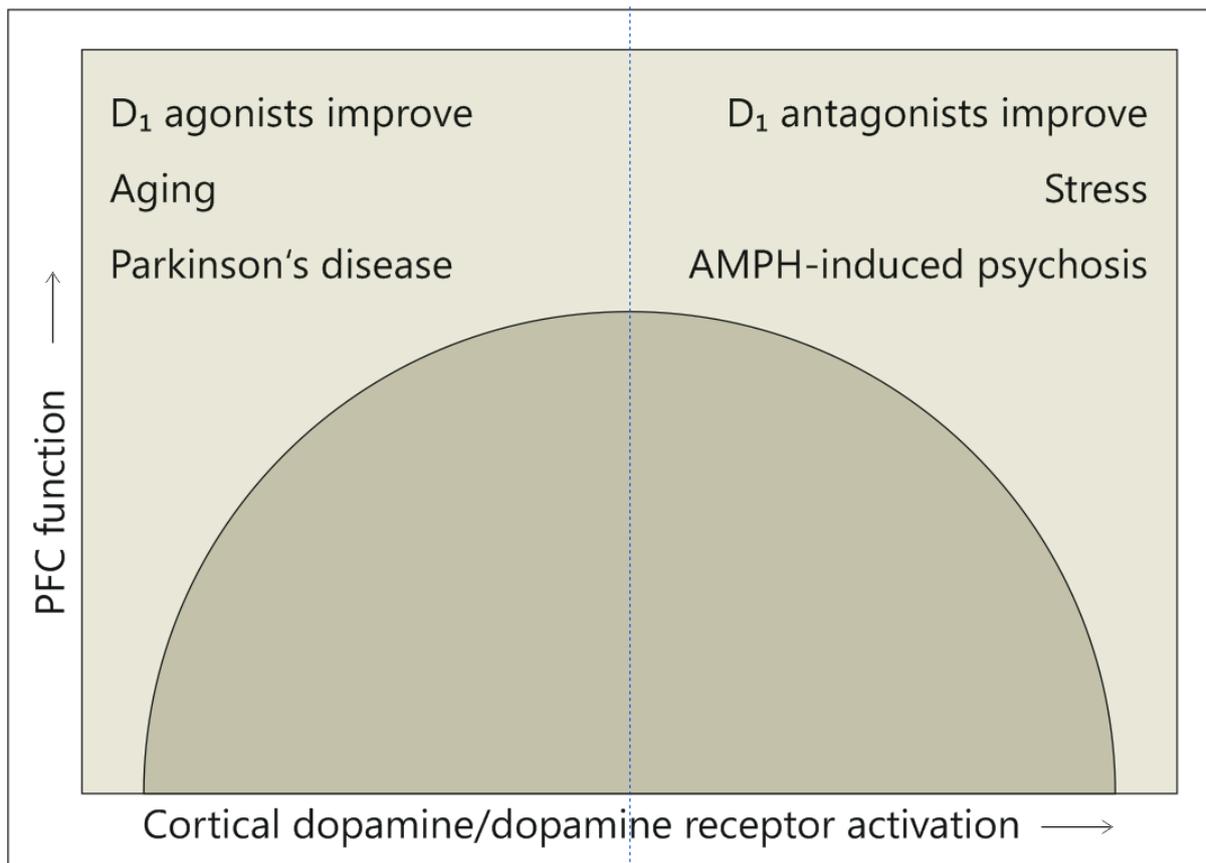


Abbildung 1.4: Optimumskurve des Verhältnisses zwischen der Dopaminkonzentration und der Funktion des präfrontalen Cortex (modifiziert nach Tunbridge et al. 2006)

1.4.3 Dopaminhypothese der Schizophrenie

Mehrere Autoren formulierten, insbesondere aufgrund der Wirkmechanismen von Neuroleptika und Amphetaminen, schon früh die Hypothese, dass psychotische Symptome durch einen Überschuss an Dopamin verursacht werden (Carlsson und Lindquist 1963, Carlsson 1967, Horn und Snyder 1971, Snyder 1976). Eine Hemmung von Dopaminrezeptoren durch Neuroleptika konnte psychotische Symptome mildern, während die Einnahme von Amphetaminen bei längerer Einnahme Psychosen auslösen konnte (Snyder 1972, Snyder 1973). Amphetamin bewirkt eine Freisetzung von Dopamin und hemmt dessen Inaktivierung. Amphetaminpsychosen sprechen sehr schnell auf die Gabe von Neuroleptika an. Beobachtungen wie diese stützen die Dopaminhypothese. Die Dopaminhypothese kennt jedoch zwei Hauptprobleme:

Erstens wird die schizophrene Negativsymptomatik durch eine Dopaminblockade verstärkt. Deshalb gehen Davis und Mitarbeiter erstmals nicht von einer einheitlichen Hyperaktivität des dopaminergen Systems aus, sondern unterteilen dieses in einen mesolimbischen und einen mesocortikalen Bereich (Davis et al. 1991). Mittels

pharmakologischer und bildgebender Verfahren wurde für den mesolimbischen Bereich eine dopaminerge Hyperaktivität beobachtet, welche eher in Bezug zur Positivsymptomatik der Schizophrenie steht und für den mesocortikalen Bereich dagegen eine dopaminerge Hypoaktivität, welche mit der Negativsymptomatik assoziiert wird. Diese Ergebnisse lieferten nun aus pharmakologischer Sicht die Erklärung, warum typische Neuroleptika bei Negativsymptomatik nicht ansprechen, bzw. eher kontraindiziert sind (Meltzer 1997).

Zweites Hauptproblem der Dopaminhypothese ist die klinische Wirkung der Neuroleptika. Diese setzt nicht so schnell ein wie die pharmakologische Wirkung. Nach Verabreichung einer ausreichenden Dosis eines Neuroleptikums sind spätestens nach zwei Stunden alle Dopaminrezeptoren besetzt. Die antipsychotische Wirkung setzt aber häufig erst ein, wenn ein Neuroleptikum über Tage oder gar Wochen eingenommen wird. Deshalb vermutet man als antipsychotischen Wirkmechanismus nicht die Rezeptorblockade selbst, sondern den verzögert einsetzenden Depolarisationsblock (Grace 1992). Befunde wie diese zeigten auf, dass die Zusammenhänge der Entstehung der Schizophrenie deutlich komplizierter sind, als ursprünglich angenommen worden war.

Cortikale und striatale Regionen sind bezüglich Dopaminkonzentration, Dopaminrezeptorregulation und Dopaminrezeptordichte deutlich heterogen (Lidow et al. 1998). In post mortem Studien konnte zwar eine erhöhte Dopamin 2-Rezeptordichte (DRD2) im Striatum schizophrener Patienten gezeigt werden, diese Ergebnisse wurden jedoch zunächst in Frage gestellt, da die untersuchten Patienten zuvor über längere Zeit Neuroleptika eingenommen hatten und bekannt war, dass klassische Antipsychotika eine Erhöhung der DRD2-Rezeptordichte verursacht (Jones und Pilowsky 2002). Auch durch bildgebende Verfahren konnten die post-mortem-Ergebnisse nur teilweise bestätigt werden (Frankle und Laruelle 2002).

Nach Einnahme von Amphetaminen zeigte jedoch ein Kollektiv von schizophrenen Patienten einen deutlich stärkeren Dopaminanstieg als das Vergleichskollektiv (Laruelle et al. 1996). Dieser Anstieg betraf sowohl mit antipsychotischer Medikation behandelte, als auch neuroleptikanaive Erkrankte (Laruelle et al. 1999). In einer Langzeitstudie konnte nachgewiesen werden, dass eine Verschlechterung der Negativsymptomatik bei nicht antipsychotisch vorbehandelten Patienten mit einer verminderten endogenen Dopaminaktivität korreliert war (Knable et al. 1997). Moore und Mitarbeiter formulierten

aufgrund der bisherigen Ergebnisse eine Weiterentwicklung der Dopaminhypothese, die nach Hirnregionen differenziert.

Im limbischen System führt eine gesteigerte phasisch-dopaminerge Wirkung zu einer Fehlinterpretation eigentlich harmloser äußerer Einflüsse, was zu Wahnwahrnehmungen und Halluzinationen führt. In frontalen und präfrontalen Regionen dagegen ist die Dopaminaktivität bei Schizophrenen vermindert, was zu kognitiven Defiziten und Affektverflachung führen kann. Diese Hypofrontalität ist bereits zu Beginn der Erkrankung vorhanden und bleibt über den Verlauf hinweg bestehen (Moore et al. 1999).

Der Befund, dass die DRD2-Rezeptoren in verschiedenen Hirnregionen durch atypische Neuroleptika, die sich positiv auf die Negativsymptomatik auswirken, in unterschiedlicher Weise besetzt werden, während klassische Neuroleptika, die reine Antagonisten an DRD2-Rezeptoren darstellen, diese Wirkung nicht haben, stützt diese aktualisierte Hypothese (Lidow et al. 1998, Meltzer et al. 1999).

In den letzten Jahren wurden zunehmend auch andere Transmittersysteme untersucht und die Dopaminhypothese durch die Glutamathypothese und die Serotoninhypothese ergänzt, da die alleinige Beteiligung dopaminerger Neurotransmittersysteme an der Krankheitsentstehung als sehr unwahrscheinlich gilt (Hsiao et al. 1993). In der Folge wurden, u.a. auf der Basis der Wirkungen und Rezeptorbindungsprofilen atypischer Neuroleptika, kombinierte Neurotransmitter-Hypothesen entwickelt, die von einer erhöhten dopaminergen und serotonergen Neurotransmission in subcortikalen Hirnregionen ausgehen, aus der die Positivsymptomatik resultiert. Dem steht eine verminderte dopaminerge und serotonerge Aktivität im präfrontalen Cortex gegenüber, die ursächlich für die Negativsymptomatik ist (Weinberger 1987, Breier 1995, Abi-Dargham et al. 1997). Insgesamt ergänzen sich die Neurotransmitterhypothesen im Sinne eines gestörten Zusammenspiels von Dopamin mit anderen Neurotransmittern im ZNS (Kapur und Remington 1996).

1.5 COMT als Teil des dopaminergen Systems

1.5.1 Genstruktur und Isoformen

Die Catechol-O-Methyltransferase (COMT) wurde 1958 entdeckt (Axelrod und Tomchick 1958) und gilt seither als ein Schlüsselenzym des Catecholaminstoffwechsels in der

Biochemie und Pharmakologie. Das COMT-Gen ist auf dem menschlichen Chromosom 22q11 lokalisiert (Grossman et al. 1992). Das COMT-Enzym katalysiert den extraneuronalen Transfer einer Methyl-Gruppe von S-Adenosyl-Methionin auf die Hydroxylgruppe der Catecholamine. Dieser Schritt ist entscheidend für den Abbau des Neurotransmitters Dopamin im menschlichen Gehirn (Tenhunen et al. 1994, Napolitano et al. 1995, Weinshilbom et al. 1999). Das Gen enthält sechs Exons, davon sind Exon1 und Exon2 nicht kodierend. Es existieren zwei Promotor-Regionen, ein proximaler P1 in Exon3 und ein distaler P2 in Exon1 (Tenhunen et al. 1993), die die Transkription von zwei verschiedenen mRNAs regulieren. Die längere mRNA, kontrolliert durch den P2 Promotor, kodiert für eine membrangebundene Form (MB-COMT), die kürzere mRNA (P1 Promotor) kodiert für eine lösliche Form (S-COMT), wie in Abbildung 1.5 dargestellt.

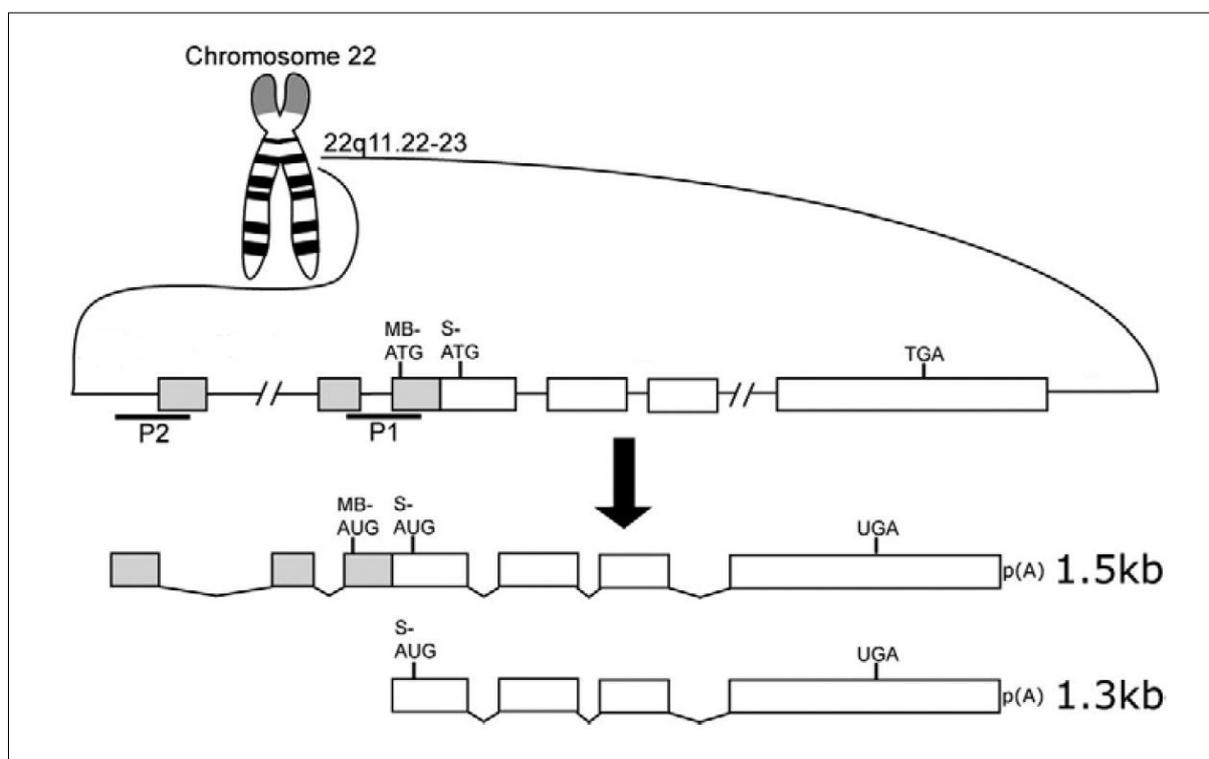


Abbildung 1.5: Das COMT-Gen und seine Isoformen (modifiziert nach Tunbridge et al. 2006). AUG fungiert als Startcodon, UGA als Stoppcodon.

MB-COMT wird vorwiegend in Gehirnneuronen exprimiert (Matsumoto et al. 2003) und hat eine geringere katalytische Aktivität als S-COMT (Lotta et al. 1995). S-COMT kommt hauptsächlich in Organen wie Leber, Blut und Niere vor (Tenhunen et al. 1993, Lundström et al. 1995). Karoum et al. (1994) zeigten auf, dass mehr als 60% des extrazellulären Dopaminabbaus im präfrontalen Cortex (PFC) durch die Aktivität des COMT-Enzyms reguliert wird, wobei es im Striatum nur ca 15% sind. Im Striatum ist der

Dopamintransporter verantwortlich, um Dopamin aus dem synaptischen Spalt zu entfernen. Im PFC ist aufgrund des Mangels an Dopamintransportern COMT für den Stoffwechsel von Dopamin verantwortlich. Auch Gogos (1998) zeigte diesen biochemischen Sachverhalt an COMT-Knockoutmäusen.

1.5.2 Polymorphismen im COMT-Gen

Insgesamt 1772 SNPs sind derzeit im COMT-Gen in der *National Center for Biotechnology Information* (NCBI, *Database of Single Nucleotide Polymorphisms* dbSNP Version 143) bekannt. Davon sind 142 SNPs im kodierenden Bereich.

Der Polymorphismus rs5746847 in der 5'-Region des COMT-Gens, ein Austausch von Cytosin (C) zu Thymin (T), hat einen möglichen Einfluss auf eine potentielle Promotor-Funktion und könnte damit die Genexpression beeinflussen.

Der Polymorphismus rs4633 im Exon3, ein Austausch von Cytosin (C) zu Thymin (T), führt nicht zu einem Aminosäureaustausch. Zu diesem SNP liegen in der Literatur bereits Assoziationsstudien zur Schizophrenie oder verwandten psychischen Störungen vor (Nieratschker et al. 2010, Strohmaier et al. 2010, Calati et al. 2011, Wright et al. 2012).

Der Polymorphismus rs2239393, ein Austausch von Adenin (A) zu Guanin (G), ist in seinen Folgen nicht geklärt.

Der Polymorphismus (SNP) rs4680 in Exon4 des COMT-Gens mit den Allelen Adenin (A) und Guanin (G) hat eine Aminosäuresubstitution von Valin (Val) zu Methionin (Met) zur Folge, die man bei Codon 108/158 findet (abhängig von dem verwendeten Start-Codon; Position 108 bei S-COMT und Position 158 bei MB-COMT) (Gen-Bank Zugangsnummer Z26491). Die unterschiedlichen Proteine haben aufgrund der G-A-Substitution verschiedene neurobiologische Eigenschaften. Met (108/158) liegt in der *low-activity* Variante (L-Allel), Val (108/158) in der *high-activity* Variante (H-Allel) vor (Lachman et al. 1996). Zu rs4680 gibt es eine Vielzahl von Assoziationsstudien mit der Schizophrenie oder verwandten psychischen Erkrankungen. Die Ergebnisse dieser Studien waren inkonsistent (z.B., Williams et al. 2005, Bassett et al. 2007, Prata et al. 2009, Nieratschker et al. 2010, Zhang et al. 2012). Zusammenfassungen von Assoziationsstudien in Form von Metaanalysen liegen ebenfalls vor (Glatt et al. 2003, Fan et al. 2005, Munafò et al. 2005, Barnett et al. 2007, Barnett et al. 2008, Okochi et al. 2009). Ebenso wurde die Assoziation des SNPs mit der Arbeitsgedächtnisleistung

mehrfach untersucht (z.B. Rybakowski et al. 2006, Szöke et al. 2006, Barnett et al. 2007, Allen et al. 2008, Barnett et al. 2008). Auch hier ist das Ergebnis inkonsistent.

Die Polymorphismen rs4646316, rs174696 und rs9332377 im Intron 5, jeweils ein Austausch von Cytosin (C) zu Thymin (T), sind in ihren Folgen nicht geklärt. Der SNP rs174696 wurde bereits im Rahmen einer *joint analysis* mit positiven Ergebnissen untersucht (Talkowski et al. 2008).

Der Polymorphismus rs165599 in der 3'-nichttranslatierten Region (3'UTR), ein Austausch von Adenin (A) zu Guanin (G), ist nahe dem Polyadenylierungssignal lokalisiert. Zu diesem SNP liegen bereits teilweise positive Ergebnisse aus zwei Assoziationsstudien vor (Shifman et al. 2002, Funke et al. 2005).

Polymorphismen können unter anderem die Suszeptibilität für eine Erkrankung auf zwei Wegen beeinflussen: Erstens kann, wie beim Val108/158Met – Polymorphismus die Struktur des kodierten Proteins verändert werden, zweitens kann ein Einfluss auf die Genexpression, beispielsweise durch eine Genvariante in Promotor-Regionen, die Konzentration und Verteilung des kodierten Proteins ändern. In beiden Fällen ist die Funktion des Proteins betroffen (Harrison und Weinberger 2005). Es ist daher im Falle von Polymorphismen im COMT-Gen von Bedeutung, welcher SNP zu einer messbaren Änderung der Enzymaktivität der Catechol-O-Methyltransferase führt.

1.5.3 Polymorphismen im COMT-Gen und deren Einfluss auf die Enzymaktivität

Ein signifikanter Einfluss auf die Enzymaktivität der Catechol-O-Methyltransferase konnte nur für den SNP rs4680 gezeigt werden. Das thermostabilere Protein mit Val-Allel zeigt einen höheren Dopaminabbau als das mit Met-Allel an Position 108/158 aufgrund einer drei- bis vierfach höheren Enzymaktivität (Lachman et al. 1996, Syvänen et al. 1997, Männistö und Kaakkola 1999, Weinshilboum et al. 1999). Die Allele sind kodominant, wobei die Individuen mit einem Val/Met-Genotyp eine mittlere COMT-Aktivität zwischen den homozygoten Individuen aufweisen (Lotta et al. 1995). Je langsamer das COMT-Enzym arbeitet, umso effizienter ist die Leistung des präfrontalen Cortex. Herabsetzung der COMT-Funktion durch den in der Therapie des Morbus Parkinson eingesetzten COMT-Hemmers Tolcapon (Gasparini et al. 1997), durch Genausschaltung (Kneavel et al. 2000) oder durch das Allel mit der geringeren Funktion steigert die Kognition. Jedoch beeinträchtigt nicht nur zu wenig, sondern auch zuviel an

Dopamin die kognitive Leistung des präfrontalen Cortex, möglicherweise um bei einer Stress-induzierten Ausschüttung von Catecholaminen den posterioren und subcorticalen Hirnstrukturen die Gelegenheit zu schnellen, instinktiven Reaktionen zu geben, ohne dass kognitive Prozesse diese verzögern (Arnsten 1997). Methionin-Homozygote (*low-activity*) haben eine geringere Dopaminaufnahme im Mittelhirn als Val-Allelträger (Meyer-Lindenberg et al. 2005), was mit früheren Postmortem-Untersuchungen übereinstimmt (Akil et al. 1999). Met-Homozygote weisen mit ihrer reduzierten COMT-Aktivität mehr präfrontales synaptisches Dopamin auf und über einen negativen Regulationsmechanismus eine verminderte Dopaminaufnahme und Dopaminsynthese im Mittelhirn. Dopamin beeinflusst die cortikale Funktion in einer umgekehrt U-förmigen Dosis-Antwort-Kurve. Die Funktion des PFC ist optimal bei mittlerem Dopamingehalt. Die Funktion ist vermindert im Zustand einer dopaminergen Unterfunktion (z.B. alte Tiere und Parkinsonpatienten) oder im Zustand einer dopaminergen Überfunktion (gestresste Tiere oder während amphetamininduzierter Psychose) (Tunbridge et al. 2006). Es wird vermutet, dass sich bei schizophrenen Patienten eine erhöhte Präferenz des Valin-Allels finden lässt, also Schizophrene die aktivere Enzymvariante besitzen (Goldberg und Weinberger 2004). Abschließend ist festzustellen, dass dieser *Single Nucleotid Polymorphismus* im COMT-Gen einen funktionellen und positionellen Polymorphismus darstellt und das COMT-Enzym von entscheidender Bedeutung für die Pathophysiologie der Schizophrenie ist.

Auch andere Polymorphismen im COMT-Gen wurden hinsichtlich ihrer Einflüsse auf die Enzymaktivität untersucht. Dabei konnten zwar geringe Einflüsse auf die Aktivität von S-COMT in Lymphozyten gefunden werden, in Bezug auf die Aktivität des im ZNS exprimierten MB-COMT zeigten sich keine signifikanten Befunde (Shifman et al. 2002, Bray et al. 2003, Chen et al. 2004).

1.5.4 COMT-Polymorphismus und Schizophrenie

Das COMT-Gen wird als ein Kandidatengen für die Schizophrenie betrachtet (Polymeropoulos et al. 1994, Pulver et al. 1994). Aufgrund der Funktion von COMT im Dopaminstoffwechsel und der genetischen Polymorphismen liegt es nahe, bestimmte Variationen dieses Gens als Risikofaktor für Schizophrenie zu verdächtigen.

Polymorphismen im COMT-Gen könnten aufgrund einer veränderten Enzymaktivität und der daraus resultierenden Modifikation des Dopaminabbaus das Schizophrenierisiko

erhöhen (Egan et al. 2001b, Shifman et al. 2002, Glatt et al. 2003, Wonodi et al. 2003, Sanders et al. 2005). Bei Schizophrenen wurde eine geringere dopaminerge Innervation des dorsolateralen präfrontalen Cortex gefunden (Akil et al. 1999), wozu das COMT-Val-Allel (*high activity*) einen wesentlichen Beitrag leistet. Val-Allelträger besaßen höhere Korrelationen bei Untersuchungen zu Schizotypie (Avramopoulos et al. 2002; Stefanis et al. 2004). Fall-Kontroll-Studien und familienbasierte Assoziationsstudien haben eine große, aber inkonsistente Menge an Ergebnissen gezeigt. Eine 2003 publizierte Metaanalyse von 18 Fall-Kontroll- und familienbasierten Studien kam zu dem Ergebnis, dass die Einbeziehung verschiedener Populationen zu einer Verzerrung der Ergebnisse führt und das Val-Allel in europäischen Stichproben in familienbasierten Studien mit einem geringfügig erhöhten Schizophrenierisiko assoziiert ist, während eine solche Assoziation in asiatischen Stichproben nicht deutlich wird (Glatt et al. 2003). Eine Assoziationsstudie an 862 Patienten und 928 gesunden Kontrollen Han-chinesischer Ethnizität fand eine nicht signifikante Risikoerhöhung bei Trägern des Val-Allels. Die von denselben Autoren durchgeführte Metaanalyse fand nach der Stratifizierung der einbezogenen Studien weder für eine europäische noch für eine asiatische Population eine signifikante Assoziation (Fan et al. 2005). Einige Untersuchungen weisen auf eine signifikante Assoziation zwischen dem Met-Allel und einem erhöhten Schizophrenierisiko bzw. dem Risiko von Gewaltausbrüchen bei Schizophrenen hin (Ohmori et al. 1998, Kotler et al. 1999), während andere Studien keinen Zusammenhang des COMT-Polymorphismus mit Schizophrenie fanden (Joober et al. 2002, Inada et al. 2003, Ho et al. 2005).

Den aktuellen Erkenntnisstand repräsentieren Metaanalysen aus den Jahren 2005 und 2009. Die Auswertung von 18 zwischen 1996 und 2003 publizierten Fall-Kontroll-Studien an vorwiegend europäischen und asiatischen Populationen zum Zusammenhang zwischen dem COMT (Val108/158Met) Gen und Schizophrenie zeigte zunächst eine signifikante Assoziation der Schizophrenie mit dem Val-Allel. Wenn jedoch nur die 15 Studien mit Allelfrequenzen einbezogen wurden, die das Hardy-Weinberg-Gleichgewicht erfüllten, war keine Signifikanz mehr gegeben (Munafò et al. 2005). Auch die 2009 publizierte Auswertung von 48 zwischen 1996 und 2008 veröffentlichten Fall-Kontroll-Studien, die auch weitere SNPs im COMT-Gen einschloss, kam zu dem Schluss, dass ein Beitrag des COMT-Gens zur Suszeptibilität für Schizophrenie unwahrscheinlich ist. Auch in diese Analyse wurden vorwiegend Studien an europäischen und asiatischen Populationen einbezogen. Neben dem Val108/158Met-Polymorphismus wurden

Untersuchungen zu 18 weiteren SNPs erfasst, von denen keiner eine signifikante Assoziation mit der Schizophrenie aufwies (Okochi et al. 2009). Tabelle 1.3 listet die aktuellen Studienergebnisse zu den weiteren untersuchten Einzelnucleotid-polymorphismen im COMT-Gen auf.

Tabelle 1.3: Befunde zur Assoziation von SNPs im COMT-Gen (außer rs4680) mit der Diagnose Schizophrenie

Studie	Ethnizität Studienart Stichprobe	Untersuchte SNPs	Ergebnis
Li et al. 2012	Han-chines. Case control 284 Pat. 320 Kontr.	rs740603, rs4818	negativ, rs4818 positiv bei Männern
Nieratschker et al. 2010	Deutsch Case control 631 Pat. 776 Kontr.	rs2020917, rs737865, rs5993883, rs740603, rs4633, rs2239393, rs4646316, rs165774, rs174697, rs175699, rs9332377, rs165599	negativ
Stohmaier et al. 2010	Deutsch Case control 631 Pat. 776 Kontr.	rs6518592, rs2020917, rs737865, rs5993883, rs740603, rs4633, rs2239393, rs4646316, rs165774, rs174697, rs175699, rs9332377, rs165599	negativ

1.5.5 COMT-Polymorphismen, Kognition und der Endophänotyp Arbeitsgedächtnis

Zahlreiche Studien zur Assoziation von COMT-Polymorphismen mit Schizophrenie weisen auf einen Einfluß des Enzyms auf die kognitive Leistungsfähigkeit, speziell des Arbeitsgedächtnisses, hin. Es ist bekannt, dass kognitive Domänen bei Schizophrenen beeinträchtigt sind (Goldman-Rakic 2001, Sitskoorn et al. 2004) und dass sich dieser Befund auch auf gesunde Verwandte dieser Patienten übertragen lässt (Cannon et al. 2000, Wolf et al. 2002, Conklin et al. 2005). Inwiefern nun das COMT-Enzym einen möglicherweise generellen Effekt auf Kognition haben könnte, wurde von unterschiedlichen Arbeitsgruppen diskutiert. In neurokognitiven Tests für das Arbeitsgedächtnis zeigten Met-Homozygote an Schizophrenen im Gegensatz zu Val-Homozygoten eine Leistungssteigerung nach Behandlung mit antipsychotischen Medikamenten. Es wurde postuliert, dass der Val/Met-Polymorphismus ein entscheidender Faktor bei der kognitiven Antwort auf eine antipsychotische Medikation sein könnte (Weickert et al. 2004).

Das COMT-Val-Allel des SNPS rs4680 hat eine höhere Enzymaktivität und bewirkt eine Erhöhung des präfrontalen Dopaminstoffwechsels; durch die sinkenden Dopamin-konzentrationen wird die präfrontale kognitive Leistung, mithin die Arbeitsgedächtnisleistung, vermindert (Egan et al. 2001b, Bilder et al. 2002, Goldberg et al. 2003). Die Valin-Variante führt somit zu einem niedrigeren synaptischen Dopaminspiegel und einer relativ schwächeren präfrontalen Funktion (Chen et al. 2004). Diese Ergebnisse konnten jedoch nicht in allen folgenden Studien repliziert werden.

Studien mit neuropsychologisch gesunden Personen

Eine reduzierte COMT-Enzymfunktion (Met) bei gesunden Probanden führt zu einer erhöhten kognitiven Leistungsfähigkeit bei Erwachsenen (Egan et al. 2001b, Joober et al. 2002, Malhotra et al. 2002, Goldberg et al. 2003, Rosa et al. 2004, Bruder et al. 2005, De Frias et al. 2005) sowie bei Kindern (Diamond et al. 2004). Allerdings ist die Datenlage hier widersprüchlich. Das im Vergleich zu den Val-Allelträgern bessere Abschneiden der Met-Homozygoten in kognitiven Tests konnte bei Untersuchungen an 120 jungen gesunden Frauen (Tsai et al. 2003), 543 jungen Männern (Stefanis et al. 2004) und 84 Kontrollpersonen (Ho et al. 2005) nicht bestätigt werden. Bei einer weiteren Untersuchung von 200 gesunden Probanden konnte ein schwacher Trend des COMT-SNPs rs4680 zu schlechteren Resultaten von Met-Allelträgern bei Aufmerksamkeitstests gezeigt werden (Fossella et al. 2002).

Studien mit schizophrenen Personen

Schizophrene Met-Allelträger (*low activity*) schnitten bei der Assoziation des funktionellen SNP rs4680 mit kognitiven Leistungen besser ab als Val-Allelträger (Egan et al. 2001b, Bilder et al. 2002, Joober et al. 2002, Goldberg et al. 2003, Nolan et al. 2004, Galderisi et al. 2005).

Eine erhöhte Suszeptibilität für Schizophrenie oder ein Einfluss auf die Funktion des Frontallappens konnte durch Ho und Mitarbeiter nicht nachgewiesen werden (Ho et al. 2005). Auch konnte in zwei weiteren Studien kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Polymorphismus und allgemeinen kognitiven Fähigkeiten bei Schizophrenen hergestellt werden (Rosa et al. 2004, Tsai et al. 2004).

Eine 2007 erschienene Metaanalyse wertete 12 Studien aus, die sich mit dem Einfluss des COMT-Val108/158Met-Polymorphismus auf die Ergebnisse des *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST) befassten und fand einen moderaten, aber signifikanten

Zusammenhang bei gesunden Probanden, nicht jedoch bei schizophrenen Patienten (Barnett et al. 2007). Die Autoren folgerten daraus, dass der Einfluss des Genotyps auf die kognitive Funktion kleiner sein könnte als der Effekt der antipsychotischen Medikation. Dies würde bedeuten, dass der WCST bei schizophrenen Patienten primär die Wirkung der Neuroleptika auf die Dopaminrezeptoren misst. Eine experimentelle Studie aus dem Jahr 2014 scheint diese Annahme zu widerlegen (Lee et al. 2014).

In einem Review aus dem Jahr 2009 beschreiben Dickinson und Elvevåg die Möglichkeiten und Grenzen des WCST als Maß für die exekutive Funktion in gesunden und schizophrenen Personen im Vergleich zu anderen Tests wie dem *N-back-Test*. (Dickinson und Elvevåg 2009). Die jüngste Metaanalyse in Bezug auf rs4680 zeigt ein geringfügig, aber signifikant besseres Abschneiden von Met/Met-Trägern gegenüber Val/Val-Trägern im WCST bei gesunden Individuen, nicht jedoch bei Schizophrenen und bestätigt damit die Ergebnisse der Metaanalyse von Barnett und Mitarbeitern aus dem Jahr 2007, ohne sie jedoch in ähnlicher Weise zu diskutieren (Ira et al. 2013).

Es existieren somit zahlreiche Veröffentlichungen bezüglich einer Assoziation zwischen dem funktionellen COMT-SNP rs4680 und Kognition, bzw. dem Endophänotyp Arbeitsgedächtnisleistung.

Neben rs4680 wurden nur wenige andere SNPs im COMT-Gen auf ihre Assoziation mit der Leistung des Arbeitsgedächtnisses untersucht.

Chien und Mitarbeiter untersuchten an 124 schizophrenen Patienten und 112 gesunden Kontrollpersonen die SNPs rs737865, rs4680 und rs165599 auf ihren Einfluss auf die Leistungen im WCST und im *Continuous Performance Test* (CPT). Dabei zeigte sich das A-Allel von rs165599 signifikant assoziiert mit einer schlechteren Leistung im CPT ($p = 0,04$), nicht jedoch im WCST (Chien et al. 2009).

Die Studie von Liao und Mitarbeitern schließt insgesamt 680 Personen asiatischer Ethnizität ein und untersucht die SNPs rs737865, rs4680 und rs165599 auf ihre Assoziation mit der Leistung im WCST und dem CPT. Weder in Patienten, noch in deren Angehörigen oder gesunden Kontrollpersonen konnten signifikante Zusammenhänge zwischen den Allelen in einem der SNPs und den Leistungen in einem der Tests gefunden werden (Liao et al. 2009).

Diaz-Asper und Mitarbeiter fanden einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Leistung im WCST und der Diagnose Schizophrenie, jedoch keine Signifikanz in Bezug

auf die SNPs rs737865, rs165599 und rs2097603 und den WCST. Allerdings zeigten sich signifikant schlechtere Leistungen bei Trägern des G-G-Allels im SNP rs737865 in Bezug auf den *n-Back-Test* und den CPT (Diaz-Asper et al. 2008).

Choudhry und Mitarbeiter untersuchten die exekutive Funktion von 445 Kindern mit ADHS mit dem WCST, dem *Tower of London Test* und dem *self-ordered pointing task* und setzten die Ergebnisse in Beziehung zu den SNPs rs6269, rs4633, rs4818 und rs4680. 86,9% der Kinder waren Kaukasier. Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen ADHS, den COMT-Allelen und der Leistung in den Tests (Choudhry et al. 2012).

1.6 Fragestellung

Das Konzept der Endophänotypen ist insbesondere im Zusammenhang mit neurobiologischen bzw. neurogenetischen Fragestellungen ein wertvoller Ansatz. Methodisch geht das Endophänotypenkonzept davon aus, dass eine jeweils weitaus geringere Anzahl an Genen einen umschriebenen Endophänotypen determiniert, während (im Sinne der multifaktoriellen Ätiopathogenese) eine Vielzahl von Genen die Erkrankung als klinisches Syndrom bzw. als Entität bestimmt. Beim Arbeitsgedächtnis handelt es sich um einen vergleichsweise robust mit der Schizophrenie vergesellschafteten Endophänotyp, wie eine Anzahl von klinischen Studien sowie eigene Befunde nahe legen. Einen ähnlich hohen Evidenzgrad weist die Assoziation der Schizophrenie mit genetischen Varianten des Dopamin metabolisierenden Enzyms Catechol-O-Methyltransferase (COMT) auf.

Vor diesem Hintergrund soll zunächst im Rahmen einer Fall-Kontroll-Studie an einer kaukasischen Stichprobe von 1120 Probanden, davon 509 schizophrenen Patienten und 611 gesunden Kontrollen, die Assoziation zwischen acht Polymorphismen (rs5746847, rs4633, rs2239393, rs4680, rs4646316, rs174696, rs9332377 und rs165599) im Catechol-O-Methyltransferase-Gen (COMT-Gen) mit dem Phänotyp Schizophrenie untersucht werden. Die Genotypisierung erfolgte mittels des iPLEX-Verfahrens und der *MassArray* MALDI-TOF Methode.

Im zweiten Teil der Arbeit sollen anhand der Leistungen im *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST) an einer Subgruppe von 542 freiwilligen Teilnehmern aus der Fall-Kontroll-Studie mögliche Zusammenhänge zwischen denselben acht Polymorphismen und dem Endophänotyp Arbeitsgedächtnis identifiziert werden.

2 Material und Methoden

2.1 Vorbedingungen der Studiendurchführung

Die Studie wurde mit Zustimmung der lokalen Ethikkommission durchgeführt. Alle Probanden wurden über die Zielsetzung der Studie sowie die anonymisierte Verwendung der erhobenen Daten und gewonnenen Blutproben aufgeklärt. Die Teilnahme an der Studie erfolgte freiwillig und nur bei Vorliegen einer unterschriebenen Einverständniserklärung.

2.2 Studienteilnehmer

Das Probandenkollektiv kaukasischer Abstammung setzte sich aus gesunden Kontrollpersonen sowie Patienten mit Schizophrenie mit einem Mindestalter von 18 Jahren zusammen.

2.2.1 Fall-Kontroll-Assoziationsstudie

In einer Fall-Kontroll-Assoziationsstudie wurde der Zusammenhang von acht verschiedenen SNPs des COMT-Gens mit der Schizophrenie untersucht. Die Probanden dieser Studie setzten sich aus 611 gesunden Kontrollen und 509 an Schizophrenie erkrankten Patienten zusammen.

2.2.1.1 Kontrollen

Die Kontrollgruppe bestand aus einer Stichprobe von 611 nicht verwandten, deutschstämmigen Probanden aus der allgemeinen Bevölkerung Münchens. Der Grad der Schulbildung wurde bei jedem Studienteilnehmer erfragt und in niedrig (Hauptschulabschluss), mittel (Realschulabschluss) und hoch (Abitur) eingeteilt.

Die gesunden Probanden wurden nach dem Zufallsprinzip aus der Allgemeinbevölkerung Münchens über das Kreisverwaltungsreferat München ausgewählt und

schriftlich kontaktiert. Um die genetische Heterogenität zu minimieren, wurden nur Personen deutscher Abstammung (Eltern und Großeltern sind Deutsche) in die Studie eingeschlossen. Zum Ausschluss von Personen, die an einer psychiatrischen oder hirnrnorganischen Erkrankung litten bzw. Verwandte ersten Grades hatten, die an einer solchen Erkrankung litten, wurden dem Einschluss in die Studie mehrere Untersuchungen vorgeschaltet. Zunächst erfolgte ein telefonisches Screening, um neuropsychiatrische Erkrankungen bei den kontaktierten Personen und ihren Erstgradangehörigen zu erfragen. Bestanden hierzu keine Hinweise, erfolgte im Anschluss eine eingehende, schriftliche somatische und psychiatrische Anamnese der Kontrollteilnehmer und ihrer biologischen Verwandten ersten bis dritten Grades. In diesem Zusammenhang wurde nach bisherigen Arztkontakten wegen neurologischer oder psychiatrischer Erkrankungen und nach entsprechenden Vorerkrankungen, insbesondere depressiven oder manischen Episoden gefragt, was bei Vorhandensein zum Studienausschluss führte. Weiterhin interessierten auch Phasen mit großer Angst, Essstörungen, Alkohol- oder Drogenkonsum, eigenes suizidales Verhalten oder Suizid bei Verwandten. Auch diese Eigenschaften führten bei Vorhandensein zum Ausschluss von der Studie, da sie das Untersuchungsergebnis beeinflussen können (Arranz et al. 1995, Beesdo und Wittchen 2006). Bei weiterhin bestehender Eignung wurden die potentiellen Kontrollprobanden zu einer umfassenden Befragung in die Klinik eingeladen. Diese beinhaltete neben dem Strukturierten Klinischen Interview (SKID I und II) das *Family History Assessment Module* (FHAM). Der Einschluss in die Studie erfolgte nur bei negativer psychiatrischer Familienanamnese sowie bei Abwesenheit somatischer Krankheiten oder von Störungen der Achse I/II (*lifetime*). Zudem wurden mit Hilfe des Leipziger Ereignis- und Belastungsinventar (LEBI) Informationen zur individuellen Belastungssituation bzw. zu kritischen Lebensereignissen gewonnen, um Personen mit auffälligen Persönlichkeitsstrukturen auszuschließen. Zur Einschätzung der allgemeinen kognitiven Leistungsfähigkeit wurden der Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene in revidierter Form (HAWIE-R) sowie bei allen Probanden über 60 Jahren der *Mini-Mental-State-Test* (MMST) eingesetzt. Probanden mit einem IQ-Gesamtwert unter 80 (HAWIE-R) und/oder einem MMST-Wert von unter 26 Punkten wurden ebenfalls von der Studie ausgeschlossen.

2.2.1.2 Patienten

Das Patientenkollektiv bestand aus 509 schizophrenen Patienten kaukasischer Abstammung. Der Grad der Schulbildung wurde bei jedem Patienten erfragt und in niedrig (Hauptschulabschluss), mittel (Realschulabschluss) und hoch (Abitur) eingeteilt. Die Patienten wurden aus einem Pool von an Schizophrenie erkrankten Personen rekrutiert, die bereits in verschiedenen psychiatrischen Kliniken Münchens stationär in Behandlung waren. Es wurden nur Patienten in die Studie eingeschlossen, die zum Zeitpunkt der Studiendurchführung nicht stationär behandelt wurden. Entsprechend den DSM-IV Kriterien hatten die Patienten eine Schizophrenie des undifferenzierten, desorganisierten oder paranoiden Typs.

Der Erstkontakt erfolgte entweder telefonisch oder persönlich. Dabei wurden Hintergrund, Zielsetzung und Ablauf der Studie erläutert und ein Interesse an der Studienteilnahme eruiert. Bei vorliegendem Interesse an einer Teilnahme wurden die Patienten zu einem persönlichen Gespräch in die Klinik eingeladen oder es wurden Hausbesuche durchgeführt. Im Gespräch wurde eine einheitliche umfassende somatische und psychiatrische Anamneseerhebung mittels standardisierter Anamnesebögen vorgenommen. Hierbei wurden Informationen über die Lebensgeschichte seit der Kindheit, Erkrankungen, Medikamenteneinnahme, Medikamentenabusus, Alkohol- und Drogenkonsum, ambulante nervenärztliche Konsultationen, stationäre psychiatrische Aufenthalte, schulischen und beruflichen Werdegang sowie die familiäre- und Wohnsituation eingeholt. Zudem wurde die Anamnese in Bezug auf depressive und manische Phasen, Angstprobleme, Essprobleme und Suizidversuche erfragt. Alkoholabhängigkeit oder andere Suchterkrankungen führten ebenso zum Ausschluss aus der Studie wie das Vorliegen einer relevanten somatischen oder neurologischen Erkrankung, die psychotische Symptome verursachen könnte. Zur Verifizierung der Diagnose sowie zur Einordnung in die Subtypen der Schizophrenie nach DSM-IV Kriterien diente das SKID I in der klinischen Version. Entsprechend der Symptomatik wurde hierbei nach paranoidem, desorganisiertem, katatonem, undifferenziertem und residualem Typus unterschieden. Da auch organische Erkrankungen Symptome der Schizophrenie hervorrufen können, musste sichergestellt sein, dass die Symptomatik keine Folge entzündlicher, endokriner und neoplastischer Erkrankungen oder Stoffwechselstörungen, die direkt oder indirekt das Gehirn betreffen können, darstellte. Zudem durfte die Symptomatik keine direkte Folge von Alkohol- oder Drogenmissbrauch sein. Patienten, bei denen eine aktive Hepatitis B oder C, eine HIV-Erkrankung oder

Hinweise auf intravenöse Heroinabhängigkeit vorlagen, wurden ebenfalls nicht in die Studie aufgenommen.

2.2.2 Endophänotypenstudie

Um weiterführende neuropsychologische Tests durchzuführen, wurde eine Subgruppe mit 542 freiwilligen Teilnehmern aus der Fall-Kontroll-Studie gebildet. Die Stichprobe bestand aus 366 gesunden Probanden und 176 schizophrenen Patienten.

Um in der Lage zu sein, die kognitiven Untersuchungen durchzuführen, sollten die Teilnehmer zusätzlich zu den beschriebenen Selektionskriterien der Fall-/Kontrollgruppe eine ausreichende Seh- und Hörfähigkeit sowie entsprechende Beweglichkeit der Arme und Finger besitzen. Die WCST-Testverfahren fanden im Rahmen einer zweiten Untersuchung statt, in der auch andere kognitive Tests durchgeführt wurden.

2.3 Instrumente zur Erfassung psychologischer und psychiatrischer Parameter

2.3.1 Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV (SKID I / SKID II)

Zur Diagnosestellung sowie zum Ausschluss psychiatrischer Diagnosen wurde ein strukturiertes klinisches Interview (SKID) nach DSM-IV (*Diagnostic and statistical Manual of Mental Disorders*, 4. Auflage) (Wittchen et al. 1997) durchgeführt. Mit Hilfe des SKID I können ausgewählte psychische Syndrome und Störungen, wie sie im DSM-IV auf Achse I definiert werden, erfasst und diagnostiziert werden. Zudem liefert das SKID I Kodierungsmöglichkeiten für Achse IV (psychosoziale Probleme) und Achse V (globale Beurteilung des Funktionsniveaus). Die Diagnoseerhebung erfolgt im Längs- und Querschnitt sowie mit Zusatzinformationen über Beginn und Verlauf. Im SKID I können folgende DSM-IV Diagnosen auf Achse I beurteilt werden: Affektive Störungen, psychotische Störungen, Störungen durch psychotrope Substanzen, Angststörungen, somatoforme Störungen, Essstörungen und Anpassungsstörungen. Das SKID II dient der Diagnostik von Persönlichkeitsstörungen. SKID I und SKID II dienen der schnellen und validen Diagnosestellung nach DSM-IV.

2.3.2 Family History Assessment Module (FHAM)

Das Auftreten und der Grad der familiären Belastung durch psychiatrische Erkrankungen kann mit dem von Rice entwickelten *Family History Assessment Module* standardisiert erhoben werden (Rice et al.1995). Mit diesem Fragebogen werden Blutsverwandtschaften bis in den dritten Grad erfasst, wobei berücksichtigt wird, ob die Verwandtschaft mütterlich oder väterlich ist.

2.3.3 Leipziger Ereignis- und Belastungsinventar (LEBI)

Das von Richter und Guthke entwickelte Leipziger Ereignis- und Belastungsinventar stellt ein strukturelles Interview zur Erfassung individueller Informationen über die jeweilige Belastung durch kritische Lebensereignisse dar (Richter und Guthke 1996). Hierbei werden belastende Ereignisse in den Bereichen allgemeine soziale Situation, berufliche Situation, Partnersituation, Familiensituation und traumatische Erlebnisse erfasst. Darüber hinaus kann der Zusammenhang zwischen dem Belastungsgrad kritischer Ereignisse und persönlich wichtigen Lebenszielen betrachtet werden.

2.3.4 Mini-Mental-State-Test (MMST)

Der *Mini-Mental-State-Test* (MMST) nach Folstein dient der Diagnose kognitiver Störungen bei älteren Personen (Folstein et al. 1975). Mit Hilfe des MMST kann das Vorliegen einer Demenz, Veränderungen im Verlauf der Erkrankung oder die Wirkung von Medikamenten nachgewiesen werden. Der Test besteht aus 30 Aufgaben, wobei jede richtige Antwort mit einem Punkt bewertet wird. Mit diesem Test werden die Bereiche Orientierung, Merkfähigkeit, Aufmerksamkeit und Rechenfähigkeit, Erinnerungsfähigkeit, Sprache und andere Funktionen (Lesen, Schreiben) erfasst (Stoppe 1997).

2.3.5 Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene in revidierter Form (HAWIE-R)

Zusätzlich zum klinischen Interview wurden alle gesunden Probanden sowie alle Patienten, die an der Endophänotypenstudie teilnahmen, einem Intelligenztest

unterzogen. Bei Intelligenztestverfahren handelt es sich um eine Reihe von standardisierten Fragen und Aufgaben, mit denen die kognitive Leistungsfähigkeit des Individuums gemessen wird. Vorgehensweise und Auswertung folgten dem Manual von Tewes 1994. Der Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991 (HAWIE-R) ist aus einem Verbalteil und einem Handlungsteil zusammengesetzt. Der Verbalteil besteht aus sechs Untertests und der Handlungsteil aus fünf Untertest. (seit 2006 WIE – Wechsler Intelligenztest für Erwachsene; seit 2012 WAIS IV – *Wechsler Adult Intelligence Scale – Revision IV*, Deutsche Adaption). Dabei werden neben der allgemeinen Begabung auch psychomotorische Geschwindigkeit, visuell motorische Koordination, Konzentrationsfähigkeit, Beobachtungsgenauigkeit und bildungsabhängige Einflüsse getestet.

2.3.6 Wisconsin Card Sorting Test (WCST)

Der *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST) wurde im Jahr 1948 von D. A. Grant und E. A. Berg als neuropsychologisches Testverfahren für abstraktes und flexibles Denken vorgestellt (Berg 1948, Grant und Berg 1948). Er dient der Messung von exekutiven Funktionen (Alvarez und Emory 2006). Dabei wird die kognitive Fähigkeit gemessen, Strategien als Reaktion auf wechselnde Herausforderungen zu entwickeln. Hierzu sind flexibel planendes Denken, die organisierte Verarbeitung von Fehlermeldungen, sowie die Fähigkeit zur Entwicklung von Strategien zur Lösung von Problemen erforderlich (Grewe et al. 2002, Wolf et al. 2002, Heaton et al. 2003b).

2.3.6.1 Testaufbau

Zur Durchführung kam die Computerversion 4 des WCST zur Anwendung (WCST CV:4). Der Test besteht aus vier Stimulus- bzw. Schlüsselkarten und 128 Grundkarten. Die vier verschiedenen Schlüsselkarten unterscheiden sich in den drei Kriterien Form, Farbe und Anzahl und sind während des gesamten Tests im oberen Teil des Bildschirms abgebildet. Sie zeigen ein rotes Dreieck, zwei grüne Sterne, drei gelbe Kreuze und vier blaue Punkte. Die Grundkarten erscheinen aufeinander folgend am unteren Bildschirmrand und zeigen Figuren, die in Form (Dreieck, Stern,

Kreuz oder Punkt), Farbe (rot, grün, gelb oder blau) und Anzahl (eins, zwei, drei oder vier) variieren. Das Monitorbild des WCST ist in Abbildung 2.1 dargestellt.

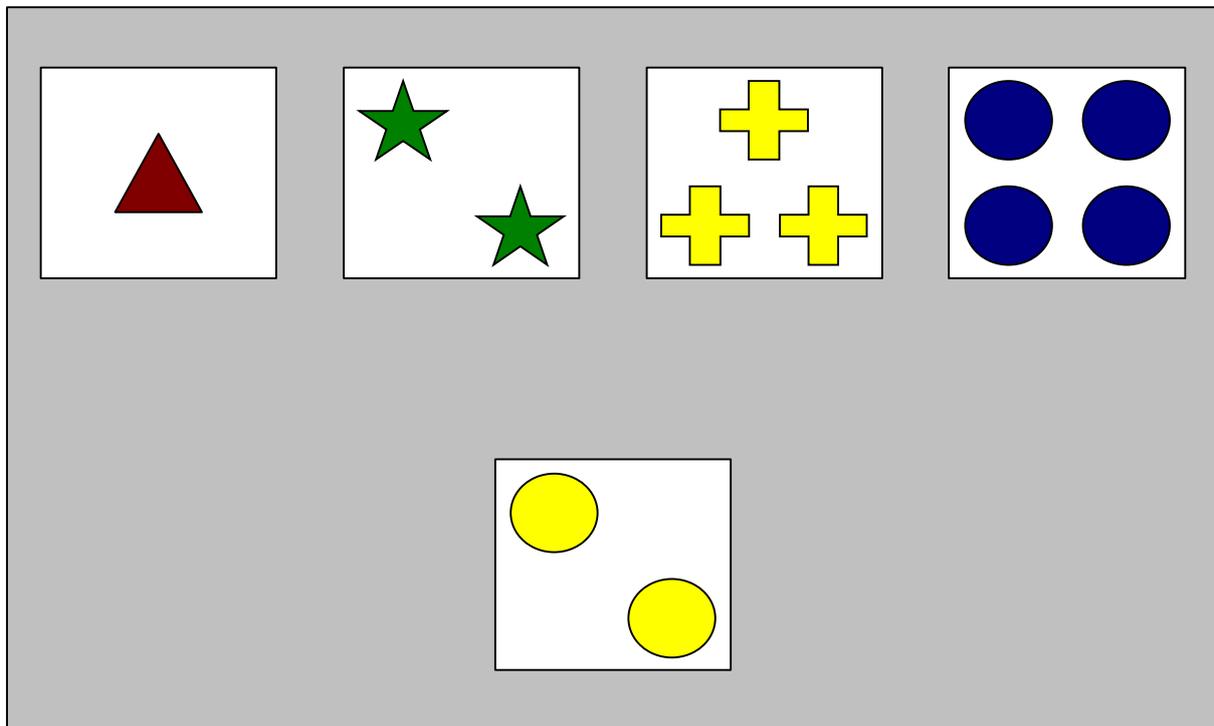


Abbildung 2.1: Bild des WCST auf dem Monitor mit der Anordnung der Schlüsselkarten und der Grundkarte. Die Schlüsselkarten sind im oberen Bildschirmdrittel nebeneinander angeordnet. Die Grundkarten erscheinen aufeinander folgend im unteren Teil des Bildschirms.

Als Aufgabenstellung muss jede Grundkarte mit Hilfe der Computermaus einer der vier Schlüsselkarten zugeordnet werden. Das Zuordnungsprinzip variiert im Verlauf des Tests und wird dem Probanden nicht bekannt gegeben. Er erhält jedoch nach jeder Zuordnung eine visuelle Fehlerrückmeldung. Nach zehn aufeinander folgenden richtigen Zuordnungen entsprechend des initialen Prinzips (z.B. Farbe), wechselt das Zuordnungsprinzip ohne diesbezügliche Information an den Probanden. Anhand der Fehlerrückmeldungen muss nun das neue Zuordnungsprinzip (z.B. Form) erkannt werden. Eine Zuordnungskategorie gilt nach zehn in Folge korrekt getätigten Zuordnungen als erfolgreich abgeschlossen und das Zuordnungsprinzip wechselt. Der Test ist nach erfolgreichem Abschluss aller sechs Zuordnungskategorien (2x Farbe, 2x Form, 2x Anzahl) oder nach Zuordnung der 128 zur Verfügung stehenden Grundkarten beendet. Eine zeitliche Begrenzung gibt es nicht (Heaton et al. 2003).

2.3.6.2 Testdurchführung

Der WCST wurde in standardisierter Form durchgeführt. Durch die Verwendung der Computerversion (WCST: CV4) ist die automatisierte Administration und Auswertung des Tests möglich. Für die Durchführung des Tests wurde ein Laptop mit einem 15-Zoll-Monitor benutzt. Für jeden Probanden wurde eine eigene Datei unter der anonymisierten Probandennummer angelegt, unter der demographische Informationen und die Testergebnisse gespeichert wurden. Als Vorbedingung des Tests wurden die Probanden auf ausreichendes Sehvermögen und die Fähigkeit, Farben zu unterscheiden, geprüft. Vor dem Test wurden in das Testprotokoll die demographischen Daten Geschlecht, Geburtsdatum sowie Dauer der Schul- und Berufsausbildung aufgenommen. Dann wurde der Bildschirm in Augenhöhe der Probanden platziert und unmittelbar vor Testbeginn die Aufgabenstellung erläutert.

2.3.6.3 Testauswertung

Die in der vorliegenden Arbeit verwendete Version 4 des WCST ermöglichte eine automatisierte Testauswertung nach dem Testmanual (Heaton et al. 1993). Jede einzelne Zuordnung der Grundkarten wird zunächst in drei voneinander unabhängigen Dimensionen beurteilt. In der ersten Dimension wird festgestellt, ob die Zuordnung dem richtigen Zuordnungsprinzip entspricht. In der zweiten Dimension wird unterschieden, ob es sich um eine eindeutige oder uneindeutige Zuordnung handelt. Wenn die Grundkarte mit der ihr zugeordneten Schlüsselkarte in nur einem Parameter (Farbe, Form oder Anzahl) übereinstimmt, ist die Zuordnung eindeutig. Die Grundkarte kann mit den Schlüsselkarten jedoch in mehr als einem Parameter übereinstimmen. Wenn der Schlüsselkarte mit zwei grünen Sternen eine Grundkarte mit drei grünen Sternen zugeordnet wird, ist die Zuordnung uneindeutig. Hier kann nicht entschieden werden, welchen Parametern die Zuordnung durch den Teilnehmer folgte, ob aufgrund der Farbe oder aufgrund der Figur. Dies ist für die dritte Auswertungsdimension von Bedeutung. In dieser wird beurteilt, ob die Zuordnung der Grundkarte durch den Teilnehmer nach einem perseverativen Prinzip oder nach einem nichtperseverativen Prinzip erfolgt war. Unter Perseveration wird das Verharren bzw. Haftenbleiben an Vorstellungen im Sinne eines beharrlichen Wiederholens verstanden. Bei der Auswertung des WCST wird somit eine Unterscheidung zwischen perseverativer und nichtperseverativer Zuordnung in Hinblick auf Farbe, Form und

Anzahl vorgenommen. Wenn sich ein perseveratives Prinzip etabliert, werden alle nachfolgenden Zuordnungen, die mit diesem Prinzip übereinstimmen, unabhängig davon, ob sie korrekt oder inkorrekt sind, als perseverativ gewertet. Zuordnungen, die diesem Prinzip nicht entsprechen, werden als nichtperseverativ gewertet. Wenn jede Zuordnung im Testablauf nach den drei Dimensionen richtig-falsch, eindeutig-uneindeutig und perseverativ-nichtperseverativ beurteilt wurde, erfolgt die Auswertung des WCST anhand unterschiedlicher Testvariablen, für die jeweils Rohwerte berechnet werden (Tabelle 2.1):

- Die Gesamtleistung im Test spiegelt *Total Number Correct* und *Total Number of Errors* wider. Das bedeutet, dass die Gesamtleistung im Test durch die Anzahl der richtigen Zuordnungen und die Anzahl der falschen Zuordnungen widergespiegelt wird.
- *Perseverative Responses* ist die Gesamtzahl perseverativer Antworten, unabhängig davon, ob diese richtig und falsch sind.
- *Perseverative Errors* ist die Gesamtzahl der perseverativen Fehler.
- *Nonperseverative Errors* ist die Anzahl der nichtperseverativen Fehler.
- Die *Variable Conceptual Level Responses* ist die Anzahl korrekter Zuordnungen, die in direkter Folge von mindestens drei Aufgaben erfolgt sind. Dazu wird ein ansatzweises Verständnis des Zuordnungsprinzips angenommen, da eine nur per Zufall richtige Abfolge in dieser Länge unwahrscheinlich ist.
- *Trials to Complete First Category* ist die Anzahl der Zuordnungen, die benötigt wird um die erste Kategorie erfolgreich abzuschließen. Sie entspricht der initialen Fähigkeit zur Konzepterstellung.
- Von *Failure to Maintain* spricht man, wenn nach mindestens fünf richtigen Zuordnungen in Folge vor Abschluss der Kategorie ein Fehler begangen wird. Hier ist der Teilnehmer nicht in der Lage, das als richtig erkannte Prinzip fortzusetzen, was als Hinweis auf kognitive Instabilität gewertet werden kann.
- *Learning to Learn* ist die Fähigkeit, von Erfahrungen, die im Test gemacht werden, im Sinne eines Lerneffekts zu profitieren. Voraussetzung für einen *Learning to Learn*-Wert ist, dass mindestens drei Kategorien abgeschlossen werden oder dass im Falle von zwei abgeschlossenen Kategorien in einer dritten mindestens zehn Zuordnungen erfolgt sind. Dabei wird in jeder abgeschlossenen Kategorie ein Fehlerprozentwert bestimmt und dieser vom Fehlerprozentwert der darauf folgenden Kategorie abgezogen. Der Mittelwert aus allen Fehler-

prozentdifferenzen entspricht dem Rohwert für *Learning to Learn*. Ein positiver Rohwert zeigt eine erhöhte Effizienz bei der Bearbeitung der folgenden Kategorien an.

Tabelle 2.1: WCST-Auswertung

Testvariable	Bedeutung
<i>Number of Trials Administered</i>	Gesamtzahl der Zuordnungen
<i>Total Number Correct</i>	Anzahl der richtigen Zuordnungen
<i>Total Number of Errors</i>	Anzahl der falschen Zuordnungen
<i>Percent Errors</i>	Prozentualer Anteil der falschen Zuordnungen an der Gesamtzahl der Zuordnungen
<i>Perseverative Responses</i>	Anzahl perseverativer Zuordnungen
<i>Percent Perseverative Responses</i>	Prozentualer Anteil der perseverativen Zuordnungen an der Gesamtzahl der Zuordnungen
<i>Perseverative Errors</i>	Anzahl der perseverativen Fehler
<i>Percent Perseverative Errors</i>	Prozentualer Anteil der perseverativen Fehler an der Gesamtzahl der Zuordnungen
<i>Nonperseverative Errors</i>	Anzahl der nichtperseverativen Fehler
<i>Percent Nonperseverative Errors</i>	Prozentualer Anteil der nichtperseverativen Fehler an der Gesamtzahl der Zuordnungen
<i>Conceptual Level Responses</i>	Anzahl der korrekten Zuordnungen in direkter Folge von mindestens drei Stück
<i>Percent Conceptual Level Responses</i>	Prozentualer Anteil der korrekten Zuordnungen in direkter Folge von mindestens drei Stück an der Gesamtzahl der Zuordnungen
<i>Number of Categories Completed</i>	Anzahl erfolgreich abgeschlossener Kategorien (0-6)
<i>Trials to Complete First Category</i>	Anzahl der Zuordnungen, die benötigt wurde, um die erste Kategorie abzuschliessen
<i>Failure to Maintain Set</i>	Häufigkeit der Situation, in der nach fünf konsekutiv korrekten Zuordnungen ein Fehler vor Abschluss der Kategorie begangen wird
<i>Learning to Learn</i>	Lerneffekt (Verbesserung zwischen aufeinanderfolgenden Kategorien)

2.3.6.4 Gütekriterien

Die standardisierte Auswertung der Testinstruktion erlaubt die Annahme der Durchführungsobjektivität. Die Auswertung des Tests erfolgte automatisiert durch die Software des Programms nach genauen Beurteilungskriterien, die dem Testmanual von Heaton (Heaton et al. 1993) entsprechen, so dass auch diese als objektiv angesehen werden konnte.

Ingram und Mitarbeiter (Ingram et al. 1999) geben die Retest-Reliabilität des WCST bei einer Stichprobe aus 29 unbehandelten Patienten mit Schlafapnoe-Syndrom mit einem Mittelwert von 0,64 an und die Variabilität der Reliabilitätskoeffizienten der einzelnen Variablen ("scores") mit 0,34 bis 0,83. Der WCST wurde sowohl in klinischen als auch in wissenschaftlichen Arbeiten breit als Messinstrument exekutiver Funktionen eingesetzt. Entsprechend liegt eine Vielzahl von Ergebnissen zu neurologischen (u.a. mit Multipler Sklerose, Morbus Parkinson und strukturellen Hirnläsionen) und psychiatrischen (u.a. mit Schizophrenie) Patienten vor. Der Vergleich der Testleistung dieser Patientengruppe mit gesunden Kontrollpersonen zeigt spezifische und signifikante Unterschiede auf und belegt die Validität des Tests (Heaton et al. 1993).

2.4 Genotypisierung

Bei allen Studienteilnehmern erfolgte eine Genotypisierung mittels eines Hochdurchsatzverfahrens. Dabei wurde besonderer Wert darauf gelegt, eine Methode zur DNA-Extraktion zu wählen, die keine MALDI-inkompatiblen Stoffe wie Dimethylsulfoxid oder Harnstoff enthielt, da diese später die Genotypisierung mit MALDI-TOF Massenspektrometrie gestört hätten (Jurinke et al. 2004).

2.4.1 Auswahl und Unabhängigkeit der untersuchten SNPs

Die in der vorliegenden Arbeit untersuchten Einzelnucleotidpolymorphismen wurden zusammen mit ca. 1000 weiteren SNPs im Zuge einer Fall-Kontroll-Studie genotypisiert. Dabei wurde auf die Unabhängigkeit der SNPs voneinander Wert gelegt. Hithilfe von *haplotype tag* SNPs (htSNPs) wurde hierzu versucht, eine möglichst vollständige Abdeckung des COMT-Gens zu erreichen. Wenn die Allele der htSNPs bekannt sind, ist ein Rückschluss auf die Allele aller Polymorphismen möglich, die mit diesen im Kopplungsungleichgewicht liegen (International HapMap Consortium 2005). Dies erlaubt den Erhalt maximaler Information durch die Genotypisierung einer minimalen Anzahl von SNPs.

Die Bestimmung der htSNPs erfolgte mittels der Tagger-Methode (De Bakker et al. 2005). Dafür wurde die entsprechende Genomregion ausgewählt und auf der Homepage des International HapMap Consortium die htSNPs für die CEU-Population

nach der *tagger pairwise* Methode, definiert durch einen R^2 -Grenzwert von 1,0 und eine minore Allelfrequenz (MAF) von 25% exportiert.

In der Datenbank PubMed wurde eine Recherche nach Publikationen zu bereits untersuchten SNPs durchgeführt. Weiter wurden (in absteigender Reihenfolge) folgende Prioritäten für die Auswahl der zu untersuchenden SNPs angelegt:

1. Exonische, kodierende SNPs, die einen Austausch von Aminosäuren in der Sequenz des Proteins zur Folge haben
2. Funktionelle SNPs in der Promotorregion des Gens
3. Exonische SNPs, die keinen Austausch von Aminosäuren im betreffenden Protein zur Folge haben („stille Mutationen“)

2.4.2 DNA-Extraktion

Von allen Probanden wurden ca. 7ml venöses Blut abgenommen und in Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA)-Monovetten (Sarstedt, Nürnberg) überführt. Diese enthielten EDTA, um die Blutgerinnung zu verhindern. Um Anonymität zu gewährleisten, wurden die Proben kodiert und anschließend bei -80°C gelagert. Aus etwa 7ml Blut erfolgte die Extraktion der genomischen DNA mit dem QiaAmp DNA Blood Maxi Kit (Firma Qiagen, Hilden) nach Anleitung des Herstellers.

Nach Auftauen des EDTA-Blutes bei Raumtemperatur wurden die Blutproben mit 500 μl Qiagen Protease (Firma Qiagen, Hilden) versetzt, um die Leukozyten zu lysieren und die Nucleinsäuren freizusetzen. Diese Qiagen Protease bewirkt eine Verdauung und Degradierung von Proteinen mit störendem Einfluss auf die später folgende Polymerasekettenreaktion (PCR). Es kommt zur Fragmentierung denaturierter Proteine, so dass diese einfacher von der DNA abgetrennt werden können. Durch Zugabe von 12ml Guanidin-HCl-haltigen AL-Puffer (Firma Qiagen, Hilden) wurden optimale Reaktionsbedingungen für das Enzym geschaffen. Der AL-Puffer enthält chaotrope Salze, die die Lyse begünstigen. Schließlich wurde die Lösung zwei Minuten auf dem Vortexer (Firma Scientific Industries, New York) durchmischt. Für eine maximale DNA-Ausbeute wurden anschließend die Proben 30 Minuten im Wasserbad bei 70°C unter gleichzeitigem Schütteln inkubiert.

Zum Entzug der Hydrathülle der DNA und um die Bindung an die Silikagel-Säule zu ermöglichen, wurde die Probe mit 10ml Ethanol (96-100%) (Firma Carl Roth, Karlsruhe) versetzt und zwei Minuten auf einem Vortexer gemischt. Nach Aufbringen der DNA-

Lösung auf das Säulenmaterial erfolgte eine dreiminütige Zentrifugation (Rotixa RP Standzentrifuge, Firma Hettich, Tuttlingen) bei 3000 Umdrehungen pro Minute (rpm). Durch entsprechende Salz- und pH-Wert-Bedingungen bleiben RNA und Proteine ungebunden. In einem folgenden Waschschrift wurden eventuelle RNA- und Protein-Verunreinigungen mit 5ml Guanidin-HCl haltigen Waschpuffer (AW1) (Firma Qiagen, Hilden) und zweiminütiger Zentrifugation bei 4000rpm und Raumtemperatur eliminiert. Im nächsten Schritt wurde mit 5ml ethanolhaltigem Waschpuffer (AW2) (Firma Qiagen, Hilden) und fünfzehnminütiger Zentrifugation bei 4000rpm und Raumtemperatur die Guanidin-HCl-Salze entfernt.

Unter Zugabe von 1,5ml AE-Puffer (Tris-Puffer, pH > 9,0) (Firma Qiagen, Hilden) erfolgte die Elution der DNA von der Membran. Dafür wurde die DNA-haltige Silikagelmembran für fünf Minuten bei Raumtemperatur inkubiert und für weitere 5 Minuten bei 5000rpm zentrifugiert. Die zuvor im sauren Milieu gebundene DNA wird durch Zugabe des basischen Tris-Puffers von der Silikagelmembran eluiert. Die daraus gewonnene DNA wurde bis zur Verwendung bei -80°C gelagert.

2.4.3 Bestimmung der DNA-Konzentration

Die DNA-Konzentration wurde mit der PicoGreen Methode bestimmt. Dabei handelt es sich um einen für doppelsträngige DNA ultraselktiven Farbstoff (Firma Invitrogen, Karlsruhe), der nur im DNA-gebundenen Zustand fluoresziert. Die Intensität der Fluoreszenz ist abhängig von der Menge der in der Probe enthaltenen DNA. Die DNA-Proben wurden im Verhältnis 1:50 mit PicoGreen Lösung (Firma Invitrogen, Karlsruhe) verdünnt, die Fluoreszenz gemessen und die Konzentration anhand einer Eichkurve aus genomischer DNA (Firma Clontech, Mountain View, USA) berechnet.

Die Konzentrationsbestimmungen wurden in schwarzen 96well Platten (Firma Greiner) mit flachem Boden durchgeführt.

Sobald die gefrorenen PicoGreen Reagenzien ca. 60 Minuten bei Raumtemperatur in einem lichtundurchlässigen Behälter aufgetaut waren, wurde unter Lichtschutz eine Verdünnung von PicoGreen mit Aqua bidest in einem Verhältnis von 1:156 hergestellt und mit Hilfe des Vortexers gründlich durchmischt.

Während der Auftauphase des PicoGreen-Reagenz erfolgte die Vorbereitung der Messplatte.

Hierzu wurden je 5µl der zu messenden DNA-Lösungen im Verhältnis 1:10 verdünnt (je Probe 5µl DNA Stammlösung und 45µl Aqua bidest).

Die Herstellung der Messplatte wurde mit Hilfe der Janus Automated Workstation durchgeführt.

Zunächst wurde auf eine schwarze 96well Platte 50µl Aqua bidest pro well in den Spalten 3 – 12 vorgelegt. In Spalte 1 und 2 wurde beginnend mit Reihe A (A1 und A2) Duplikate von 5µl der gDNA Standard Verdünnungsreihe (100ng/µl, 50ng/µl, 25ng/µl, 12,5ng/µl, 6,25ng/µl, 3,125ng/µl, 1,5262ng/µl, 0ng/µl) pipettiert und die restlichen Positionen mit Duplikaten der zu bestimmenden DNA-Proben (ebenfalls je 5µl) bestückt. Unmittelbar vor der Messung wurden 145µl PicoGreen-Aqua bidest-Gemisch in der Endverdünnung von 1:200 in jedes well zugegeben. Die befüllte Platte wurde durch einen Greifarm in das Fluoreszenzmessgerät überführt.

Vor der Durchführung der Messung wurde die 96well Platte im Messgerät 30 Sekunden in horizontaler Ebene in Doppellellipsen geschüttelt, um eine homogene Durchmischung der Lösung zu erreichen. Da es bereits nach kurzer Zeit zu einem deutlichen Abfall der Fluoreszenz kommt, wurde diese unmittelbar anschließend mittels Fluoreszenzreader (Wallac 1420 Workstation, Firma Perkin Elmer, Massachusetts, USA) gemessen. Für das PicoGreen wurde eine Anregungswellenlänge von 485nm verwendet und die Fluoreszenzemission bei 520nm gemessen, wobei die Messzeit pro well 0,1 Sekunde betrug. Die ermittelten Messwerte wurden an einen Computer (Optiplex GX620 Pentium 4 HAT, Dell) übermittelt, welcher aus den Doppelbestimmungen den Mittelwert berechnete. Dabei wurde auf der Basis der ermittelten Konzentrationswerte das Verhältnis von Aqua bidest zu DNA-Volumen der Ausgangslösung bestimmt, das nötig war, um eine Arbeitskonzentration von 50ng/µl zu erreichen. Die Konzentrationseinstellungen auf 500µl einer Arbeitslösung wurden vollautomatisch mit dem Janus Pipettierroboter durchgeführt.

2.4.4 iPLEX-Verfahren

Die Genotypisierung wurde mit Hilfe des iPLEX-Verfahrens durchgeführt. Das iPLEX-Verfahren besteht aus einer konventionellen Polymerase-Kettenreaktion (PCR), einer anschließenden modifizierten PCR, der so genannten iPLEX-Reaktion, sowie der abschließenden Massendetektion mit dem *MassArray* MALDI-TOF System (*MassArray Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time-Of-Flight Systems*). Dadurch wird eine

reproduzierbare und automatisierte Genotypisierung im Durchsatz hoher Probenmengen ermöglicht. Die Genotypisierung wurde an acht SNPs des COMT-Gens (rs5746847, rs4633, rs2239393, rs4680, rs4646316, rs174696, rs9332377, rs165599) vorgenommen (siehe Tabelle 2.2). Die Genotypen des jeweiligen untersuchten SNPs wurden durch Bestimmung der Massen der allelspezifischen Primerextensionsprodukte (siehe Tabelle 2.3) eindeutig identifiziert. Die benötigten Primer für die untersuchten SNPs wurden mit Hilfe der *Assay Design 3.0* Software (Firma Sequenom, San Diego) konzipiert.

Tabelle 2.2: Genotypisierte Polymorphismen des COM-Gens auf Chromosom 22q11.21

SNP	Chromosomale Position	Allele	Position im / zum Gen	Funktion
rs5746847	19921003	C/T	5'Region	potentielle Promotorfunktion
rs4633	19950235	C/T	Exon3	(kein Aminosäureaustausch)
rs2239393	19950428	A/G	Intron3	unbekannt
rs4680	19951271	A/G	Exon4	Aminosäureaustausch Val → Met
rs4646316	19952132	C/T	Intron5	unbekannt
rs174696	19953176	C/T	Intron5	unbekannt
rs9332377	19955692	C/T	Intron5	unbekannt
rs165599	19956781	A/G	3'UTR	(kein Aminosäureaustausch)

UTR = untranslated region; Allele alphabetisch angeordnet

Tabelle 2.3: Primersequenzen für die PCR

SNP	Primer 1	Primer 2	Fragmentlänge
rs5746847	ACGTTGGATGCCTTCTTG TTGCCATAGCAG	ACGTTGGATGATCCATAC AGACAGCTGCTC	128
rs4633	ACGTTGGATGTAGGTGTC AATGGCCTCCAG	ACGTTGGATGTCATGGGT GACACCAAGGAG	117
rs2239393	ACGTTGGATGCAGCCCTA TCTGGGCATATC	ACGTTGGATGAGGCATCA AAGCCCTTACAG	104
rs4680	ACGTTGGATGATCACCAT CGAGATCAACCC	ACGTTGGATGTTTTCCAG GTCTGACAACGG	130
rs4646316	ACGTTGGATGTGCAAAAT GGGTGGCAGAAG	ACGTTGGATGTTCCCCAC CCCATCTCCTTG	108
rs174696	ACGTTGGATGAAGGCTGA CAGGGATCTTTC	ACGTTGGATGAAAGTGCT GGGATTACAGGC	125
rs9332377	ACGTTGGATGTCAACACC CAGTGCCAGGAA	ACGTTGGATGCTGGTCAG GCCAATATTGTC	117
rs165599	ACGTTGGATGACAGTGGT GCAGAGGTCAG	ACGTTGGATGGGCTGACT CCTCTTCGTTTC	118

Im Rahmen der initialen PCR erfolgte die Amplifikation der genomischen Bereiche, welche die zu genotypisierenden SNPs enthielten. Dabei wurde zunächst mit einem Pipettierroboter (Microlab 4000, Firma Hamilton) auf vier 96well Platten (Firma ABgene, Hamburg) ein Mastermix erstellt. In jede Vertiefung wurden die Lösungen der verschiedenen DNAs pipettiert (Tabelle 2.4) und im Anschluss auf eine 384well Platte übertragen.

Tabelle 2.4: Reagenzien der initialen PCR

Reagenz	Volumen (µl)	Hersteller
Autoklaviertes H ₂ O	1.850	Purelab ultra, ELGA
PCR-Puffer mit MgCl ₂	0.625	Qiagen
MgCl ₂ (25mM)	0.325	Qiagen
dNTP Mix (25mM)	0,100	ABgene
Primer Mix (jeweils 500nM)	1,000	Qiagen
Genomische DNA (5-10ng/µl)	1,000	
Hotstar Taq (5U/µl)	0,100	Qiagen

Nach Zentrifugation der 384well Platte wurde die PCR in einem Thermocycler (GeneAmp, PCR System 9700, Applied Biosystems) durchgeführt. Zu Beginn erfolgte eine Erwärmung auf 95°C für 5 Minuten (initiale Denaturierung). Um die DNA zu denaturieren, wurden die Proben für 20 Sekunden auf 95°C gehalten. Im zweiten Schritt wurden die Proben für 30 Sekunden auf 56°C abgekühlt, so dass sich die *forward*- und *reverse-Primer* an die Einzelstränge der DNA anlagern konnten (*Annealing*). Im dritten Schritt wurde die Temperatur für eine Minute auf 72°C erhöht, so dass die Taq-Polymerase die Nucleotide an die Primer anfügen konnte (Elongation). Nach insgesamt 45 Zyklen und einer abschließenden dreiminütigen Extension bei 72°C stand ausreichend Material für das weitere Vorgehen zur Verfügung.

Damit die überschüssigen Desoxynucleotidtriphosphate (dNTPs) im nächsten Schritt die iPLEX Reaktion nicht stören, wurden sie durch Zugabe von *Shrimp Alkaline Phosphatase* (SAP; Firma Sequenom, San Diego) dephosphoryliert. Hierzu wurde ein SAP Mix aus 1,53µl Aqua bidest 0,17µl SAP Puffer (10x) und 0,3µl SAP Enzym in einer Konzentration von 1U/µl pro Reaktion hergestellt und zu den PCR-Produkten gegeben. Der Ansatz wurde für 30 Minuten bei 37°C in einem Thermocycler erwärmt. Zur anschließenden Inaktivierung der SAP Enzyme folgte eine zehnminütige Inkubation bei 85°C.

Die nun folgende iPLEX-Reaktion erzeugt für jedes Allel eines SNPs massenspezifische Primerextensionsprodukte.

Dazu wurden die Primer so entworfen, dass sie unmittelbar neben dem zu untersuchenden SNP an das PCR-Produkt binden (Tabelle 2.5). Durch den Einsatz von Didesoxynucleotidtriphosphaten wurde jeder Extensionsprimer um nur eine Base verlängert. Zur besseren Unterscheidbarkeit der Massen der angehängten Didesoxynucleotide wurden diesen spezielle funktionelle Gruppen angehängt.

Tabelle 2.5: Extend Primer-Sequenzen

ID / Accession No.	Extend Primer
rs5746847	tGCTGCAGGGCAGGATGACCTAAC
rs4633	GAGCAGCGCATCCTGAACCA
rs2239393	gGAAGCTGTTATCACCCC
rs4680	CACACCTTGTCTTCA
rs4646316	CTCCTTGGTCCTGTGCC
rs174696	cGCCGTATTCCAGCTTT
rs9332377	CTCTCCTTGGGTGCCTCTCC
rs165599	ttCTGACTCCTCTTCGTTTCCCAGGC

Zunächst wurde der iPLEX-Mix (Tabelle 2.6) zu den dephosphorylierten PCR Produkten gegeben (2µl) und anschließend die Reaktion im Thermocycler nach folgendem Schema prozessiert:

iPLEX-Programm:

1. 94°C für 30 s
 2. 94°C für 5 s
 3. 52°C für 5 s
 4. 80°C für 5 s
 5. 72°C für 3 min
 6. 4°C forever
- } 5 Zyklen
- } 40 Zyklen

Tabelle 2.6: Zusammensetzung des iPLEX-Mix

Reagent	Volumen (µl)	Hersteller
Autoklaviertes H ₂ O	0,755	Sequenom
iPLEX Puffer (10x)	0,200	Sequenom
iPLEX Abbruch-Mix	0,200	Sequenom
Primer Mix (7µM:14µM)	0,804	Sequenom
iPLEX Enzyme	0,041	Sequenom

Um die massenspektrometrische Analyse nicht durch Natrium – oder Kaliumionen zu beeinträchtigen, wurden die Proben anschließend mittels *Clean Resin* (Firma Sequenom, San Diego) unter Verwendung von *dimple plates* entsalzt.

Die massenspektrometrische Analyse wurde mit Hilfe des *MassArray* MALDI-TOF Systems (Firma Sequenom, San Diego) durchgeführt. Hierzu wurde das Analysegemisch zunächst mit dem *MassArray* Nanodispenser (Firma Sequenom, San Diego) auf einen 384-Format SpectroCHIP (Firma Sequenom, San Diego) aufgebracht. Die Matrix des Siliziumchips besteht aus 3-Hydroxypicolinsäure, wodurch ein Auskristallisieren der Proben-DNA verhindert wird. Zur Kalibrierung des Analysesystems wurde auf jeden Chip eine Mischung von Oligonucleotiden bekannter Masse aufgetragen. Die Chips wurden durch eine Vakuumschleuse in das Massenspektrometer eingeschleust und jeder Matrixpunkt im Hochvakuum (ca. 10^{-8} mbar bis 10^{-6} mbar) für einige Nanosekunden einem intensiven Laserpuls (N_2 -Laser: $\lambda = 337\text{nm}$) ausgesetzt. Hierdurch wurde das Probenmaterial verdampft und zugleich ionisiert. Die einfach geladenen Ionen wurden anschließend in einem elektrostatischen Feld beschleunigt. Durch die Messung der Flugdauer durch eine genau definierte, feldfreie Driftstrecke zwischen der Beschleunigungselektrode und dem Detektor, konnte auf die molekulare Masse der Ionen geschlossen werden. Mit Hilfe der TYPER Analyzer 3.3.0 Software (Firma Sequenom, San Diego) konnte so jedem in der Extensionsreaktion erzeugten DNA-Fragment ein spezifischer Genotyp zugeordnet werden.

2.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe von IBM SPSS Statistics 19 (*Statistical Package for Social Sciences*; SPSS 15.0; SPSS Inc., Chicago, USA), PLINK (PLINK v1.07, Purcell et al. 2007) und R v 2.13.0 (R Development Core Team 2011).

Für jeden SNP wurde die Einhaltung des Hardy-Weinberg-Gleichgewichts kontrolliert. Dazu wurden die Genotypen dem exakten Test nach Fisher unterzogen und als Grenzwert wurde ein p-Wert von 0,05 festgesetzt. Signifikante Abweichungen führten zum Ausschluss des SNPs aus weiteren Analysen, da hier ein Genotypisierungsfehler nicht auszuschließen ist.

Die Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollprobanden bezüglich der Häufigkeiten der Allele und Genotypen wurden ebenfalls mit dem exakten Test nach Fisher überprüft. Die p-Werte sind nicht für multiples Testen korrigiert, da Polymorphismen innerhalb eines Gens in der Regel nicht unabhängig voneinander sind und damit die Voraussetzung für beispielsweise die Bonferroni Korrektur nicht erfüllt ist.

Um den genetischen Einfluss auf den Endophänotyp Arbeitsgedächtnisleitung (ermittelt durch WCST) zu untersuchen, wurde eine multiple lineare Regression durchgeführt, wobei der entsprechende Genotyp, das Alter, das Geschlecht, der Gesundheitsstatus (Schizophrenie ja/nein) und der Bildungsgrad (gering, mittel, hoch) als Kovariablen miteinbezogen wurden. Für den Genotypeneffekt wurde ein additives Modell verwendet, in dem der Genotyp je nach Anzahl der Effekt-Allele mit 0, 1 und 2 kodiert wird.

Für alle Regressionskoeffizienten außer dem Genotyp wird der jeweilige Mittelwert in die Gleichung mit den geschätzten Koeffizienten eingesetzt und mit Hilfe der Gleichung der adjustierte Mittelwert (*adjusted mean*) für jeden Genotyp berechnet.

Der statistischen Analyse wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ zu Grunde gelegt. Als nichtsignifikanter Trend wurde $p < 0,10$ gewertet.

3 Ergebnisse

Die vorliegende Arbeit untersucht die Assoziation von acht polymorphen Varianten im COMT-Gen mit der Diagnose Schizophrenie einerseits und den Leistungen des Arbeitsgedächtnisses andererseits. Hierzu erfolgte bei allen Teilnehmern an der Studie die Genotypisierung der acht Polymorphismen rs5746847, rs4633, rs2239393, rs4680, rs4646316, rs174696, rs9332377 und rs165599 des COMT-Gens.

Die Assoziationsstudie in Bezug auf die Schizophrenie ist eine Fall-Kontroll-Studie, die das Patienten- und das Kontrollkollektiv auf Unterschiede in der Verteilung der Allele und Genotypen untersucht. Als Kovariablen wurden Geschlecht, Alter und Schulbildung in die Auswertung integriert.

Die Untersuchung des Einflusses von DNA-Varianten auf die Arbeitsgedächtnisleistung folgt dem Endophänotypenkonzept. Dabei wurde mit den Studienteilnehmern der *Wisconsin Card Sorting Test* als Methode zur Messung exekutiver Funktionen durchgeführt und in Relation zu den Allelen und Genotypen evaluiert. In die Auswertung der Endophänotypenstudie wurden der Gesundheitsstatus (gesund oder an Schizophrenie erkrankt), das Alter, das Geschlecht und die Schulbildung als Kovariablen integriert.

Sowohl in der Fall-Kontroll-Studie als auch in der Endophänotypenstudie wurden die Genotypen auch gruppiert betrachtet. Damit wurde untersucht, ob ein Allel in dominanter bzw. rezessiver Konstellation eine Assoziation mit der Erkrankung bzw. einen Effekt auf die abhängigen Testvariablen zeigt.

Die Allelverteilung (A1 vs A2) ist der Vergleich der Häufigkeit der Allele zwischen zwei Gruppen.

Die Genotypverteilung (A1A1 vs A1A2 vs A2A2) ist der Vergleich der Häufigkeit der Genotypen zwischen drei Gruppen.

Das dominante Modell (A1A1 + A1A2 vs A2A2) fasst die Genotypen, die das seltenere Allel (A1) enthalten in einer Gruppe zusammen und vergleicht sie mit den homozygoten Trägern des häufigeren (majoren) Allels.

Das rezessive Modell (A1A1 vs A1A2 + A2A2) fasst die Genotypen, die das häufigere Allel enthalten, in einer Gruppe zusammen und vergleicht sie mit den homozygoten Trägern des selteneren (minoren) Allels.

3.1 Stichprobenbeschreibung

3.1.1 Fall-Kontroll-Stichprobe

Für den Nachweis eines Zusammenhangs zwischen Variationen im COMT-Gen und dem Gesundheitsstatus wurde in vorliegender Studie für 611 Kontrollen und 509 schizophrene Patienten eine Genotypisierung durchgeführt.

Der Anteil männlicher Probanden zeigt sich mit 54,73% gegen 45,27% weiblichen Probanden leicht erhöht. Zum Zeitpunkt der Testleistung war der jüngste Teilnehmer 18 Jahre alt, der älteste 72 Jahre alt. Das Durchschnittsalter betrug 41,74 Jahre. 29,82% der Probanden hatten einen Hauptschulabschluss, 29,20% einen Realschulabschluss und 40,98% Abitur (Tabelle 3.1 und Tabelle 3.2).

Tabelle 3.1: Alters- und Geschlechtsverteilung der Kontroll- und Patientengruppe der Fall-Kontroll-Assoziationsstudie

Gruppe	Alter im Mittelwert (SD)	Geschlecht n (%)		Gesamt n (%)
		männlich	weiblich	
Kontrollen	45,09 (15,22)	282 (46,15)	329 (53,85)	611 (100)
Patienten	37,73 (11,34)	331 (65,03)	178 (34,97)	509 (100)
Gesamt	41,74 (14,08)	613 (54,73)	507 (45,27)	1120 (100)

SD = Standardabweichung, n = Anzahl

Tabelle 3.2: Verteilung des Bildungsgrades der Kontroll- und Patientengruppe der Fall-Kontroll-Assoziationsstudie

Gruppe	Bildungsgrad n (%)			Gesamt n (%)
	niedrig	mittel	hoch	
Kontrollen	115 (18,82)	195 (31,92)	301 (49,26)	611 (100)
Patienten	219 (43,03)	132 (25,93)	158 (31,04)	509 (100)
Gesamt	334 (29,82)	327 (29,20)	459 (40,98)	1120 (100)

niedrig = Hauptschulabschluss, mittel = Realschulabschluss, hoch = Abitur, n = Anzahl

3.1.2 Endophänotypenstichprobe

Um eine Assoziation zwischen den acht polymorphen Varianten im COMT-Gen und der Arbeitsgedächtnisleistung als Endophänotyp der Schizophrenie zu überprüfen, wurde an einer Subgruppe mit 542 freiwilligen Teilnehmern aus der Fall-Kontroll-Studie (366 Kontrollen und 176 schizophrenen Patienten) zusätzlich zur Genotypisierung der

Wisconsin Card Sorting Test (WCST), (*Revised and Expanded*; Heaton et al. 1993) durchgeführt. Der Anteil männlicher Probanden zeigt sich mit 53,32% gegen 46,68% weiblichen Probanden geringfügig erhöht. Zum Zeitpunkt der Testung war der jüngste Teilnehmer 19 Jahre alt, der älteste 72 Jahre alt. Das Durchschnittsalter betrug 45,41 Jahre. 25,09% der Probanden hatten einen Hauptschulabschluss, 33,21% einen Realschulabschluss und 41,70% Abitur (Tabelle 3.3 und Tabelle 3.4). Gesundheitsstatus (gesund oder an Schizophrenie erkrankt), Alter, Schulbildung und Geschlecht wurden als Kovariablen in die Berechnung integriert.

Tabelle 3.3: Alters- und Geschlechtsverteilung der Subgruppe der Endophänotypenstudie

Gruppe	Alter im Mittelwert (SD)	Geschlecht n (%)		Gesamt n
		männlich	weiblich	
Kontrollen	48,49 (14,80)	176 (48,09)	190 (51,91)	366
Patienten	39,01 (10,38)	113 (64,20)	63 (35,80)	176
Gesamt n (%)	45,41 (14,23)	289 (53,32)	253 (46,68)	542

SD = Standardabweichung, n = Anzahl

Tabelle 3.4: Verteilung des Bildungsgrades der Subgruppe der Endophänotypenstudie

Gruppe	Bildungsgrad n (%)			Gesamt n (%)
	niedrig	mittel	hoch	
Kontrollen	71 (19,40)	134 (36,61)	161 (43,99)	366 (100)
Patienten	65 (36,93)	46 (26,14)	65 (36,93)	176 (100)
Gesamt n (%)	136 (25,09)	180 (33,21)	226 (41,70)	542 (100)

niedrig = Hauptschulabschluss, mittel = Realschulabschluss, hoch = Abitur, n = Anzahl

3.2 Beschreibung der Polymorphismen

Von den acht untersuchten Polymorphismen des COMT-Gens auf Chromosom 22q11.21, war ein SNP in der 5'-Genregion, ein SNP im 3'-Bereich, vier SNPs in Introns und 2 SNPs in Exons lokalisiert. Ein SNP liegt in der *3'-untranslated region* (3'-UTR) (Abbildung 3.1).

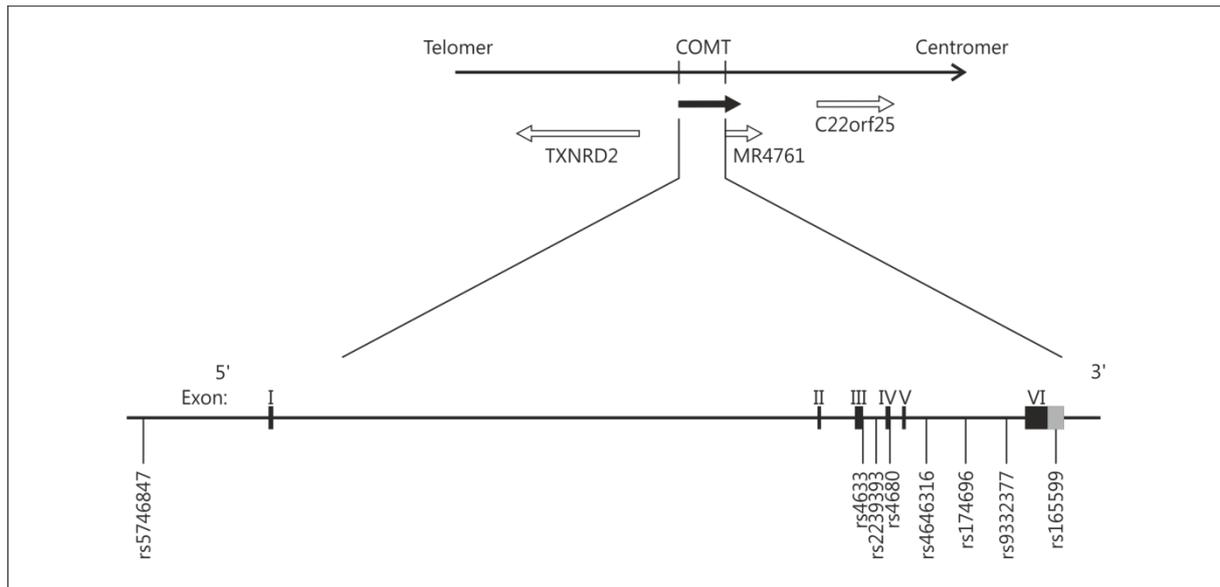


Abbildung 3.1: Lage der acht untersuchten SNPs im COMT-Gen (National Center for Biotechnology Information (NCBI), Database of Single Nucleotide Polymorphisms (dbSNP)). Das COMT-Gen ist auf Chromosom 22q11.21 lokalisiert und weist eine Länge von 28,235Kb auf. Es enthält 6 Exons und 5 Introns.

Das Hardy-Weinberg-Gleichgewicht (HWG) sagt aus, dass die prozentuale Verteilung der Genotypen in Abhängigkeit von der jeweiligen Allelhäufigkeit in einer idealen Population über mehrere Generationen hinweg konstant bleibt. Dabei sind in einer modellhaften idealen Population, in der Panmixie besteht und Phänomene wie Migration, Selektion oder Mutation nicht vorkommen, die einzelnen Genotypen immer innerhalb des HWG verteilt. Diese Annahme trifft in einem realen Kollektiv an Probanden allerdings nur sehr bedingt zu, da hier weder Panmixie anzunehmen ist, noch Migration, Selektion und Mutation ausgeschlossen werden können. Trotzdem lässt sich das Hardy-Weinberg-Gleichgewicht insbesondere bei größeren Stichproben als Grundlage für populationsgenetische Berechnungen anwenden.

Alle in der vorliegenden Arbeit ermittelten Genotypverteilungen wurden auf das HWG geprüft. Dabei zeigen sich keine signifikanten Abweichungen der beobachteten von der erwarteten Verteilung. Alle SNPs der Fall-Kontroll-Studie und der Endophänotypenstudie erfüllen in der Gesamtstichprobe das Hardy-Weinberg-Gleichgewicht (Tabelle 3.5 und Tabelle 3.6).

Tabelle 3.5: Prüfung der Genotypverteilung auf das Hardy-Weinberg-Gleichgewicht der Kontroll- und Patientengruppe der Fall-Kontroll-Studie.

SNP	Chrom. Position	Allele		Genotypanzahl n			HWG	
		1	2	A1A1	A1A2	A2A2	F	p-Wert
rs5746847	19921003	T	C	232	530	347	0,034	0,274
rs4633	19950235	C	T	239	566	304	-0,024	0,434
rs2239393	19950428	G	A	166	521	416	0,004	0,899
rs4680	19951271	G	A	244	570	305	-0,022	0,509
rs4646316	19952132	T	C	55	394	667	-0,010	0,798
rs174696	19953176	C	T	54	354	664	0,023	0,470
rs9332377	19955692	T	C	33	295	781	0,024	0,440
rs165599	19956781	G	A	110	465	530	0,016	0,574

HWG = Hardy-Weinberg-Gleichgewicht, F = Inzuchtkoeffizient. Die p-Werte wurden mit dem exakten Test nach Fisher ermittelt.

Tabelle 3.6: Prüfung der Genotypverteilung auf das Hardy-Weinberg-Gleichgewicht der Kontroll- und Patientengruppe der Endophänotypenstudie.

SNP	Chrom. Position	Allele		Genotypanzahl n			HWG	
		1	2	A1A1	A1A2	A2A2	F	p-Wert
rs5746847	19921003	T	C	114	256	168	0,039	0,384
rs4633	19950235	C	T	125	262	151	0,024	0,604
rs2239393	19950428	G	A	80	242	198	0,019	0,711
rs4680	19951271	G	A	127	264	150	0,022	0,606
rs4646316	19952132	T	C	28	188	315	0,000	1,000
rs174696	19953176	C	T	27	159	325	0,057	0,226
rs9332377	19955692	T	C	18	137	382	0,056	0,201
rs165599	19956781	G	A	52	227	257	0,008	0,840

HWG = Hardy-Weinberg-Gleichgewicht, F = Inzuchtkoeffizient. Die p-Werte wurden mit dem exakten Test nach Fisher ermittelt.

3.3 Fall-Kontroll-Assoziationsstudie

Im Rahmen der Fall-Kontroll-Assoziationsstudie wurde untersucht, ob eine Assoziation zwischen den acht Polymorphismen im COMT-Gen und der Krankheitsentität Schizophrenie besteht. Im Folgenden werden die Allel- und Genotypverteilungen der Kontroll- und Patientengruppe dargestellt (Tabelle 3.7).

Die absolute Verteilung der Allele (Allel A1 vs A2) wurde sowohl innerhalb der Kontrollgruppe als auch innerhalb der Patientengruppe betrachtet. Es wurde die Anzahl der Allele in Bezug auf ihr diploides Vorkommen untersucht. Dabei konnte keine

signifikante Assoziation der acht untersuchten Polymorphismen mit dem Phänotyp Schizophrenie nachgewiesen werden.

Ebenso wurde hinsichtlich der Genotypfrequenzen (Genotyp A1A1 vs A1A2 vs A2A2) zwischen der Kontroll- und Patientengruppe verglichen, ob einer der individuellen Genotypen der acht SNPs überzufällig häufig oder seltener im Patientenkollektiv vorkommt und so eine Assoziation mit der Schizophrenie zeigt. Aus der Tabelle 3.7 geht hervor, dass einer der individuellen Genotypen, nämlich rs174696 A2A2, in der vorliegenden Stichprobe seltener im Patientenkollektiv vorkommt und damit eine signifikante Assoziation mit Schizophrenie zeigt ($p = 0,037$) (Abbildung 3.2).

Tabelle 3.7: Allel- und Genotypverteilung in den verwendeten Rechenmodellen

SNP	A1	A2	Allel (A1 vs A2)			Genotyp (A1A1 vs A1A2 vs A2A2)		
			Kon (n)	Pat (n)	p-Wert	Kon (n)	Pat (n)	p-Wert
rs5746847	T	C	555/655	439/569	0,284	135/285/185	97/245/162	0,458
rs4633	C	T	554/652	490/522	0,249	121/312/170	118/254/134	0,412
rs2239393	G	A	452/742	401/611	0,405	85/282/230	81/239/186	0,670
rs4680	G	A	566/654	492/526	0,372	125/316/169	119/254/136	0,513
rs4646316	T	C	268/950	236/778	0,477	33/202/374	22/192/293	0,229
rs174696	C	T	240/930	222/752	0,206	33/174/378	21/180/286	0,037
rs9332377	T	C	193/1019	168/838	0,644	16/161/429	17/134/352	0,765
rs165599	G	A	367/837	318/688	0,580	53/261/288	57/204/242	0,321
SNP	A1	A2	dominant (A1A1+A1A2 vs A2A2)			rezessiv (A1A1 vs A1A2+A2A2)		
			Kon (n)	Pat (n)	p-Wert	Kon (n)	Pat (n)	p-Wert
rs5746847	T	C	420/185	342/162	0,603	135/470	97/407	0,236
rs4633	C	T	433/170	372/134	0,544	121/482	118/388	0,213
rs2239393	G	A	367/230	320/186	0,575	85/512	81/425	0,447
rs4680	G	A	441/169	373/136	0,736	125/485	119/390	0,246
rs4646316	T	C	235/374	214/293	0,221	33/576	22/485	0,488
rs174696	C	T	207/378	201/286	0,050	33/552	21/466	0,331
rs9332377	T	C	177/429	151/352	0,792	16/590	17/486	0,483
rs165599	G	A	314/288	261/242	0,952	53/549	57/446	0,190

A1 = Allel 1, A2 = Allel 2, Kon = Kontrollen, Pat = schizophrene Patienten, n = Anzahl

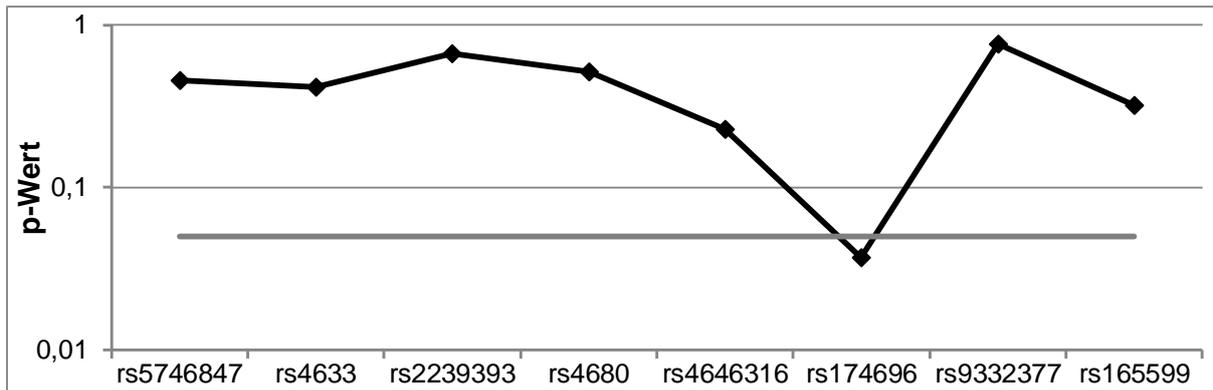


Abbildung 3.2: Assoziation der Allel- und Genotypverteilung (Genotyp A1A1 vs A1A2 vs A2A2) mit dem Phänotyp Schizophrenie. Die p-Werte sind logarithmisch (y-Achse) für die einzelnen SNPs (rs-Nummern) aufgetragen. Die SNPs auf der x-Achse sind nach ihrem Auftreten auf dem Gen von 5' nach 3' angeordnet. Das Signifikanzniveau von $p < 0,05$ ist mit einer grauen Linie gekennzeichnet. rs174696 zeigt eine signifikante Assoziation.

Weiterhin wurde untersucht, ob eines der beiden Allele eines SNPs im Vergleich zum anderen Allel überzufällig häufig oder seltener im Patientenkollektiv vorkommt und so eine Assoziation mit der Schizophrenie zeigt. Dabei wurden die Träger des Allels 1 (A1A1 und A1A2) den Individuen ohne Allel 1 (A2A2) gegenübergestellt (dominantes Modell). Es konnte keine signifikante Assoziation nachgewiesen werden. Lediglich der SNP rs174696 zeigte mit einem p-Wert von 0,050 einen deutlichen Trend zu einer Assoziation (Abbildung 3.3).

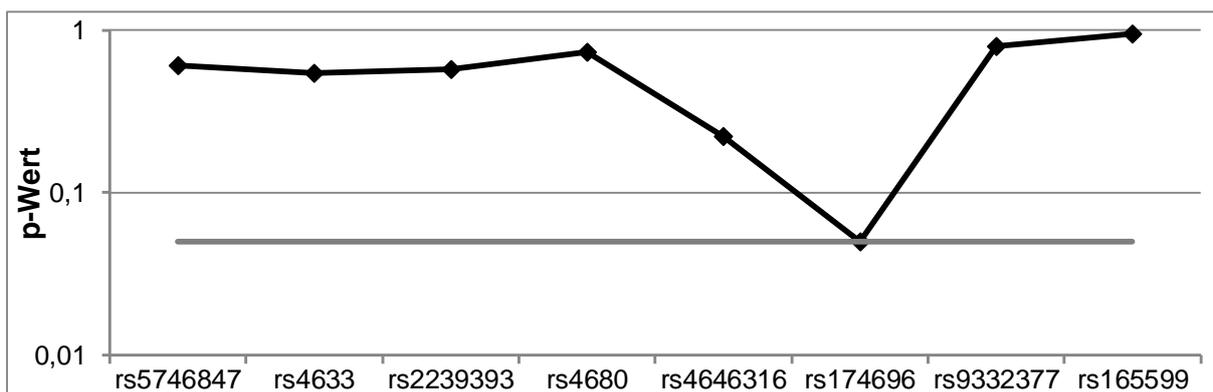


Abbildung 3.3: Assoziation der Allel- und Genotypverteilung (dominant A1A1+A1A2 vs A2A2) mit dem Phänotyp Schizophrenie. Die p-Werte sind logarithmisch (y-Achse) für die einzelnen SNPs (rs-Nummern) aufgetragen. Die SNPs auf der x-Achse sind nach ihrem Auftreten auf dem Gen von 5' nach 3' angeordnet. Das Signifikanzniveau von $p < 0,05$ ist mit einer grauen Linie gekennzeichnet. rs174696 zeigt einen deutlichen Trend zu einer Assoziation.

Ebenso wurden die Träger des Allels 2 (A1A2 und A2A2) den Individuen ohne Allel 2 (A1A1) gegenübergestellt (rezessives Modell). Bei dieser Gegenüberstellung zeigte sich keine Assoziation mit der Schizophrenie (Tabelle 3.7).

3.4 Endophänotypenstudie

Im Rahmen der zweiten Assoziationsuntersuchung, basierend auf dem Konzept der Endophänotypen, wurde mittels multipler linearer Regression bestimmt, ob in der vorliegenden Stichprobe Zusammenhänge zwischen den acht Polymorphismen im COMT-Gen und den Leistungen im WCST bestehen. Dabei wurde untersucht, ob die Leistungen im Test in Abhängigkeit von Genotypen oder Allelen differieren.

Die Genotypvarianten in den Einzelnucleotidpolymorphismen wurden auf Assoziation zu den Testvariablen *“Percent Perseverative Errors”* (PPE), dem prozentualen Anteil der perseverativen Fehler an der Gesamtzahl der Zuordnungen, *“Percent Nonperseverative Errors”* (PNE), dem prozentualen Anteil der nichtperseverativen Fehler an der Gesamtzahl der Zuordnungen und *“Number of Categories Completed”* (NCC), der Anzahl der erfolgreich abgeschlossenen Kategorien untersucht.

Für die untersuchten acht Polymorphismen konnten keine Assoziationen der Genotypverteilungen zur Testleistung des WCST in der Kategorie des prozentualen Anteils der perseverativen Fehler an der Gesamtzahl der Zuordnungen (PPE) identifiziert werden (Tabelle 3.8 und Tabelle 3.9).

Tabelle 3.8: Assoziation der acht Polymorphismen des COMT-Gens mit der Testleistung in der Kategorie des prozentualen Anteils der perseverativen Fehler an der Gesamtzahl der Zuordnungen (PPE)

SNP	Effektallel	Anzahl Probanden	Regressionskoeffizient	p-Wert	Standardfehler
rs5746847	T	538	-0,605	0,249	0,525
rs4633	C	538	0,329	0,535	0,529
rs2239393	G	520	0,815	0,146	0,560
rs4680	G	541	0,300	0,570	0,527
rs4646316	T	531	0,394	0,541	0,643
rs174696	C	511	-0,658	0,322	0,663
rs9332377	T	537	0,125	0,860	0,704
rs165599	G	536	0,094	0,871	0,578

Tabelle 3.9: Adjustierte Mittelwerte der Testleistung in der Kategorie des prozentualen Anteils der perseverativen Fehler an der Gesamtzahl der Zuordnungen (PPE) für die acht Polymorphismen des COMT-Gens

SNP		Genotyp 1	Genotyp 2	Genotyp 3
rs5746847	Genotyp	CC	CT	TT
	MW (+/- SD)	15,04 (0,60)	14,43 (0,38)	13,82 (0,69)
rs4633	Genotyp	TT	CT	CC
	MW (+/- SD)	14,07 (0,63)	14,46 (0,38)	14,85 (0,67)
rs2239393	Genotyp	AA	AG	GG
	MW (+/- SD)	13,89 (0,58)	14,77 (0,41)	15,65 (0,79)
rs4680	Genotyp	AA	AG	GG
	MW (+/- SD)	14,13 (0,63)	14,49 (0,38)	14,85 (0,67)
rs4646316	Genotyp	CC	CT	TT
	MW (+/- SD)	14,32 (0,48)	14,76 (0,52)	15,19 (1,06)
rs174696	Genotyp	TT	CT	CC
	MW (+/- SD)	14,77 (0,48)	14,15 (0,55)	13,53 (1,12)
rs9332377	Genotyp	CC	CT	TT
	MW (+/- SD)	14,36 (0,44)	14,53 (0,61)	14,70 (1,24)
rs165599	Genotyp	AA	AG	GG
	MW (+/- SD)	14,39 (0,52)	14,53 (0,44)	14,68 (0,88)

MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung

In der Kategorie des prozentualen Anteils der nichtperseverativen Fehler an der Gesamtzahl der Zuordnungen (PNE) konnten keine signifikanten Assoziationen zwischen den einzelnen Genotypen und dieser Testleistung des WCST beobachtet werden. Für drei der untersuchten acht Polymorphismen, rs4633, rs4680 und rs4646316, konnten schwache, nicht signifikante Trends identifiziert werden (Tabelle 3.10 und Abbildung 3.4). Dabei erzielten bei rs4633 die homozygoten Träger des T-Allels tendenziell ($p = 0,096$) mit einer höheren Fehlerquote (MW = 14,93) im Mittel schlechtere Resultate als die heterozygoten Träger des T-Allels (MW = 14,18) und die Nicht-Träger des T-Allels (MW = 13,43). Bei rs4680 erzielten die homozygoten Träger des A-Allels tendenziell ($p = 0,092$) mit einer höheren Fehlerquote (MW = 14,97) im Mittel schlechtere Resultate als die heterozygoten Träger des A-Allels (MW = 14,21) und die Nicht-Träger des A-Allels (MW = 13,45). Bei rs4646316 erzielten die homozygoten Träger des C-Allels tendenziell ($p = 0,097$) mit einer höheren Fehlerquote (MW = 14,68) im Mittel schlechtere Resultate als die heterozygoten Träger des C-Allels (MW = 13,73) und die Nicht-Träger des C-Allels (MW = 12,77) (Tabelle 3.11).

Tabelle 3.10: Assoziation der acht Polymorphismen des COMT-Gens mit der Testleistung in der Kategorie des prozentualen Anteils der nichtperseverativen Fehler an der Gesamtzahl der Zuordnungen (PNE)

SNP	Effektallel	Anzahl Probanden	Regressionskoeffizient	p-Wert	Standardfehler
rs5746847	T	538	0,402	0,418	0,495
rs4633	C	538	-0,834	0,096	0,500
rs2239393	G	520	-0,478	0,365	0,528
rs4680	G	541	-0,843	0,092	0,499
rs4646316	T	531	-1,003	0,097	0,604
rs174696	C	511	-0,426	0,492	0,620
rs9332377	T	537	0,934	0,164	0,670
rs165599	G	536	0,744	0,174	0,547

Tabelle 3.11: Adjustierte Mittelwerte der Testleistung für die acht Polymorphismen des COMT-Gens in der Kategorie des prozentualen Anteils der nichtperseverativen Fehler an der Gesamtzahl der Zuordnungen (PNE)

SNP		Genotyp 1	Genotyp 2	Genotyp 3
rs5746847	Genotyp	CC	CT	TT
	MW (+/- SD)	13,88 (0,57)	14,28 (0,36)	14,68 (0,65)
rs4633	Genotyp	TT	CT	CC
	MW (+/- SD)	14,93 (0,60)	14,18 (0,36)	13,43 (0,63)
rs2239393	Genotyp	AA	AG	GG
	MW (+/- SD)	14,58 (0,55)	14,15 (0,38)	13,72 (0,74)
rs4680	Genotyp	AA	AG	GG
	MW (+/- SD)	14,97 (0,60)	14,21 (0,36)	13,45 (0,63)
rs4646316	Genotyp	CC	CT	TT
	MW (+/- SD)	14,68 (0,45)	13,73 (0,48)	12,77 (0,99)
rs174696	Genotyp	TT	CT	CC
	MW (+/- SD)	14,32 (0,45)	13,95 (0,51)	13,58 (1,04)
rs9332377	Genotyp	CC	CT	TT
	MW (+/- SD)	13,89 (0,42)	14,90 (0,58)	15,92 (1,18)
rs165599	Genotyp	AA	AG	GG
	MW (+/- SD)	13,71 (0,49)	14,54 (0,41)	15,37 (0,83)

MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung

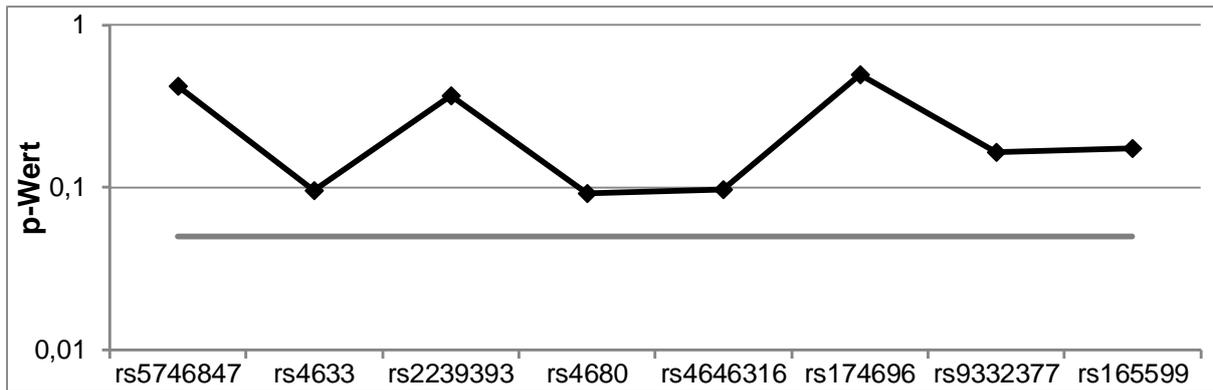


Abbildung 3.4: Assoziation der Allel- und Genotypverteilung mit der Testleistung in der Kategorie des prozentualen Anteils der nichtperseverativen Fehler an der Gesamtzahl der Zuordnungen (PNE). Die p-Werte sind logarithmisch (y-Achse) für die einzelnen SNPs (rs-Nummern) aufgetragen. Die SNPs auf der x-Achse sind nach ihrem Auftreten auf dem Gen von 5' nach 3' angeordnet. Das Signifikanzniveau von $p < 0,05$ ist mit einer grauen Linie gekennzeichnet. rs4633, rs4680 und rs4646316 zeigen leichte, nicht signifikante Trends.

In der Testvariablen der Anzahl der erfolgreich abgeschlossenen Kategorien konnte ebenfalls keine signifikante Assoziation zwischen den einzelnen Genotypen der acht SNPs und dieser Testleistung des WCST beobachtet werden. Lediglich bei rs165599 zeigte sich ein nicht signifikanter Trend (Tabelle 3.12 und Abbildung 3.5). Hier erzielten die homozygoten Träger des A-Allels mit einer im Mittel höheren Anzahl erfolgreich abgeschlossener Kategorien tendenziell ($p = 0,070$) eine bessere Leistung (MW = 4,96) als die heterozygoten Träger des A-Allels (MW = 4,74) und die homozygoten Nicht-Träger des A-Allels (MW = 4,53) (Tabelle 3.13).

Tabelle 3.12: Assoziation der acht Polymorphismen des COMT-Gens mit der Testleistung bei der Anzahl der erfolgreich abgeschlossenen Kategorien (NCC)

SNP	Effektallel	Anzahl Probanden	Regressionskoeffizient	p-Wert	Standardfehler
rs5746847	T	538	0,068	0,511	0,103
rs4633	C	538	0,034	0,745	0,104
rs2239393	G	520	-0,021	0,851	0,110
rs4680	G	541	0,037	0,722	0,104
rs4646316	T	531	0,078	0,535	0,126
rs174696	C	511	0,089	0,485	0,128
rs9332377	T	537	-0,193	0,166	0,139
rs165599	G	536	-0,205	0,070	0,113

Tabelle 3.13: Adjustierte Mittelwerte der Testleistung bei der Anzahl der erfolgreich abgeschlossenen Kategorien (NCC) für die acht Polymorphismen des COMT-Gens

SNP		Genotyp 1	Genotyp 2	Genotyp 3
rs5746847	Genotyp	CC	CT	TT
	MW (+/- SD)	4,76 (0,12)	4,83 (0,07)	4,89 (0,14)
rs4633	Genotyp	TT	CT	CC
	MW (+/- SD)	4,80 (0,12)	4,83 (0,07)	4,85 (0,13)
rs2239393	Genotyp	AA	AG	GG
	MW (+/- SD)	4,82 (0,11)	4,78 (0,08)	4,75 (0,15)
rs4680	Genotyp	AA	AG	GG
	MW (+/- SD)	4,79 (0,12)	4,82 (0,07)	4,85 (0,13)
rs4646316	Genotyp	CC	CT	TT
	MW (+/- SD)	4,78 (0,09)	4,86 (0,10)	4,93 (0,21)
rs174696	Genotyp	TT	CT	CC
	MW (+/- SD)	4,78 (0,09)	4,87 (0,11)	4,95 (0,22)
rs9332377	Genotyp	CC	CT	TT
	MW (+/- SD)	4,89 (0,09)	4,69 (0,12)	4,49 (0,24)
rs165599	Genotyp	AA	AG	GG
	MW (+/- SD)	4,96 (0,10)	4,74 (0,09)	4,53 (0,17)

MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung

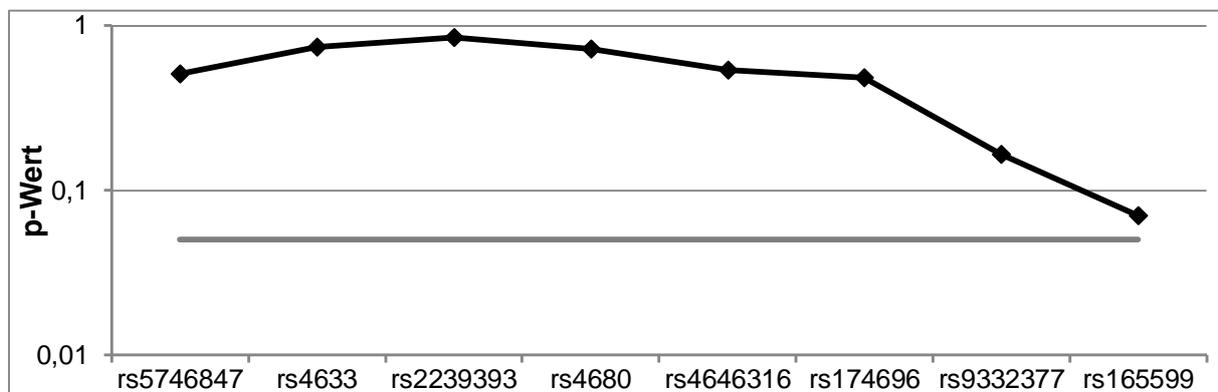


Abbildung 3.5: Assoziation der Allel- und Genotypverteilung mit der Testleistung bei der Anzahl der erfolgreich abgeschlossenen Kategorien (NCC). Die p-Werte sind logarithmisch (y-Achse) für die einzelnen SNPs (rs-Nummern) aufgetragen. Die SNPs auf der x-Achse sind nach ihrem Auftreten auf dem Gen von 5' nach 3' angeordnet. Das Signifikanzniveau von $p < 0,05$ ist mit einer grauen Linie gekennzeichnet. rs165599 zeigt einen nicht signifikanten Trend.

4 Diskussion

Bei einer Heritabilität, die auf bis zu 85% geschätzt wird, gibt es an den genetischen Einflüssen auf die Schizophrenie heute keinen Zweifel mehr (Cardno und Gottesman 2000). Ebenso unbestritten ist die Rolle des Dopamins in der Erkrankung (Tunbridge et al. 2006), aus der sich das Gen für die Catechol-O-Methyltransferase (COMT), eines der Schlüsselenzyme für den Dopaminstoffwechsel im Hirn, als eines der wichtigsten Kandidatengene für die Schizophrenie ableitet (Williams et al. 2007).

Die vorliegende Arbeit, die sich mit der Rolle von Genvarianten im COMT-Gen bei der Schizophrenie beschäftigt, gliedert sich in zwei Teile.

Im ersten Teil wurde in einer Fall-Kontroll-Studie die Assoziation zwischen den acht dargestellten polymorphen Varianten im COMT-Gen mit der Krankheitsentität Schizophrenie untersucht.

Dabei ergab sich eine signifikante Assoziation ($p = 0,037$) für den SNP rs174696 im Intron 5 des Chromosoms 22q11.2, wobei der Genotyp TT bei schizophrenen Patienten seltener vorkam als bei gesunden Probanden. Weiter zeigte sich bei Schizophreniepatienten für denselben SNP ein deutlicher Trend ($p = 0,050$) im dominanten Modell der Genotypenbetrachtung von CC + CT zusammengefasst gegenüber TT. Auch hier trat der Genotyp TT bei den Schizophreniepatienten seltener auf.

Die SNPs rs5746847, rs4633, rs2239393, rs4680, rs4646316, rs9332377 und rs165599 zeigten weder signifikante Assoziationen noch Trends.

Im zweiten Teil wurde die Assoziation derselben acht Polymorphismen mit den Leistungen im *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST) untersucht. Dabei konnten in der Kategorie des prozentualen Anteils der perseverativen Fehler an der Gesamtzahl der Zuordnungen (PPE) weder signifikante Assoziationen noch Trends entdeckt werden. In der Kategorie des prozentualen Anteils der nichtperseverativen Fehler an der Gesamtzahl der Zuordnungen (PNE) konnten für drei der untersuchten SNPs, rs4633 (tendenziell schlechtere Leistungen der homozygoten Träger des T-Allels), rs4680 (tendenziell schlechtere Leistungen der homozygoten Träger des A-Allels) und rs4646316 (tendenziell schlechtere Leistungen der homozygoten Träger des C-Allels), leichte, nicht signifikante Trends gefunden werden. In der Kategorie des

prozentualen Anteils der erfolgreich abgeschlossenen Kategorien (NCC) zeigte sich lediglich beim SNP rs165599 ein nicht signifikanter Trend ($p = 0,070$). Hier erzielten die homozygoten Träger des A-Allels tendenziell bessere Leistungen.

4.1 Diskussion der Methoden

Patientenkollektiv

Die Auswahl des Probandenkollektivs spielt bei Assoziationsstudien eine entscheidende Rolle. Wenngleich die Kollektive von Patienten und gesunden Probanden mit großer Sorgfalt (kaukasische Abstammung, Familienanamnese, Validierung der Diagnose) und unter Anwendung strenger Ausschlusskriterien (Sucht, somatische Erkrankungen) rekrutiert wurden, gibt es doch Einschränkungen, die eine Aussagekraft limitieren. So erfolgte im Patientenkollektiv keine Auswahl nach Subtypus der Erkrankung. Eine solche Einteilung in Subgruppen ist auch in der früheren Literatur selten zu finden und auch in positiven Fällen nur ansatzweise umgesetzt (Nieratschker et al. 2010), was dem Kostenfaktor der gesamten Untersuchung, insbesondere der Genotypisierung, geschuldet ist. Diese Problematik der Stichprobengrößen gilt auch für die Streuung der Altersverteilung (zwischen 19 und 72 Lebensjahren), insbesondere hinsichtlich der kognitiven Leistungen im WCST.

In die vorliegende Studie wurden nur Patienten eingeschlossen, deren schizophrene Psychosen nach DSM-IV-Kriterien diagnostiziert worden waren. Dies ist im Einklang mit den meisten Assoziationsstudien, insbesondere den genomweiten Assoziationsstudien (Mah et al. 2006, Lencz et al. 2007, O'Donovan et al. 2008, Shifman et al. 2008, Sullivan et al. 2008, Kirov et al. 2009). Die DSM-IV-Kriterien unterscheiden sich von den ICD-10-Kriterien insofern, als die Diagnosestellung für Schizophrenie bereits nach einem vierwöchigen Bestehen der Symptome erfolgt, die DSM-IV-Kriterien verlangen dagegen ein sechsmonatiges Bestehen und definieren eine kürzere Symptombdauer als schizophreniforme Störung. Patienten mit schizoaffectiven Störungen wurden in die vorliegende Studie nicht eingeschlossen, was eine vergleichsweise gute Homogenität des Patientenkollektivs gewährleistete.

Vergleichskollektiv

Ebenso wichtig wie bei der Auswahl des Patientenkollektivs ist die angewandte Sorgfalt bei der Auswahl der Vergleichsgruppe, bei der ebenso strenge Auswahl-

kriterien zur Anwendung kamen. Gesunde Probanden in der Kontrollgruppe ermöglichen zwar die Detektion von Assoziationen mit krankheitsrelevanten Phänotypen, jedoch ist so nicht differenzierbar, ob eine gefundene Assoziation im Zusammenhang mit der Schizophrenie selbst oder mit einer psychiatrischen Komorbidität wie Alkohol- oder Drogenkonsum bzw. anderen Suchtkrankheiten, Essstörungen, Depression, Suizidalität oder ähnlichen Erkrankungen steht (Arranz et al. 1995). Ein weiteres wichtiges Kriterium ist das Alter der Vergleichspersonen. Da das Ersterkrankungsalter der Schizophrenie zwischen dem zwanzigsten und dreißigsten Lebensjahr liegt, beinhaltet die Wahl zu junger Kontrollindividuen das Risiko, dass bei ihnen noch später Schizophrenien auftreten können (Tandon et al. 2008). Dieser Problematik wurde in der vorliegenden Studie, bei der das Durchschnittsalter der gesunden Kontrollen bei 41 Jahren in der Fall-Kontroll-Gruppe bzw. 45 Jahren in der Endophänotypenstudie lag, Rechnung getragen.

Ausschlusskriterien

Die Bedeutung der Ausschlusskriterien liegt in der Beeinflussung von Testverfahren wie dem WCST, bei denen kognitive Leistungen zu erbringen sind, durch bestimmte Erkrankungen oder äußere Einflüsse. So kann eine Depression die Gedächtnisleistung und Konzentration oder Morbus Parkinson die Geschwindigkeit von Denkprozessen und die Assoziationskraft beeinträchtigen (Beesdo und Wittchen 2006). Kokain und Amphetamine wirken kurzfristig leistungssteigernd, während Alkohol die Übertragung neuronaler Impulse hemmt und damit die Leistungsfähigkeit einschränkt. Diese Kriterien wurden in der vorliegenden Studie durch eng definierte Ausschlusskriterien und die Verwendung standardisierter Anamnesebögen beachtet.

Ethnizität

Ebenso wichtig für die Homogenität der Ergebnisse ist die ethnische Einheitlichkeit der Studienpopulation. Mithilfe von Datenbanken des *International HapMap Project* können Allel- und Genotypfrequenzen innerhalb der Studienpopulation mit den Durchschnittswerten verschiedener Populationen abgeglichen werden. Wie sich daraus erkennen lässt, können sowohl Genotyp- als auch Allelfrequenzen in ethnisch unterschiedlichen Populationen in erheblichem Maße streuen und damit die Ergebnisse durch populationsbezogene genetische Faktoren beeinflussen (Goldberg und Weinberger 2004). Die vorliegende Studie schloss daher ausschließlich

Probanden ein, die bis in die Generation der Großeltern kaukasischer Abstammung waren. Ein valider Vergleich der vorliegenden Studienergebnisse ist damit auch nur mit anderen kaukasischen Studienpopulationen möglich. Tabelle 4.1 zeigt die Genotyp- und Allelfrequenzen der untersuchten Studienpopulation im Vergleich zu anderen Populationen, zu denen Ergebnisse aus vergleichbaren Assoziationsstudien vorliegen. Bei allen untersuchten SNPs konnte im Vergleich der Frequenzen der Genotypen und Allele festgestellt werden, dass das Studienkollektiv dem kaukasischen HapMap-CEU-Kollektiv am nächsten kommt. Für den SNP rs165599 liegen keine HapMap-Informationen vor.

Tabelle 4.1: Genotyp- und Allelfrequenzen der acht Polymorphismen des COMT-Gens in unterschiedlichen Populationsstichproben des *International HapMap Project* (HapMap 2015).

rs5746847	Genotyp				Allel		
	T/T	C/T	C/C	N	T	C	N
Population							
Studienteilnehmer	20,9%	47,8%	31,3%	1109	44,8%	55,2%	2218
HapMap CEU	13,4%	49,1%	37,5%	112	37,9%	62,1%	224
HapMap CHB	6,6%	40,4%	52,9%	136	26,8%	73,2%	272
HapMap JPT	3,6%	43,8%	52,7%	112	25,4%	74,6%	224
HapMap YRI	12,2%	40,1%	47,6%	147	32,3%	67,7%	294
rs4633	Genotyp				Allel		
	C/C	C/T	T/T	N	C	T	N
Population							
Studienteilnehmer	21,6%	51,0%	27,4%	1109	47,1%	52,9%	2218
HapMap CEU	28,8%	45,9%	25,2%	111	51,8%	48,2%	222
HapMap CHB	53,3%	37,2%	9,5%	137	71,9%	28,1%	274
HapMap JPT	50,4%	43,4%	6,2%	113	72,1%	27,9%	226
HapMap YRI	47,6%	40,1%	12,2%	147	67,7%	32,3%	294
rs2239393	Genotyp				Allel		
	A/A	A/G	G/G	N	A	G	N
Population							
Studienteilnehmer	37,7%	47,2%	15,1%	1103	61,3%	38,7%	2206
HapMap CEU	35,4%	45,1%	19,5%	113	58,0%	42,0%	226
HapMap CHB	37,2%	51,8%	10,9%	137	63,1%	36,9%	274
HapMap JPT	43,4%	44,2%	12,4%	113	65,5%	34,5%	226
HapMap YRI	38,1%	46,9%	15,0%	147	61,6%	38,4%	294
rs4680	Genotyp				Allel		
	G/G	A/G	A/A	N	G	A	N
Population							
Studienteilnehmer	21,8%	50,9%	27,3%	1119	47,3%	52,7%	2238
HapMap CEU	29,2%	46,0%	24,8%	113	52,2%	47,8%	108
HapMap CHB	52,6%	37,2%	10,2%	137	71,2%	28,8%	274
HapMap JPT	48,2%	45,5%	6,2%	112	71,0%	29,0%	224
HapMap YRI	47,6%	42,2%	10,2%	147	68,7%	31,3%	294

rs4646316	Genotyp				Allel		
	C/C	C/T	T/T	N	C	T	N
Population							
Studienteilnehmer	59,8%	35,3%	4,9%	1116	77,4%	22,6%	2232
HapMap CEU	61,9%	32,7%	5,3%	113	78,3%	21,7%	226
HapMap CHB	42,3%	48,2%	9,5%	137	66,4%	33,6%	274
HapMap JPT	43,4%	44,2%	12,4%	113	65,5%	34,5%	226
HapMap YRI	70,3%	28,3%	1,4%	145	84,5%	15,5%	290
rs174696	Genotyp				Allel		
	C/C	C/T	T/T	N	C	T	N
Population							
Studienteilnehmer	5,0%	33,0%	62,0%	1072	21,5%	78,5%	1072
HapMap CEU	4,4%	36,3%	59,3%	113	22,6%	77,4%	226
HapMap CHB	23,4%	47,4%	29,2%	137	47,1%	52,9%	274
HapMap JPT	23,9%	52,2%	23,9%	113	50,0%	50,0%	226
HapMap YRI	38,8%	44,2%	17,0%	147	60,9%	39,1%	294
rs9332377	Genotyp				Allel		
	C/C	C/T	T/T	N	C	T	N
Population							
Studienteilnehmer	70,4%	26,6%	3,0%	1109	83,7%	16,3%	2218
HapMap CEU	69,0%	27,4%	3,5%	113	82,7%	17,3%	226
HapMap CHB	99,3%	0,7%	0,0%	137	99,6%	0,4%	274
HapMap JPT	100,0%	n/a	0,0%	44	100,0%	0,0%	88
HapMap YRI	38,8%	51,7%	9,5%	147	64,6%	35,4%	294
rs165599	Genotyp				Allel		
	A/A	A/G	G/G	N	A	G	N
Population							
Studienteilnehmer	48%	42%	10%	1105	69%	31%	2210
HapMap CEU	-	-	-	-	-	-	-
HapMap CHB	-	-	-	-	-	-	-
HapMap JPT	-	-	-	-	-	-	-
HapMap YRI	-	-	-	-	-	-	-

CEU = Einwohner aus Utah, USA, mit Vorfahren aus Nord- und Westeuropa; CHB = Han-Chinesen aus Peking; JPT = Japaner aus Tokio; YRI = Yoruba aus Ibadan, Nigeria. N ist bei Genotypen bezogen auf untersuchte Personen und bei Allelen bezogen auf die Anzahl der Allele (= Personen x 2).

Stichprobengröße

Die untersuchte Stichprobengröße liegt mit 509 Patienten und 611 Kontrollen im Durchschnitt vergleichbarer Untersuchungen. Die Metaanalyse von Mufanò und Mitarbeitern beispielsweise listet 18 Fall-Kontroll-Studien zum Val/Met-Polymorphismus auf, deren Stichprobengrößen zwischen 108 und 1440 Patienten bzw. 174 und 5940 Kontrollen liegen. Vier Studien weisen in dieser Analyse größere Stichproben auf als die vorliegende Untersuchung (Mufanò et al. 2005).

Es wird diskutiert, dass aufgrund der meist sehr geringen Beiträge einzelner SNPs zum Krankheitsrisiko und angesichts der sehr inkonsistenten Ergebnisse von Assoziationsstudien zur Genetik der Schizophrenie die Stichprobengröße ein

Schwachpunkt der meisten Studien sein könnte (Kim et al. 2011, Bergen und Petryshen 2012). Zur Lösung dieses Problems wurde vorgeschlagen, genomweite Assoziationsstudien im Sinne eines Endophänotypenkonzepts mit bildgebenden Verfahren zu kombinieren, da die Penetranz genetischer Varianten auf der Ebene des *neuroimaging* höher ist als auf der Ebene des klinischen Phänotyps (Meyer-Lindenberg 2010).

Wisconsin Card Sorting Test

Die vorliegende Endophänotypenstudie untersucht eine kombinierte Gruppe von schizophrenen Patienten und gesunden Kontrollen, wobei davon ausgegangen wird, dass es ein Kontinuum bei den Leistungen geben sollte und die Assoziation zwischen COMT-Funktion und Leistung im WCST auch krankheitsunabhängig vorhanden sein kann. Gesunde Verwandte schizophrener Patienten wurden nicht in die Studie eingeschlossen.

Für diesen zweiten Teil der vorliegenden Arbeit besteht ein wesentlicher Punkt in der Diskussion der Frage, wie robust der WCST gegen Einflüsse der antipsychotischen Medikation ist. Es ist aus ethischen Gründen kaum möglich, einen schizophrenen Patienten nicht zu behandeln. Daher stand jeder in die Studie eingeschlossene Schizophreniepatient unter dem Einfluss verschiedener Psychopharmaka, deren Einfluss auf die Leistungen im WCST in der Literatur diskutiert wird. Barnett und Mitarbeiter erklären in ihrer Metaanalyse zum WCST das Fehlen signifikanter Effekte bei Schizophrenen mit der Möglichkeit des Einflusses der antipsychotischen Medikation, deren Blockade der Dopaminrezeptoren den vergleichsweise minimalen Einfluss der COMT-Aktivität in ihrer Wirkung weit übersteigt (Barnett et al. 2007). Nach Dickinson und Elvevåg waren Befürchtungen dieser Art bereits in der Anfangsphase des Einsatzes des WCST der Anlass, nicht erkrankte Verwandte von schizophrenen Patienten in die Studien aufzunehmen (Egan et al. 2001 b, Bilder et al. 2002, Ho et al. 2005, Dickinson und Elvevåg 2009).

In einer jüngeren Metaanalyse, in der der Einfluss des Val¹⁵⁸Met-Polymorphismus im COMT-Gen auf neuropsychologische und strukturelle Endophänotypen untersucht wird, liegt ein Einfluss der antipsychotischen Medikation ebenfalls nahe, ohne dass dies jedoch von den Autoren explizit diskutiert wird. In diese Untersuchung wurden Arbeiten zu verschiedenen neuropsychologischen Testmethoden, darunter elf Studien zum WCST, aufgenommen. Im WCST schnitten gesunde Met/Met-Träger

signifikant besser ab als gesunde Val/Val-Träger. Diese Assoziation wurde jedoch in schizophrenen Patienten nicht gefunden. Der Folgerung der Autoren zufolge sind der *n-back*-Test und der *Continuous-Performance-Test* besser geeignet, Endophänotypen der Schizophrenie zu repräsentieren (Ira et al. 2013).

Hingegen zeigte eine experimentelle Studie keinen messbaren Einfluss von Haloperidol auf die Leistung im WCST. Die Studie verglich 27 schizophrene Patienten mit 17 gesunden Probanden. Nach der ersten Durchführung des Tests wurde bei 13 schizophrenen Teilnehmern die antipsychotische Medikation in einem doppelblinden Versuchsaufbau ausgeschlichen, bevor der WCST erneut durchgeführt wurde. Im Ergebnis schnitten die Schizophrenen beide Male schlechter ab als die gesunden Kontrollen, beim zweiten Test gab es jedoch keinen Unterschied zwischen den Schizophrenen mit und ohne Medikation (Lee et al. 2014). Auch wenn dieses Experiment, dessen Ergebnis den gedanklichen Ansatz der vorliegenden Endophänotypenstudie bestätigt, nur eine geringe Zahl an Probanden untersucht, handelt es sich hier doch um die einzige direkte Untersuchung dieser Fragestellung, während die Kritik am WCST durch Barnett, Dickinson und Ellevåg eher das Resultat theoretischer Überlegungen und indirekter Schlussfolgerungen darstellt.

Ein weiterer Kritikpunkt am WCST, der das Ergebnis der Metaanalyse von Ira und Mitarbeitern ebenfalls beeinflusst haben könnte, ist die nicht belegte und damit problematische Vergleichbarkeit der Testergebnisse zwischen verschiedenen Arbeitsgruppen, die verschiedene Versionen des Tests verwenden (Dickinson und Ellevåg 2009). In der vorliegenden Arbeit wurde die von den meisten Arbeitsgruppen angewandte computergestützte Variante benutzt. Eine Vergleichbarkeit mit einem Großteil anderer Arbeiten ist damit gegeben.

Die Eignung des WCST für die Untersuchung von COMT-Effekten wurde in jüngerer Zeit verschiedentlich angezweifelt, diese Anmerkungen lassen jedoch konstruktive Alternativen vermissen, die als gleichwertig eingestuft werden können (Diaz-Asper et al. 2008, Ira et al. 2013). So umfasst der WCST ein deutlich breiteres und komplexeres Spektrum kognitiver Prozesse als der *n-back*-Test (Smith und Jonides 1999).

Von anderen Arbeitsgruppen wird der WCST als durchaus zuverlässiges Instrument für die Erfassung exekutiver Funktionen des Arbeitsgedächtnisses und dessen genetisch vererbten individuellen Charakteristika beschrieben (Anokhin et al. 2003, Kremen et al. 2007). Ein 2009 publiziertes Review diskutiert die Kritik am WCST

ausführlich und legt nahe, dass die Validität des Tests als Messinstrument für präfrontale exekutive Funktionen durch gezielte Weiterentwicklung in Konzept und Methodik weiter verbessert werden könnte (Nyhus und Barceló 2009).

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 Diskussion der Fall-Kontroll-Studie

Zur Assoziation von sieben der acht untersuchten SNPs mit der Krankheitsentität Schizophrenie liegen Ergebnisse anderer Arbeitsgruppen vor.

rs5746847

Für eine Assoziation des SNPs mit der Schizophrenie liegen bisher keine Ergebnisse aus Veröffentlichungen vor. Nachdem in der vorliegenden Studie kein signifikanter Zusammenhang mit Schizophrenie festgestellt werden konnte, ist davon auszugehen, dass Variationen an dieser Stelle keinen Einfluss auf die Suszeptibilität für Schizophrenie haben. Somit gibt es keinen Hinweis auf eine positive Assoziation von rs5746847 mit der Diagnose Schizophrenie.

rs4633

Das Ergebnis der vorliegenden Arbeit zur Assoziation des SNPs rs4633 mit der Schizophrenie ist negativ. Zu diesem SNP liegen Ergebnisse von mehreren anderen Arbeitsgruppen vor. In der Arbeit von Nieratschker und Mitarbeitern wurde weder in der Gesamtstichprobe noch in einer der in dieser Studie gebildeten Subgruppen eine Assoziation gefunden ($p = 0,8359$). Diese mit 631 Patienten und 776 Kontrollpersonen in der Größenordnung mit der vorliegenden Arbeit (509 Patienten, 611 Kontrollen) vergleichbaren Untersuchung unterscheidet sich von dieser im Wesentlichen nur im Geschlechterverhältnis. Der Frauenanteil lag in der Patientengruppe bei 45% (vorliegende Arbeit: 35%), in der Kontrollgruppe bei 43% (vorliegende Arbeit: 54%). Andere wesentliche methodische Kriterien wie Ethnizität (kaukasische Abstammung deutscher Herkunft), Ein- und Ausschlusskriterien (Diagnose nach DSM-IV, Anwendung des Hardy-Weinberg-Gleichgewichts) waren in beiden Studien ähnlich (Nieratschker et al. 2010). Die Untersuchung von Strohmaier und Mitarbeitern überschneidet sich größtenteils mit der Arbeit von Nieratschker und greift mit derselben Methodik auf

dieselbe Studienpopulation zu. Ziel dieser Studie war die Untersuchung einer potentiellen epistatischen Interaktion zwischen SNPs im COMT-Gen und Dysbindin. Auch hier wurde keine signifikante Assoziation von rs4633 mit Dysbindin und dem Schizophrenierisiko gefunden (Strohmaier et al. 2010).

In einer Assoziationsstudie an einer südafrikanischen Kohorte aus 238 Patienten und 240 Kontrollen konnte ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang ($p = 0,9626$) zwischen rs4633 und dem Schizophrenierisiko bzw. der Schwere der psychotischen Symptomatik detektiert werden (Wright et al. 2012). Die von Wright und Mitarbeitern untersuchte Population gehört zur Ethnie der Xhosa; in der Literatur finden sich keine Daten zur Vergleichbarkeit der Allelverteilung mit den in dieser Arbeit oder von Nieratschker bzw. Strohmaier und Mitarbeitern untersuchten europäischen Kollektiven. Ebenso bleibt die Frage nach der Vergleichbarkeit mit der nigerianischen HapMap-YRI-Population offen, die sich bei rs4633 in der Allelverteilung deutlich von der in der vorliegenden Arbeit untersuchten Stichprobe bzw. dem HapMap-CEU-Kollektiv unterscheidet. Das in jeder dieser Studien negative Ergebnis lässt jedoch auf einen allgemeinen Effekt schließen. Bei der Zusammenfassung dieser Dissertation mit früheren Arbeiten ergibt sich aus den vorliegenden Daten kein Hinweis auf eine Assoziation des Polymorphismus rs4633 mit der Diagnose Schizophrenie in kaukasischen Populationen.

rs2239393

Die Assoziation des Polymorphismus rs2239393 mit der Schizophrenie wurde auch von der Arbeitsgruppe um Nieratschker und Strohmaier untersucht. Dabei zeigte der SNP in der Gesamtstichprobe keine signifikante Assoziation ($p = 0,9504$). In der Subgruppenanalyse zeigte sich bei Schizophreniepatienten mit einer für Schizophrenie positiven Familienhistorie ein signifikanter Zusammenhang ($p = 0,0387$), der jedoch einer Überprüfung durch multiples Testen nicht standhielt (Nieratschker et al. 2010). Auch in der Publikation von Strohmaier konnte kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden (Strohmaier et al. 2010). In der vorliegenden Dissertation wurde ebenfalls keine signifikante Assoziation gefunden, sodass sich aus der Datenlage insgesamt kein Hinweis auf einen Zusammenhang des Polymorphismus rs2239393 mit der Diagnose Schizophrenie in kaukasischen Populationen ergibt.

rs4680

Die Ergebnisse der Studien zum SNP rs4680 (dem Val108/158Met-Polymorphismus) sind inkonsistent. Eine im Jahr 2003 publizierte Metaanalyse erhob den Befund einer geringfügigen Risikoerhöhung durch das Val-Allel in europäischen, nicht jedoch in asiatischen Populationen (Glatt et al. 2003). Daraus konnte eine kleine, aber zuverlässig messbare Erhöhung des Schizophrenierisikos durch diesen Polymorphismus bei Europäern abgeleitet werden. Europäer einerseits und Asiaten bzw. Afrikaner andererseits unterscheiden sich bei rs4680 deutlich in der Allelverteilung. Während sich bei Europäern die Träger des A-Allels und des G-Allels in etwa die Waage halten, überwiegen in den beiden asiatischen Populationen und der nigerianischen Stichprobe des HapMap-Projekts die Träger des G-Allels mit einem Anteil von jeweils etwa 70 %. Die in der vorliegenden Arbeit untersuchte Stichprobe entspricht in der Allelverteilung mit 47,3 % Trägern des G-Allels gut der HapMap-CEU-Stichprobe (52,2 %), jedoch steht ihr Ergebnis in Bezug auf rs4680 im Widerspruch zum Ergebnis der Metaanalyse von Glatt und Mitarbeitern.

Dagegen fanden Munafò und Mitarbeiter in einer groß angelegten Metaanalyse, die 15 Studien einschloss, in der jedoch auch alle Arbeiten ausgeschlossen waren, die das Hardy-Weinberg-Gleichgewicht nicht erfüllten, keinen signifikanten Zusammenhang des SNPs mit Schizophrenie (Munafò et al. 2005). Dieses Ergebnis wurde auch durch spätere Arbeiten bestätigt (Fan et al. 2005, Williams et al. 2005, Bassett et al. 2007, Okochi et al. 2009).

Die Inkonsistenz dieser Befunde bleibt bestehen, wobei die Hinweise auf eine positive Assoziation in den letzten Jahren seltener anzutreffen sind und vor allem in kleineren Studien vorkommen (Prata et al. 2009). Die Mehrzahl der jüngeren Studien an kaukasischen oder asiatischen Populationen findet keine Assoziation des SNPs mit der Schizophrenie (Nieratschker et al. 2010, Zhang et al. 2012).

Die negativen Ergebnisse der vorliegenden Dissertation zu einer Assoziation von rs4680 mit der Schizophrenie stehen damit zwar im Widerspruch zu einigen älteren an kaukasischen Populationen erhobenen Befunden, fügen sich aber nahtlos in das Bild der überwiegenden Zahl der neueren Befunde ein. Eine Vergleichbarkeit mit Befunden, die an asiatischen Stichproben erhoben wurden, muss angesichts der deutlich abweichenden Allelverteilungsmuster als problematisch betrachtet werden.

rs4646316

Die Assoziation des Polymorphismus rs4646316 mit der Schizophrenie wurde ebenso von der Arbeitsgruppe um Nieratschker und Strohmaier untersucht. Dabei zeigten sich weder in der Gesamtstichprobe ($p = 0,1373$) noch in den Subgruppen signifikante Ergebnisse (Nieratschker et al. 2010). Auch in der Publikation von Strohmaier konnte kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden (Strohmaier et al. 2010). Die vorliegende Dissertation bestätigt mit ihrem negativen Ergebnis diese Befunde.

rs174696

Der Polymorphismus rs174696 im Intron 5 des Chromosoms 22q11.2 ist der einzige SNP, bei dem in der vorliegenden Arbeit eine signifikante Assoziation gefunden wurde. In der Genotypverteilung CC vs. CT vs. TT ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten und Kontrollen ($p = 0,037$). Der Genotyp TT kam bei schizophrenen Patienten seltener vor als bei gesunden Probanden. Bei schizophrenen Patienten zeigte sich für denselben SNP ein deutlicher Trend ($p = 0,050$) im dominanten Modell der Genotypenbetrachtung von CC + CT zusammengefasst gegenüber TT. Talkowski und Mitarbeiter untersuchten den SNP ebenfalls in einer Assoziationsstudie an einer amerikanischen Kohorte europäischer Abstammung und einer bulgarischen Kohorte. Die erste Stufe dieser Arbeit bestand aus der Genotypisierung von 150 Trios (Patient und Elternpaar) einer amerikanischen Kohorte kaukasischer Abstammung sowie weiteren 328 Patienten und 501 gesunden Kontrollen, wobei die Patienten nach DSM-IV mit Schizophrenie ($n = 272$) oder schizoaffektiver Störung ($n = 206$) diagnostiziert waren. Nach den Ergebnissen dieser ersten Stufe der Studie wurden vier mit Dopaminrezeptoren oder dem Dopaminstoffwechsel zusammenhängende Gene, darunter das COMT-Gen, als lohnende Objekte für die weiteren Untersuchungen identifiziert. Von diesen wurde in der zweiten Stufe an derselben Stichprobe ein erweitertes Spektrum an SNPs, darunter auch rs174696, auf die Assoziation mit Schizophrenie oder schizoaffektiver Störung untersucht. Als einziger SNP aus dem COMT-Gen lieferte rs174696 ein signifikantes Ergebnis ($p = 0,048$). Dieses konnte in Stufe drei bei der Genotypisierung von 65 SNPs in einer Kohorte von 659 bulgarischen Trios nicht bestätigt werden ($p = 0,19$), jedoch lieferte eine *joint analysis*, die das Erkrankungsrisiko von Kombinationen aus SNPs verschiedener Gene wiedergibt, für drei Kombinationen mit rs174696 hochsignifikante Assoziationen (Talkowski et al. 2008). Ein möglicher Grund für die unterschiedlichen Ergebnisse in beiden Stichproben ist in

der Problematik der Einschlusskriterien zu finden, die wegen der Aufnahme von Patienten mit Schizophrenie und schizoaffektiver Störung zu einem nicht vollständig homogenen Kollektiv führte. Die amerikanische Stichprobe unterschied sich von der bulgarischen durch einen wesentlich höheren Anteil an Patienten mit schizoaffektiver Störung (43,1% gegenüber 12,6%), was die Vergleichbarkeit der Kohorten erschwert.

Ittiwut und Mitarbeiter fanden für rs174696 eine signifikante Assoziation zur Auslösbarkeit einer Kokain-induzierten Paranoia bei Amerikanern europäischer Abstammung ($p = 0,02$), nicht jedoch bei Afroamerikanern ($p = 0,53$). Die Autoren untersuchten den SNP zusammen mit zwei weiteren SNPs, rs737866 und rs4680, in einer Haplotypenanalyse und fanden ebenfalls signifikante Ergebnisse (Ittiwut et al. 2011). Es ist auffällig, dass der SNP rs174696, der bisher – vorbehaltlich eines Publikations-*bias* im Sinne einer Nicht-Veröffentlichung negativer Ergebnisse – zu den am wenigsten untersuchten Polymorphismen im COMT-Gen gehört, in jeder der Studien, in die er eingeschlossen wurde, in kaukasischen Stichproben eine signifikante oder annähernd signifikante Assoziation mit der Fragestellung Schizophrenie bzw. Kokain-induzierte Paranoia zeigte. Damit ist rs174696 eine vielversprechende Variation für weitere Studien.

rs9332377

Hinsichtlich der Assoziation des SNPs rs9332377 mit der Schizophrenie liegen bislang nur negative Ergebnisse vor. Nieratschker und Mitarbeiter fanden weder in der Gesamtstichprobe ($p = 0,4336$) noch in der Subgruppenanalyse eine signifikante Assoziation (Nieratschker et al. 2010). Auch in der Publikation von Strohmaier konnte kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden (Strohmaier et al. 2010). Diese Befunde werden durch die Ergebnisse der vorliegenden Dissertation bestätigt.

rs165599

Zur Assoziation des SNPs rs165599 mit der Schizophrenie liegen eine Reihe von Untersuchungen mit allerdings inkonsistenten Ergebnissen vor. In einer Stichprobe ashkenasischer Juden (720 Patienten mit Schizophrenie und 2970 gesunden Kontrollpersonen), die von Shifman und Mitarbeitern genotypisiert wurden, konnte zunächst ein hochsignifikanter Unterschied in den Allel- und Genotypfrequenzen gesunder Kontrollpersonen zwischen Männern und Frauen identifiziert werden (Frequenz des A-Allels = 65,4% bei Frauen, 61,3% bei Männern, $p = 0,00089$). Eine

Überprüfung dieses überraschenden Befundes mit 532 Männern und 353 Frauen aus einer unabhängigen Stichprobe mit internistischen bzw. onkologischen Erkrankungen bestätigte das Ergebnis. Die weitere Untersuchung wurde daraufhin geschlechtsspezifisch durchgeführt und ergab einen hochsignifikanten Effekt für rs165599 bei Frauen, wobei das G-Allel eine prädisponierende Rolle spielte. Bei Männern ergab sich keine Signifikanz ($p = 0,10$ für das G-Allel, $p = 0,09$ für den G/G-Genotyp) (Shifman et al. 2002). Im Vergleich zur vorliegenden Arbeit ist anzumerken, dass es sich bei Shifmans Kollektiv um eine extrem homogene Population handelt, die schon in Hinblick auf den SNP rs4680 gezeigt hatte, dass sie dazu neigt, andere Ergebnisse zu liefern, als eine durchschnittliche kaukasische Population. Die in der vorliegenden Dissertation untersuchte Population weicht mit 69 % Trägern des A-Allels etwas von Shifmans Stichproben ab. HapMap-Daten zu rs165599 liegen nicht vor. Eine Aussage zur Vergleichbarkeit der Populationen hinsichtlich ihrer Allelverteilungsmuster ist damit problematisch.

Funke und Mitarbeiter fanden eine signifikante Assoziation ($p = 0,035$) zwischen diesem SNP und einer "all-affected"-Patientengruppe, die sich aus 196 Schizophrenen, 62 Patienten mit schizoaffektiven Störungen, 82 manisch-depressiven Patienten und 30 Patienten mit einer *major depression* zusammensetzte und mit einer Kontrollgruppe von 467 gesunden Probanden verglichen wurden. Die Subgruppenanalyse zeigt für die schizophrenen Patienten keine Signifikanz ($p = 0,221$), das Ergebnis muss mithin als negativ gewertet werden (Funke et al. 2005).

Nieratschker und Mitarbeiter fanden für rs165599 ebenfalls keine signifikante Assoziation, und zwar weder in der Gesamtstichprobe ($p = 0,7952$), noch in einer der Subgruppen ($p = 0,9945$ für Patienten mit positiver Familienanamnese, $p = 0,8472$ für Patienten mit Negativsymptomatik, $p = 0,5104$ für Patienten mit frühem Auftreten der Erkrankung) (Nieratschker et al. 2010). Das negative Ergebnis für rs165599 in der vorliegenden Dissertation bestätigt diese Resultate in Hinblick auf Schizophrenie und eine kaukasische Population beiderlei Geschlechts.

4.2.2 Diskussion der Endophänotypenstudie

Das Arbeitsgedächtnis und exekutive Funktionen sind wesentliche kognitive Domänen, die bei Schizophreniepatienten beeinträchtigt sind (Goldman-Rakic 2001, Sitskoorn et al. 2004). Auch bei gesunden Angehörigen sind Defizite in diesen kognitiven Domänen

nachweisbar. Sie können daher als Indikatoren einer genetisch bedingten Vulnerabilität betrachtet werden (Cannon et al. 2000, Wolf et al. 2002, Sitskoorn et al. 2004, Conklin et al. 2005). Die Heritabilität der Arbeitsgedächtnisfunktionen wird auf etwa 45% geschätzt (Ando et al. 2001).

Von den acht in dieser Dissertation auf eine Assoziation mit der Arbeitsgedächtnisleistung geprüften Polymorphismen wurden nur drei bereits von anderen Arbeitsgruppen in Zusammenhang mit kognitiven bzw. exekutiven Funktionen untersucht.

rs5746847

Wie bei den Fall-Kontroll-Studien liegen auch zur Assoziation von rs5746847 mit der Leistung im WCST oder anderen das Arbeitsgedächtnis prüfenden Testverfahren bisher keine publizierten Ergebnisse vor. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit deuten nicht darauf hin, dass von rs5746847 im Zusammenhang mit Schizophrenie oder dem Arbeitsgedächtnis in einer kaukasischen Population ein Effekt zu erwarten ist.

rs4633

Der Polymorphismus rs4633 wurde von Choudhry und Mitarbeitern in einer familienbasierten Haplotypenstudie (zusammen mit den SNPs rs6269, rs4818 und rs4680) an Kindern mit Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHD) in Bezug auf die Funktion des Arbeitsgedächtnisses untersucht. 86,9% der in diese Studie eingeschlossenen Kinder waren kaukasischer Abstammung. Neben dem WCST kamen der *Tower of London* und der *Self-ordered Pointing Task* zum Einsatz. Diese Tests lieferten hinsichtlich der Assoziation des Haplotyps mit exekutiven Funktionen bei ADHD kein signifikantes Ergebnis (Choudhry et al. 2012). Wenngleich Zielsetzung und Stichprobe dieser Studie sich deutlich von der vorliegenden Arbeit unterscheiden, werden sowohl Schizophrenie als auch ADHD zu den Dopamin-assoziierten Abnormalitäten gezählt, die häufig in Endophänotypen-Studien untersucht werden (Park und Gooding 2014). Die vorliegende Endophänotypen-Studie lieferte für rs4633 ebenfalls kein signifikantes Ergebnis, jedoch einen schwachen Trend ($p = 0,096$) zu schlechteren Leistungen in der Kategorie „*Percent Nonperseverative Errors*“ (PNE) des WCST bei Trägern des T-Allels.

rs2239393

Zum Polymorphismus rs2239393 liegen in Bezug auf das Arbeitsgedächtnis bzw. die exekutive Funktion keine Arbeiten aus anderen Arbeitsgruppen vor. Die vorliegende Studie fand weder eine signifikante Assoziation noch einen Trend in Zusammenhang mit der Leistung im WCST.

rs4680

Egan und Mitarbeiter untersuchten den SNP rs4680 (Val108/158Met-Polymorphismus) im Zusammenhang mit dem WCST an einer kaukasischen, aber nur zu 21% weiblichen Stichprobe aus 175 Patienten mit Schizophrenie oder schizoaffektiver Störung (diagnostiziert nach DSM-IV), 219 gesunden Angehörigen und 55 gesunden Kontrollpersonen. Sie identifizierten eine signifikant schlechtere Leistung im WCST bei Trägern des Val-Allels und schlossen daraus auf eine verschlechterte kognitive Funktion des präfrontalen Cortex und ein höheres Schizophrenierisiko in dieser Gruppe (Egan et al. 2001b). Sechs Jahre später fassten Barnett und Mitarbeiter Egans Resultate mit denen von elf Arbeitsgruppen, die versucht hatten, dieses Ergebnis zu replizieren, in einer Metaanalyse zusammen (Barnett et al. 2007). Die Mehrzahl der Studien schloss nur Kaukasier ein, lediglich drei eine gemischte Stichprobe (Bilder et al. 2002, Malhotra et al. 2002, Bruder et al. 2005) und eine Studie eine rein asiatische Stichprobe (Tsai et al. 2003). Von den zwölf untersuchten Arbeiten zeigten fünf ein positives Ergebnis, eine einen Trend (Joober et al. 2002) und alle weiteren ein negatives Resultat (Bilder et al. 2002, Malhotra et al. 2002, Tsai et al. 2003, Ho et al. 2005, Szöke et al. 2006). In einem Fall wurde bei schizophrenen Männern ein umgekehrter Effekt beobachtet (Rybakowski et al. 2006). 2008 veröffentlichten Barnett und Mitarbeiter eine weitere Metaanalyse über nunmehr 21 Arbeiten, die auch Ergebnisse des *n-back*-Tests einschloss und fanden darin eine nach wie vor inkonsistente Datenlage. Sie schlossen daraus, dass trotz der initial vielversprechenden Ergebnisse der Val108/158Met-Polymorphismus keine oder nur eine sehr geringe Assoziation mit kognitiven Funktionen aufweist (Barnett et al. 2008, erratum in 2011). Die vorliegende Arbeit zeigt für den SNP rs4680 ebenfalls ein negatives Ergebnis, lediglich in der Kategorie des prozentualen Anteils nichtperseverativer Fehler zeigten homozygote Träger des Met-Allels (AA) einen schwachen Trend zu schlechteren Ergebnissen ($p = 0,092$). Sie trägt damit zur Inkonsistenz der Datenlage bei, die seit den Metaanalysen von Barnett und Mitarbeitern bekannt ist.

rs4646316

Die Assoziation des Polymorphismus rs4646316 mit der Leistung im WCST wurde in der vorliegenden Dissertation erstmals untersucht. Es ergab sich ein schwacher Trend ($p = 0,097$) zu einer höheren Fehlerquote der homozygoten C-Allelträger im Vergleich zu den heterozygoten Trägern des C-Allels und den Nicht-Trägern des C-Allels. In Zusammenhang mit den negativen Ergebnissen der Fall-Kontroll-Studien liefern die vorliegenden Daten keinen Hinweis darauf, dass rs4646316 einen Zusammenhang mit den Funktionen des Arbeitsgedächtnisses zeigt.

rs174696, rs9332377

Auch die Polymorphismen rs174696 und rs9332377 wurden in dieser Dissertation erstmals auf seine Assoziation mit dem Arbeitsgedächtnis und der Leistung im WCST untersucht. Die Untersuchungen erbrachten in beiden Fällen keinen Hinweis auf einen Einfluss der SNPs auf die Arbeitsgedächtnisleistung.

rs165599

Diaz-Asper und Mitarbeiter veröffentlichten 2008 eine familienbasierte Untersuchung mit verschiedenen Tests für das Arbeitsgedächtnis, darunter auch dem WCST. Die Studie lieferte kein signifikantes Ergebnis für den SNP rs165599, mit Ausnahme eines starken Trends bezüglich der Ablenkbarkeit im *Continuous Performance Test* (CPT), bei dem die homozygoten Träger des G-Allels unter den Patienten am schlechtesten, die homozygoten Träger des G-Allels unter den Kontrollpersonen jedoch am besten abschnitten (Diaz-Asper et al. 2008). Von einer taiwanesischen Arbeitsgruppe wurden mehrere SNPs im COMT-Gen auf ihre Assoziation mit verschiedenen Testverfahren untersucht. In der Arbeit von Liao und Mitarbeitern lieferte der WCST hinsichtlich des SNPs rs165599 kein signifikantes Ergebnis, jedoch wie in der Untersuchung von Diaz-Asper der CPT (Liao et al. 2009). In der familienbasierten Studie von Chien und Mitarbeitern war das G-Allel in rs165599 signifikant assoziiert mit der Diagnose Schizophrenie, lieferte jedoch im WCST kein signifikantes Ergebnis (Chien et al. 2009). Die beiden chinesischen Studien müssen vor allem wegen der unterschiedlichen Ethnizität der Probanden mit großer Vorsicht mit der vorliegenden Arbeit verglichen werden, in der lediglich in der Kategorie der Anzahl der erfolgreich abgeschlossenen Kategorien ein Trend sichtbar wurde ($p = 0,070$). Hier schnitten die homozygoten Träger

des A-Allels tendentiell besser ab als die heterozygoten A-Allelträger und die Nicht-A-Allelträger.

4.3 Ausblick auf zukünftige Untersuchungen

Nahezu jede Krankheit, für die es Hinweise auf eine Heritabilität gibt, ist heute Gegenstand genetischer Studien, bei denen nach Kandidatengenen gesucht wird. Bei Krankheiten, die nicht den Mendel'schen Gesetzen unterliegen, konnten dabei bisher keine Durchbrüche erzielt werden, da eine Vielzahl von Studien inkonsistente Ergebnisse liefern. Daraus erwachsen Erkenntnisse wie die Schlussfolgerung, dass die Einzelnucleotidpolymorphismen als Suszeptibilitätsfaktoren gegenüber den *copy number variations*, Mikrodeletionen oder Duplikationen im Genom wahrscheinlich eine untergeordnete Rolle spielen. Dennoch bleibt der Stellenwert der einzelnen Veränderungen im Genom vage. Um diese unbefriedigende Situation zu ändern, bieten sich mehrere Lösungsansätze an.

Metaanalysen

Metaanalysen können einzelne Studien mit inkonsistenten Ergebnissen zusammenführen und durch die damit vervielfachte Stichprobengröße eine statistische Power erreichen, die es erlaubt, auch kleinere Risikoeffekte zu identifizieren. Datenbanken, in denen Arbeitsgruppen ihre Ergebnisse dem allgemeinen Einblick zur Verfügung stellen, waren ein wichtiger Schritt in diese Richtung (Allen et al. 2008). Dabei bestand jedoch die Problematik, dass die bloße Sammlung von Ergebnissen mit stichprobenartiger Wiedergabe von methodischen Details sauber durchgeführte Metaanalysen nicht ersetzen konnte. Ein weiteres Risiko stellte eine Verzerrung im Sinne einer Publikations-*bias* dar: Oft wurden überwiegend positive Assoziationen publiziert, während negative Befunde nicht zugänglich gemacht wurden. Der konsequente zweite Schritt war daher 2007 die Gründung des *Psychiatric Genomics Consortium*, das weltweit nach standardisierten Methoden von hunderttausenden von Patienten und Probanden genetische Daten zu verschiedenen psychiatrischen Krankheitsbildern auswertet (Psychiatric Genomics Consortium 2015).

Untersuchungen zu funktionellen Auswirkungen von Polymorphismen

Die Mehrzahl der Polymorphismen ist in den Intronregionen der Gene lokalisiert. Zumeist werden jedoch für funktionelle SNPs in den Exonregionen Konsequenzen identifiziert, da diese häufig den Austausch von Aminosäuren in den betroffenen Proteinen zur Folge haben. Die Mechanismen der Intronregionen sind bis heute nur im Ansatz geklärt und beziehen sich auf Annahmen regulatoriver und epigenetischer Funktionen. Zusammenfassend können intronische SNPs durch folgende Mechanismen indirekten Einfluss auf die Genexpression nehmen:

- Sie können im Kopplungsungleichgewicht mit einer echten funktionellen Variante liegen.
- Sie können das Spleißen der mRNA beeinflussen oder zu alternativem Spleißen führen.
- Sie können zu einer veränderten Sekundärstruktur der DNA im Bereich des SNPs führen.
- Sie können das Bindungsverhalten von Transkriptionsfaktoren beeinflussen.
- Sie können eine veränderte DNA-Methylierung bewirken und so die Genexpression verändern.

Es ist zu erwarten, dass künftige Untersuchungen sich stärker mit diesen Mechanismen und damit der Rolle der SNPs in intronischen DNA-Regionen beschäftigen werden.

Neue Kandidatengene und Genkombinationen

Die Betrachtung einzelner Kandidatengene für die Schizophrenie, allen voran des COMT-Gens, hat sich als nicht befriedigend erwiesen. Es ist daher naheliegend, die Arbeit in zwei Richtungen fortzusetzen, nämlich einerseits als Suche nach neuen, bisher unentdeckten Kandidatengenen und andererseits als Suche nach besonders risikosteigernden Kombinationen genetischer Konstellationen innerhalb eines Gens oder auf verschiedenen Genen. Dank neuer Technologien ist es möglich, genomweite Scans schnell und relativ kostengünstig durchzuführen. Daher wird in der Forschungsliteratur von immer größeren Zahlen neu entdeckter Suszeptibilitätsgene berichtet (Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium 2014). Dabei wurde der Fokus von SNPs auf *copy number variations* und *uncommon / rare genetic variations* erweitert, die zwar deutlich seltener vorkommen, jedoch das Risiko der Erkrankung stark erhöhen (Psychiatric Genomics Consortium 2015). Diese

Entwicklungen lassen für die kommenden Jahre Ergebnisse erwarten, die große Schritte in Richtung einer personalisierten Medizin darstellen.

Verfeinerung des Endophänotypenkonzepts

Auch bei den Endophänotypen besteht die Verfeinerung und Weiterentwicklung in der Kombination. Dazu wurde das Konzept des erweiterten Endophänotypen vorgeschlagen, die z.B. aus einer kognitiven Komponente wie dem Arbeitsgedächtnis, einer physiologischen Komponente wie der Hypofrontalität sowie einer anatomischen Komponente wie Volumenänderungen im dorsolateralen präfrontalen Cortex bestehen (Prasad und Keshavan 2008).

Therapeutische Konsequenzen

Die immer exaktere Kenntnis der genetischen Faktoren, von denen die Vulnerabilität für die Schizophrenie abhängt, wäre nur von theoretischem Interesse, wenn sie nicht das Ziel hätte, zu einer früheren, wirksameren oder kosteneffizienteren Therapie beizutragen. Interessanterweise ist es gerade das COMT-Gen, das trotz seiner inkonsistenten Ergebnisse als Kandidatengen der Schizophrenie hier vielversprechende Ansätze liefert. Dabei sind zunächst die Vorschläge zu nennen, die schizophrenietypischen kognitiven Defizite mit den COMT-Hemmern Tolcapon und Entacapon zu verbessern. Diese beiden Substanzen werden bereits mit Erfolg in der Therapie des Morbus Parkinson eingesetzt, wobei Tolcapon wirksamer, wegen seltener, aber gravierender Toxizitäten jedoch dem Einsatz in Fällen vorbehalten ist, in denen Entacapon nicht ausreichend wirksam ist. Der zweite zukunftssträchtige Ansatz am COMT-Gen besteht darin, eines Tages auf der Basis von Genanalysen die Erfolgsaussichten der Therapie mit bestimmten Neuroleptika vorhersagen zu können und dem Patienten so langwierige und mit schweren Nebenwirkungen belastete Fehlversuche zu ersparen (Weickert et al. 2004). Die Schizophrenie könnte, wenn diese Wege konsequent weiter beschrritten werden, eines der ersten Krankheitsbilder sein, bei denen eine Pharmakogenetik, die sich mit Zielstrukturen statt lediglich mit metabolisierenden Leberenzymen befasst, den Weg zu einer optimierten Therapie ebnet.

5 Zusammenfassung

Der Einfluss genetischer Faktoren auf die Schizophrenie, einer psychiatrischen Erkrankung von enormer medizinischer und sozioökonomischer Bedeutung, ist heute unbestritten, wegen der genetischen Heterogenität der Erkrankung jedoch im Detail nur ungenügend geklärt. Insbesondere die Variabilität der Entität Schizophrenie erschwert die Übertragung genetischer Befunde auf die Krankheit. Unter diesen Bedingungen ist es prinzipiell erfolgversprechender, Suszeptibilitätsgene für erbliche Endophänotypen, deren Defizite Kernsymptome der Schizophrenie darstellen, als für die Erkrankung selbst zu finden. Ein wichtiger Endophänotyp der Schizophrenie ist das Arbeitsgedächtnis.

Auf der Basis funktioneller Überlegungen, insbesondere der Dopaminhypothese der Schizophrenie, gilt das COMT-Gen, das für das Dopamin abbauende Enzym Catechol-O-Methyltransferase kodiert, als eines der wichtigsten Kandidatengene der Schizophrenie.

Die vorliegende Arbeit untersucht den Einfluss von acht Polymorphismen im COMT-Gen (rs5746847, rs4633, rs2239393, rs4680, rs4646316, rs174696, rs9332377 und rs165599) auf mögliche Assoziationen mit der Schizophrenie sowie auf den Endophänotyp Arbeitsgedächtnis.

Der erste Teil der Arbeit besteht aus einer Fall-Kontroll-Studie, welche die Assoziation zwischen den acht o.g. polymorphen Varianten im COMT-Gen mit der Krankheitsentität Schizophrenie untersucht.

Dabei ergab sich eine signifikante Assoziation ($p = 0,037$) für den SNP rs174696 im Intron 5 des Chromosoms 22q11.2, wobei der Genotyp TT bei schizophrenen Patienten seltener vorkam als bei gesunden Probanden. Weiter zeigte sich bei Schizophreniepatienten für denselben SNP ein deutlicher Trend ($p = 0,050$) im dominanten Modell der Genotypenbetrachtung von CC + CT zusammengefasst gegenüber TT. Die SNPs rs5746847, rs4633, rs2239393, rs4680, rs4646316, rs9332377 und rs165599 zeigten weder signifikante Assoziationen noch Trends.

Im zweiten Teil wurde die Assoziation derselben acht Polymorphismen mit den Leistungen im *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST) untersucht. Dabei konnten in der Kategorie des prozentualen Anteils der perseverativen Fehler an der Gesamtzahl der

Zuordnungen (PPE) weder signifikante Assoziationen noch Trends entdeckt werden. In der Kategorie des prozentualen Anteils der nichtperseverativen Fehler an der Gesamtzahl der Zuordnungen (PNE) konnten für drei der untersuchten SNPs, rs4633 (tendenziell schlechtere Leistungen der homozygoten Träger des T-Allels), rs4680 (tendenziell schlechtere Leistungen der homozygoten Träger des A-Allels) und rs4646316 (tendenziell schlechtere Leistungen der homozygoten Träger des C-Allels), leichte Trends gefunden werden. In der Kategorie des prozentualen Anteils der erfolgreich abgeschlossenen Kategorien (NCC) zeigte sich lediglich beim SNP rs165599 ein Trend. Hier erzielten die homozygoten Träger des A-Allels tendenziell bessere Leistungen ($p = 0,070$).

Wenn die Assoziation eines Polymorphismus, in diesem Fall rs174696, gefunden und im Vergleich mit bereits vorliegenden Publikationen bestätigt worden ist, stellt sich die Frage nach der Funktionalität. Da rs174696 auf Intron 5 des COMT-Gens liegt, und damit eine Funktion nach derzeitigem Wissensstand nicht erkennbar ist, sollte diese Frage Gegenstand künftiger Untersuchungen sein.

6 Abkürzungen und Fachbegriffe

3'UTR	3' nichttranslatierte Region (<i>Three prime untranslated region</i>)
3-MT	3-Methoxytyramin
A	Adenin/Adenosin
ABC	Age Beginning Course
ADHD	Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (<i>Attention deficit-hyperactivity disorder</i>)
AG	Arbeitsgedächtnis
AL-Puffer	Aluminium-Puffer
AS	Aminosäure
ATP	Adenosintriphosphat
bp	Basenpaare (<i>base pairs</i>)
BRP44	Brain protein 44
c	Cytosin
cAMP	Zyklisches-Adenosinmonophosphat
CCDC60	Coiled-Coil Domain Containing 60
CCDC68	Coiled coil domain containing 68
CENTG2	ArfGAP with GTPase domain, ankyrin repeat and PH domain 1
CEU	Einwohner aus Utah, USA, mit Vorfahren aus Nord- und Westeuropa
CHB	Han-Chinesen aus Peking
CNNM2	Cyclin M2
CNV	Copy Number Variation
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
CPT	Continuous Performance Test
CSMD1	CUB and sushi multiple domains 1
DA	Dopamin
DAT	Dopamin-Transporter
DHMA	3,4-Dihydroxymandelsäure
DHPA	3,4-Dihydroxyphenylacetaldehyd
DHPG	Dihydroxyphenylglycol
DISC1	Disrupted-in-Schizophrenia 1

DLPC	Dorsolateraler präfrontaler Cortex
DOPA	3,4-Dihydroxyphenylalanin
DOPAC	3,4-Dihydroxyphenylelessigsäure
DRD2	Dopamin 2-Rezeptor
DRD3	Dopamin 3-Rezeptor
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Fourth Edition) der American Psychiatric Association
DSM-V	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Fifth Edition) der American Psychiatric Association
DTNBP1	Dystrobrevin-binding protein 1 (Dysbindin)
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
FGFR2	Fibroblast Growth Factor Receptor 2
FHAM	Family History Assessment Module
fMRI	funktionelle Magnetresonanztomographie (<i>functional magnetic resonance imaging</i>)
G	Guanin/Guanosin
G72(DAOA)	D-Aminosäure-oxidase-Aktivator
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
gDNA	Genomische Desoxyribonucleinsäure
G-Protein	Guaninnucleotid Bindungsprotein
GTP	Guanosintriphosphat
GWA	Genomweite Assoziationsstudie
H-Allel	Allel mit der hohen (<i>high</i>) Aktivität
HAWIE-R	Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991
HCl	Salzsäure
HVA	Homovanillinsäure
HWG	Hardy-Weinberg-Gleichgewicht
ICD 10	<i>International Classification of Diseases (Tenth Edition)</i> , Klassifikationssystem für Krankheiten der Weltgesundheitsorganisation (WHO)
IQ	Intelligenzquotient
JPT	Japaner aus Tokio
kb	Kilobasenpaare
L-Allel	Allel mit der niedrigen (<i>low</i>) Aktivität

LD	Kopplungsgleichgewicht (<i>Linkage Disequilibrium</i>)
LEBI	Leipziger Ereignis- und Belastungsinventar
LOD	Logarithm of the odds oder auch logarithmic odds ratios
MAF	Minore Allelfrequenz
MALDI-TOF	Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time-Of-Flight
MAO	Monoaminoxidase
MB-COMT	Membrangebundene (<i>membrane bound</i>) Catechol-O-Methyltransferase
Met	Methionin
MGS	Molecular Genetics of Schizophrenia
MHC	Major histocompatibility complex
MHPA	3-Methoxy-4-Methoxyphenylacetaldehyd
MHPG	3-Methoxy-4-Hydroxyphenylglycol
MIR137	Micro-RNA 137
MMP16	Matris metallopeptidase 16
MMST	Mini-Mental-State-Test
m-RNA	<i>Messenger</i> (Boten-)ribonucleinsäure
MW	Mittelwert
MYO18B	Myosin XVIII B
NCC	Number of Categories Completed
ng	Nanogramm
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NRG1	Neuregulin 1
NRGN	Neurogranin
p	Signifikanz, p-Wert (<i>probability</i>)
PCGEM1	Prostate-specific transcript 1 (non-protein coding)
PCP	Phencyclohexylpiperidin ("angel dust")
PCR	Polymerasekettenreaktion
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFC	präfrontaler Cortex
PGC	Psychiatric Genomics Consortium
pH	Negativer dekadischer Logarithmus der Wasserstoffionenkonzentration
PNE	Percent Nonperseverative Errors
PPE	Percent Perseverative Errors
Primer	DNA-Oligonucleotid

PRKCA	Proteinkinase C, alpha
q(Chromosom)	langer Arm eines Chromosoms (<i>queue</i>)
r	Reliabilität
RELN	Reelin
RFLP	Restriktions-Fragmentlängen-Polymorphismus
RGS4	Regulator of G-Protein signaling 4
rpm	Umdrehungen pro Minute (<i>revolutions per minute</i>)
S-COMT	lösliche Catechol-O-Methyltransferase (<i>soluble</i>)
SD	Standardabweichung
SGENE	Schizophrenia Gene Consortium
SKID I, II	Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV Achse I, II
SNP	Einzel (<i>single</i>)-Nucleotid-Polymorphismus
ST	Stroop Test
T	Thymin
TCF4	Transcription Factor 4
TE	Tris-Ethylendiamintetraacetat Puffer
TH	Tyrosinhydroxylase
TMT	Trail Marking Test
Tris	Tris(hydroxymethyl)-aminomethan, Trometamol
TSPAN18	Tetraspanin 18
Val	Valin
VFT	Verbal Fluency Test
VLPFC	Ventrolateraler präfrontaler Cortex
VMA	Noradrenalin zur Vanillinmandelsäure
VRK2	Vaccinia Related Kinase 2
WAIS IV	Wechsler Adult Intelligence Scale – Revision IV (Deutsche Adaption)
WCST	Wisconsin Card Sorting Test
YRI	Yoruba aus Ibadan, Nigeria
ZNF804A	Zinc Finger Protein 804A

7 Literaturverzeichnis

Abi-Dargham A., Laruelle M., Aghajanian G.K., Charney D., Krystal J. (1997) The role of serotonin in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *J.Neuropsychiatry Clin.Neurosci.*, 9, 1-17.

Akbarian S., Bunney W.E., Potkin S.G., Wigal S.B., Hagman J.O., Sandman C.A., Jones E.G. (1993) Altered distribution of nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate-diaphorase cells in frontal lobe of schizophrenics implies disturbances of cortical development. *Arch.Gen.Psychiatry*, 50, 169-177.

Akil M., Pierri J.N., Whitehead R.E., Edgar C.L., Mohila C., Sampson A.R., Lewis D.A. (1999) Lamina-specific alterations in the dopamine innervation of the prefrontal cortex in schizophrenic subjects. *Am J Psychiatry*, 156, 1580-9.

Aleman A., Kahn R.S., Selten J. (2003) Sex differences in the risk of schizophrenia. evidence from meta-analysis. *Arch.Gen.Psychiatry*, 60, 565-571.

Allen A.J., Griss M.E., Folley B.S., Hawkins K.A., Pearlson G.D. (2009) Endophenotypes in schizophrenia: a selective review. *Schizophr Res.*, 109, 24-37.

Allen N.C., Bagade S., McQueen M.B., Ioannidis J.P., Kavvoura F.K., Khoury M.J., Tanzi R.E., Bertram L. (2008) Systematic meta-analyses and field synopsis of genetic association studies in schizophrenia: the SzGene database. *Nat Genet*, 40, 827-34.

Alvarez J.A. und Emory E. (2006) Executive function and the frontal lobes: a metaanalytic review. *Neuropsychol Rev*, 16, 17-42.

American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-5 development: <http://www.dsm5.org>

An der Heiden W. und Häfner H. (2000) The epidemiology of onset and course of schizophrenia. *Eur.Arch.Psychiatry Clin.Neurosci.* 250, 292-303.

Ando J., Ono Y., Wright M.J. (2001) Genetic structure of spatial and verbal working memory. *Behav Genet.*, 31, 615-24.

Andreasen N.C. (1999) A unitary model of schizophrenia: Bleuler's "fragmented phrene" as schizencephaly. *Arch Gen Psychiatry*, 56, 781-7.

Andreasen N.C. (2000) Schizophrenia: the fundamental questions: Brain. *Res.Brain Res.Rev.*, 31, 106-112.

Andreasen N.C., Nopoulos P., O'Leary D.S., Miller D.D., Wassink T., Flaum M. (1999) Defining the phenotype of schizophrenia: cognitive dysmetria and its neural mechanisms. *Biol.Psychiatry*, 46, 908-920.

Anokhin A.P., Heath A.C., Ralano A. (2003) Genetic influences on frontal brain function: WCST performance in twins. *Neuroreport.*, 14, 1975-8.

Arnsten A.F. (1997) Catecholamine regulation of the prefrontal cortex. *J Psychopharmacol*, 11, 151-62.

Arolt V, Ohrmann P, Rothermundt M. (2006) Schizophrenie und verwandte Störungen – Neurobiologie, Neurobiologie psychischer Störungen. 345-386.

Arranz M., Collier D., Sodhi M., Ball D., Roberts G., Price J., Sham P., Kerwin R. (1995) Association between clozapine response and allelic variation in 5-HT_{2A} receptor gene. *Lancet*, 346, 281-282.

Ashdown H., Dumont Y., Ng M., Poole S., Boksa , Luheshi G.N. (2006) The role of cytokines in mediating effects of prenatal infection on the fetus. implications for schizophrenia. *Mol.Psychiatry*, 11, 47-55.

Avramopoulos D., Stefanis N.C., Hantoumi I., Smyrnis N., Evdokimidis I., Stefanis C.N. (2002) Higher scores of self reported schizotypy in healthy young males carrying the COMT high activity allele. *Mol Psychiatry*, 7, 706-11.

Axelrod J. und Tomchick R. (1958) Enzymatic O-methylation of epinephrine and other catechols. *J Biol Chem*, 233, 702-5.

Baars B.J. und Franklin S. (2003) How conscious experience and working memory interact. *Trends Cogn Sci*, 7, 166-172.

Baddeley A. (1986) Working memory. *Oxford University Press*.

- Baddeley A. (1996) The fractionation of working memory. *Proc Natl Acad Sci USA*, 93, 13468-13472.
- Baddeley A. (2000) The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends Cogn Sci*, 4, 417-423.
- Baddeley A. (2003) Working memory: looking back and looking forward. *Nat Rev Neurosci*, 4, 829-839.
- Baddeley A. und Hitch G. (1974) *Working Memory*. New York, *Academic Press*.
- Baddeley A., (2007) *Working memory, thought, and action*. *Oxford University Press*.
- Baddeley A., Cocchini G., Della S.S., Logie R.H., Spinnler H. (1999) Working memory and vigilance: evidence from normal aging and Alzheimer's disease. *Brain Cogn*, 41, 87-108.
- Badner J.A. und Gershon E.S. (2002) Meta-analysis of whole-genome linkage scans of bipolar disorder and schizophrenia. *Mol Psychiatry*, 7, 405-11.
- Baiano M., David A., Versace A., Churchill R., Balestrieri M., Brambilla (2007) Anterior cingulate volumes in schizophrenia. a systematic review and a metaanalysis of MRI studies. *Schizophr.Res.*, 93, 1-12.
- Bailer U., Leisch F., Meszaros K., Lenzinger E., Willinger U., Strobl R., Heiden A., Gebhardt C., Doge E., Fuchs K., Sieghart W., Kasper S., Hornik K., Aschauer H.N. (2002) Genome scan for susceptibility loci for schizophrenia and bipolar disorder. *Biol.Psychiatry*, 52, 40-52.
- Barnett J.H., Jones P.B., Robbins T.W., Müller U. (2007) Effects of the catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism on executive function: a meta-analysis of the Wisconsin Card Sort Test in schizophrenia and healthy controls. *Mol Psychiatry*, 12, 502-9.
- Barnett J.H., Scoriels L., Munafò M.R. (2008) Meta-analysis of the cognitive effects of the catechol-O-methyltransferase gene Val158/108Met polymorphism. *Biol Psychiatry*, 64, 137-44. Erratum in (2011) *Biol Psychiatry*, 69, 389.

Bassett A.S., Caluseriu O., Weksberg R., Young D.A., Chow E.W. (2007) Catechol-O-methyl transferase and expression of schizophrenia in 73 adults with 22q11 deletion syndrome. *Biol Psychiatry*, 61, 1135-40.

Beesdo K. und Wittchen H.U. (2006) Depressive Störungen: Major Depression und Dysthymie. Klinische Psychologie & Psychotherapie. In Wittchen H.U. und Hoyer J. (Hrsg.), Heidelberg, Springer Medizin Verlag.

Benson M.A., Newey S.E., Martin-Rendon E., Hawkes R., Blake D.J. (2001) Dysbindin., a novel coiled-coil-containing protein that interacts with the dystrobrevins in muscle and brain. *J. Biol. Chem.*, 276, 24232-24241.

Berg E.A. (1948) A simple objective technique for measuring flexibility in thinking. *J Gen Psychology*, 39, 15-22.

Bergen S.E. und Petryshen T.L. (2012) Genome-wide association studies of schizophrenia: does bigger lead to better results? *Curr Opin Psychiatry*, 25, 76-82.

Bilder R.M., Lipschutz-Broch L., Reiter G., Geisler S., Mayerhoff D., Lieberman J.A. (1991) Neuropsychological deficits in the early course of first episode schizophrenia. *Schizophr Res*, 5, 198-9.

Bilder R.M., Volavka J., Czobor P., Malhotra A.K., Kennedy J.L., Ni X., Goldman R.S., Hoptman M.J., Sheitman B., Lindenmayer J.P., Citrome L., McEvoy J.P., Kunz M., Chakos M., Cooper T.B., Lieberman J.A. (2002) Neurocognitive correlates of the COMT Val(158)Met polymorphism in chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry*., 52, 701-7.

Bleich A., Brown S.L., Kahn R., van Praag H.M. (1988) The role of serotonin in schizophrenia. *Schizophr. Bull.*, 14, 297-315.

Bleuler E. und Jung C.G. (1908) Komplexe und Krankheitsursachen bei Dementia praecox. *Zentralblatt für Nervenheilkunde und Psychiatrie*., 31, 220-227.

Blouin J.L., Dombroski B.A., Nath S.K., Lasseter V.K., Wolyniec P.S., Nestadt G., Thornquist M., Ullrich G., McGrath J., Kasch L., Lamacz M., Thomas M. G., Gehrig C., Radhakrishna U., Snyder S.E., Balk K.G., Neufeld K., Swartz K.L., DeMarchi N., Papadimitriou G.N., Dikeos D.G., Stefanis C.N., Chakravarti A., Childs B., Housman

- D.E., Kazazian H.H., Antonarakis S., Pulver A.E. (1998) Schizophrenia susceptibility loci on chromosomes 13q32 and 8p21. *Nat Genet*, 20, 70-73.
- Bogerts B., Ashtari M., Degreef G., Alvir J.M., Bilder R.M., Lieberman J.A. (1990) Reduced temporal limbic structure volumes on magnetic resonance images in first episode schizophrenia. *Psychiatry Res.*, 35, 1-13.
- Braff D.L., Freedman R., Schork N.J., Gottesman I.I. (2007) Deconstructing schizophrenia: an overview of the use of endophenotypes in order to understand a complex disorder. *Schizophr Bull.*, 33, 21-32.
- Bray N.J., Buckland P.R., Williams N.M., Williams H.J., Norton N., Owen M.J., O'Donovan M.C. (2003) A haplotype implicated in schizophrenia susceptibility is associated with reduced COMT expression in human brain. *Am.J.Hum.Genet.*, 73, 152-161.
- Breier A. (1995) Serotonin, schizophrenia and antipsychotic drug action. *Schizophr.Res.*, 14, 187-202.
- Bruder G.E., Keilp J.G., Xu H., Shikhman M., Schori E., Gorman J.M., Gilliam T.C. (2005) Catechol-O-methyltransferase (COMT) genotypes and working memory: associations with differing cognitive operations. *Biol Psychiatry*, 58, 901-7.
- Brzustowicz L.M., Hodgkinson K.A., Chow E.W., Honer W.G., Bassett A.S. (2000) Location of a major susceptibility locus for familial schizophrenia on chromosome 1q21-q22. *Science*, 288, 678-682.
- Brzustowicz L.M., Honer W.G., Chow E.W., Little D., Hogan J., Hodgkinson K., Bassett A.S. (1999) Linkage of familial schizophrenia to chromosome 13q32. *Am J Hum Genet*, 65, 1096-1103.
- Buka S.L., Tsuang M.T., Torrey E.F., Klebanoff M.A., Bernstein D., Yolken R.H. (2001) Maternal infections and subsequent psychosis among offspring. *Arch.Gen.Psychiatry*, 58, 1032-1037.
- Cadenhead K.S., Carasso B.S., Swerdlow N.R., Geyer M.A., Braff D.L. (1999) Prepulse inhibition and habituation of the startle response are stable neurobiological measures in a normal male population. *Biol Psychiatry*, 45, 360-364.

- Cadenhead K.S., Light G.A., Geyer M.A., McDowell J.E., Braff D.L. (2002) Neurobiological measures of schizotypal personality disorder: defining an inhibitory endophenotype? *Am J Psychiatry*, 159, 869-871.
- Calati R., Porcelli S., Giegling I., Hartmann A.M., Möller H.J., De Ronchi D., Serretti A., Rujescu D. (2011) Catechol-o-methyltransferase gene modulation on suicidal behavior and personality traits: review, meta-analysis and association study. *J Psychiatr Res.*, 45, 309-21.
- Callicott J.H., Egan M.F., Mattay V.S., Bertolino A., Bone A.D., Verchinski B., Weinberger D.R. (2003a) Abnormal fMRI response of the dorsolateral prefrontal cortex in cognitively intact siblings of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 160, 709-719.
- Callicott J.H., Mattay V.S., Verchinski B.A., Marenco S., Egan M.F., Weinberger D.R. (2003b) Complexity of prefrontal cortical dysfunction in schizophrenia: more than up or down. *Am J Psychiatry*, 160, 2209-2215.
- Cannon T.D. (2005) The inheritance of intermediate phenotypes for schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry*, 18, 135-140.
- Cannon T.D., Gasperoni T.L., van Erp T.G., Rosso I.M. (2001) Quantitative neural indicators of liability to schizophrenia: implications for molecular genetic studies. *Am J Med Genet*, 105, 16-19.
- Cannon T.D., Huttunen M.O., Lonnqvist J., Tuulio-Henriksson A., Pirkola T., et al. (2000) The inheritance of neuropsychological dysfunction in twins discordant for schizophrenia. *Am J Hum Genet*, 67, 369-382.
- Cannon T.D., Kaprio J., Lonnqvist J., Huttunen M., Koskenvuo M. (1998) The genetic epidemiology of schizophrenia in a Finnish twin cohort. A population-based modeling study. *Arch Gen Psychiatry*, 55, 67-74.
- Cardno A.G. und Gottesman I.I. (2000) Twin studies of schizophrenia: from bow-and-arrow concordances to star wars Mx and functional genomics. *Am J Med Genet*, 97, 12-17.

- Carlsson A. (1967) Neurohumoral transmission and neuropsychiatric disorders. *Int.J.Psychiatry*, 4, 218-219.
- Carlsson A. und Lindqvist T.M. (1963) Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain. *Acta Pharmacol.Toxicol.(Copenh)*, 20, 140-144.
- Carpenter W.T., Jr. (2004) Clinical constructs and therapeutic discovery. *Schizophr Res*, 72, 69-73.
- Carroll L.S., Williams N.M., Moskvina V., Russell E., Norton N., Williams H.J., Peirce T., Georgieva L., Dwyer S., Grozeva D., Greene E., Farmer A., McGuffin P., Morris D.W., Corvin A., Gill M., Rujescu D., Sham P., Holmans P., Jones I., Kirov G., Craddock N., O'Donovan M.C., Owen M.J. (2010) Evidence for rare and common genetic risk variants for schizophrenia at protein kinase C., alpha. *Mol.Psychiatry*, 15, 1101–1111.
- Chen J., Lipska B.K., Halim N., Ma Q.D., Matsumoto M., Melhem S., Kolachana B.S., Hyde T.M., Herman M.M., Apud J., Egan M.F., Kleinman J.E., Weinberger D.R. (2004) Functional analysis of genetic variation in catechol-O-methyltransferase (COMT): effects on mRNA, protein, and enzyme activity in postmortem human brain. *Am J Hum Genet*, 75, 807-821.
- Chen W.J. und Faraone S.V. (2000) Sustained attention deficits as markers of genetic susceptibility to schizophrenia. *Am J Med Genet*, 97, 52-57.
- Chien Y.L., Liu C.M., Fann C.S., Liu Y.L., Hwu H.G. (2009) Association of the 3' region of COMT with schizophrenia in Taiwan. *J Formos Med Assoc.*, 108, 301-9.
- Choudhry Z, Sengupta S, Thakur G, Page V, Schmitz N, Grizenko N, Joobar R. (2012) Catechol-O-Methyltransferase Gene and Executive Function in Children With ADHD. *J Atten Disord.*, 2012 Mar 26. [Epub ahead of print]
- Chowdary K.V., Mirnics K., Semwal P., Wood J., Lawrence E., Bhatia T., Deshpande S.N., Ferrell R.E., Middleton F.A., Devlin B., Levitt P., Lewis D.A., Nimgaonkar V.L. (2002) Association and linkage analyses of RGS4 polymorphisms in schizophrenia. *Hum Mol Genet*, 11, 1373-1380.

Chumakov I., Blumenfeld M., Guerassimenko O., Cavarec L., Palicio M., Abderrahim H., Bougueleret L., Barry C., Tanaka H., La Rosa P., Puech A., Tahri N., Cohen-Akenine A., Delabrosse S., Lissarrague S., Picard F.P., Maurice K., Essioux L., Millasseau P., Grel P., Debailleul V., Simon A.M., Caterina D., Dufaure I., Malekzadeh K., Belova M., Luan J.J., Bouillot M., Sambucy J.L., Primas G., Saumier M., Boubkiri N., Martin-Saumier S., Nasroune M., Peixoto H., Delaye A., Pinchot V., Bastucci M., Guillou S., Chevillon M., Sainz-Fuertes R., Meguenni S., Aurich-Costa J., Cherif D., Gimalac A., Van Duijn C., Gauvreau D., Ouellette G., Fortier I., Raelson J., Sherbatich T., Riazanskaia N., Rogaev E., Raeymaekers P., Aerssens J., Konings F., Luyten W., Macciardi F., Sham P.C., Straub R.E., Weinberger D.R., Cohen N., und Cohen D. (2002) Genetic and physiological data implicating the new human gene G72 and the gene for D-amino acid oxidase in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA*, 99, 13675-13680.

Conklin H.M., Curtis C.E., Calkins M.E., Lacono, W.G. (2005) Working memory functioning in schizophrenia patients and their first-degree relatives: cognitive functioning shedding light on etiology. *Neuropsychologia*, 43, 930-942.

Cornblatt B.A. und Malhotra A.K. (2001) Impaired attention as an endophenotype for molecular genetic studies of schizophrenia. *Am J Med Genet*, 105, 11-15.

Courtney S.M., Petit L., Haxby J. V., Ungerleider L.G. (1998) The role of prefrontal cortex in working memory: examining the contents of consciousness. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 353, 1819-1828.

Cowan, N. Models of working memory (1999). New York:Cambridge University Press.

Crow T.J. (2007) How and why genetic linkage has not solved the problem of psychosis. review and hypothesis. *Am.J.Psychiatry*, 164, 13-21.

Dalman C., P Allebeck, Cullberg J., C Grunewald., Koster M (1999) Obstetric complications and the risk of schizophrenia. A longitudinal study of a national birth cohort. *Arch.Gen.Psychiatry*, 56, 234-240.

Davis K.L., Kahn R.S., Ko G., Davidson M. (1991) Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am J Psychiatry*, 148, 1474-86.

Davis K.L., Kahn R.S., Ko G., Davidson M. (1991) Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am J Psychiatry*, 148, 1474-1486.

De Bakker P.I., Yelensky R., Pe'er I., Gabriel S.B., Daly M.J., Altshuler D. (2005) Efficiency and power in genetic association studies. *Nat Genet*, 37, 1217-1223.

De Frias C.M., Annerbrink K., Westberg L., Eriksson E., Adolfsson R., Nilsson L.G. (2005) Catechol O-methyltransferase Val158Met polymorphism is associated with cognitive performance in nondemented adults. *J Cogn Neurosci*, 17, 1018-25.

De Paulis T. (2001), M-100907 (Aventis). *Curr.Opin.Investig.Drugs*, 2, 123-132.

DeLisi L.E., Shaw S.H., Crow T.J., Shields G., Smith A.B., Larach V.W., Wellman N., Loftus J., Nanthakumar B., Razi K., Stewart J., Comazzi M., Vita A., Heffner T., Sherrington R. (2002) A genome-wide scan for linkage to chromosomal regions in 382 sibling pairs with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry*, 159, 803-812.

Derrfuß J., Krämer S., Kugele O., Kugler R. (2000) Transmittersysteme und ihre Bedeutung für unser Verhalten. In Pritzel M., Dopamin und seine Bedeutung für unser Verhalten. Hamburg, Kovac.

D'Esposito M. (2007) From cognitive to neural models of working memory. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 362, 761-772.

D'Esposito M., Detre J.A., Alsop D.C., Shin R.K., Atlas S., Grossman M. (1995) The neural basis of the central executive system of working memory. *Nature*, 378, 279-281.

D'Esposito M., Postle B.R., Ballard D., Lease J. (1999) Maintenance versus manipulation of information held in working memory: an event-related fMRI study. *Brain Cogn*, 41, 66-86.

Diamond A., Briand L., Fossella J., Gehlbach L. (2004) Genetic and neurochemical modulation of prefrontal cognitive functions in children. *Am J Psychiatry*, 161, 125-32.

Diaz-Asper C.M., Goldberg T.E., Kolachana B.S., Straub R.E., Egan M.F., Weinberger D.R. (2008) Genetic variation in catechol-O-methyltransferase: effects on working memory in schizophrenic patients, their siblings, and healthy controls. *Biol Psychiatry*, 63, 72-9.

Dickerson F.B., Boronow J.J., Stallings C., Origoni A.E., Ruslanova I., Yolken R.H. (2003) Association of serum antibodies to herpes simplex virus 1 with cognitive deficits in individuals with schizophrenia. *Arch.Gen.Psychiatry*, 60, 466-472.

Dickinson D. und Elvevåg B. (2009) Genes, cognition and brain through a COMT lens. *Neuroscience*, 164, 72-87.

Dickinson D., Iannone V.N., Wilk C.M., Gold J.M. (2004) General and specific cognitive deficits in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 55, 826-833.

Doherty J.L., O'Donovan M.C., Owen M.J. (2012) Recent genomic advances in schizophrenia. *Clin Genet*, 81,103-9.

Du Bois T.M., Deng C., Huang X.F. (2005) Membrane phospholipid composition, alterations in neurotransmitter systems and schizophrenia. *Prog.Neuropsychopharmacol.Biol.Psychiatry*, 29, 878-888.

Dubertret C., Gorwood B., Ades J., Feingold J., Schwartz J.C., Sokoloff P (1998) Meta-analysis of DRD3 gene and schizophrenia. ethnic heterogeneity and significant association in Caucasians. *Am.J.Med.Gene.*, 81, 318-322.

Edvinsson L. und Krause D.N. (2002) Cerebral blood flow and metabolism. Philadelphia, Lippincott Williams und Wilkins.

Egan M.F., Goldberg T.E, Gscheidle T., Weirich M., Rawlings R., Hyde T.M, Bigelow L., Weinberger D.R. (2001a) Relative risk for cognitive impairments in siblings of patients with schizophrenia. *Biol.Psychiatry*, 50, 98-107.

Egan M.F., Goldberg T.E., Kolachana B.S., Callicott J.H., Mazzanti C.M., Straub R.E., Goldman D., Weinberger D.R. (2001b) Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA*, 98, 6917-6922.

Falkai P. und Maier W. (2006) Advances in neurobiological understanding of schizophrenia. Perspectives for new therapeutic concepts. *Nervenarzt*, 77 Suppl 2, 65-74.

Falkai P., Schneider-Axmann T., Honer W.G., Vogeley K., Schonell H., Pfeiffer U., Scherk H., Block W., Traber F., Schild H.H., Maier W., Tepest R. (2003) Influence of

genetic loading, obstetric complications and premorbid adjustment on brain morphology in schizophrenia. a MRI study. *Eur.Arch.Psychiatry Clin.Neurosci.*, 253, 92-99.

Falkai P., Vogele K., Maier W. (2001) Structural brain changes in patients with schizophrenic psychoses. From focal pathology to network disorder. *Nervenarzt*, 72, 331-41.

Fan J.B., Zhang C.S., Gu N.F., Li X.W., Sun W.W., Wang H.Y., Feng G.Y., St Clair D., He L. (2005) Catechol-O-methyltransferase gene Val/Met functional polymorphism and risk of schizophrenia: a large-scale association study plus meta-analysis. *Biol Psychiatry*, 57, 139-44.

Faraone S.V., Kremen W.S., Lyons M.J., Pepple J.R., Seidman L.J., Tsuang M.T. (1995) Diagnostic accuracy and linkage analysis: how useful are schizophrenia spectrum phenotypes? *Am J Psychiatry*, 152,1286-90.

Faraone S.V., Matise T., Svrakic D., Pepple J., Malaspina D., Suarez B., Hampe C., Zambuto C.T., Schmitt K., Meyer J., Markel P., Lee H., Harkavy F.J., Kaufmann C., Cloninger C.R., Tsuang M.T. (1998) Genome scan of European-American schizophrenia pedigrees: results of the NIMH Genetics Initiative and Millennium Consortium. *Am J Med Genet*, 81, 290-295.

Faraone S.V., Seidman L.J., Kremen W.S., Toomey R., Pepple J.R., Tsuang M.T. (2000) Neuropsychologic functioning among the nonpsychotic relatives of schizophrenic patients: the effect of genetic loading. *Biol Psychiatry*, 48, 120-126.

Farmer A.E., McGuffin P., Gottesman I.I. (1987) Twin concordance for DSM-III schizophrenia. Scrutinizing the validity of the definition. *Arch Gen Psychiatr*, 44, 634-641.

Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. (1975) "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.*, 12, 189-98.

Fossella J., Sommer T., Fan J., Wu Y., Swanson J.M., Pfaff D.W., Posner M.I. (2002) Assessing the molecular genetics of attention networks. *BMC Neurosci*, 3, 14.

Frank M.J.und Fossella J.A. (2011) Neurogenetics and pharmacology of learning, motivation, and cognition. *Neuropsychopharmacology.*, 36, 133-52.

Franke P., Maier W., Hain C., Klingler T. (1992) Wisconsin Card Sorting Test: an indicator of vulnerability to schizophrenia? *Schizophr Res*, 6, 243-249.

Frankle W.G. und Laruelle M. (2002) Neuroreceptor imaging in psychiatric disorders. *Ann.Nucl.Med.*, 16, 437-446.

Franzek E. und Beckmann H. (1996) Genetic heterogeneity of schizophrenia. Results of a systematic twin study. *Nervenarzt*, 67, 583-594.

Friedman D. und Squires-Wheeler E. (1994) Event-related potentials (ERPs) as indicators of risk for schizophrenia. *Schizophr Bull*, 20, 63-74.

Fullston T., Gabb B., Callen D. et al. (2011) Inherited balanced translocation t(9;17)(q33.2;q25.3) concomitant with a 16p13.1 duplication in a patient with schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 156, 204–214.

Funke B., Malhotra A.K., Finn C.T., Plocik A.M., Lake S.L., Lencz T., DeRosse P., Kane J.M., Kucherlapati R. (2005) COMT genetic variation confers risk for psychotic and affective disorders: a case control study. *Behav Brain Funct*, 1, 19.

Galderisi S., Maj M., Kirkpatrick B., Piccardi P., Mucci A., Invernizzi G., Rossi A., Pini S., Vita A., Cassano P., Stratta P., Severino G., Del Zompo M. (2005) COMT Val(158)Met and BDNF C(270)T polymorphisms in schizophrenia: a case-control study. *Schizophr Res.*, 73, 27-30.

Gasparini M., Fabrizio E., Bonifati V., Meco G. (1997) Cognitive improvement during Tolcapone treatment in Parkinson's disease. *J Neural Transm*, 104, 887-94.

Giakoumaki S.G., Roussos P., Pallis E.G., Bitsios P. (2011) Sustained attention and working memory deficits follow a familial pattern in schizophrenia. *Arch Clin Neuropsychol.*, 26, 687-95.

Girgenti M.J., LoTurco J.J., Maher B.J. (2012) ZNF804a regulates expression of the schizophrenia-associated genes PRSS16, COMT, PDE4B, and DRD2. *PLoS One*, 7, e32404.

Giusti-Rodríguez P. und Sullivan P.F. (2013) The genomics of schizophrenia: update and implications. *J Clin Invest*, 123, 4557-63.

- Glahn D.C., Therman S., Manninen M., Huttunen M., Kaprio J., Lonqvist J., Cannon T.D. (2003) Spatial working memory as an endophenotype for schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 53, 624-626.
- Glatt S.J., Faraone S.V., Tsuang M.T. (2003) Association between a functional catechol O-methyltransferase gene polymorphism and schizophrenia: meta-analysis of case-control and family-based studies. *Am J Psychiatry*, 160, 469-76.
- Glessner J.T., Reilly M.P., Kim C.E. et al. (2010) Strong synaptic transmission impact by copy number variations in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci*, 107, 10584–10589.
- Gogos J.A., Morgan M., Luine V., Santha M., Ogawa S., Pfaff D., Karayiorgou M. (1998) Catechol-O-methyltransferase-deficient mice exhibit sexually dimorphic changes in catecholamine levels and behavior. *Proc Natl Acad Sci USA*, 95, 9991-9996.
- Gold J.M., Carpenter C., Randolph C., Goldberg T.E., Weinberger D.R. (1997) Auditory working memory and Wisconsin Card Sorting Test performance in schizophrenia. *Arch.Gen.Psychiatry*, 54, 159-165.
- Goldberg T.E. und Weinberger D.R. (2004) Genes and the parsing of cognitive processes. *Trends Cogn Sci.*, 8, 325-35.
- Goldberg T.E., Egan M.F., Gscheidle T., Coppola R., Weickert T., Kolachana B.S., Goldman D., Weinberger D.R. (2003) Executive subprocesses in working memory: relationship to catechol-O-methyltransferase Val158Met genotype and schizophrenia. *Arch.Gen.Psychiatry*, 60, 889-896.
- Goldberg T.E., Torrey E.F., Gold J.M., Bigelow L.B., Ragland R.D., Taylor E., Weinberger D.R. (1995) Genetic risk of neuropsychological impairment in schizophrenia: a study of monozygotic twins discordant and concordant for the disorder. *Schizophr Res.*, 17, 77-84.
- Goldman-Rakic P.S. (1987) Circuitry of primate prefrontal cortex and regulation of behavior by representational memory, in *Handbook of physiology* (Plum F.M.U., ed.), 373-417. American Physiological Society, Washington.
- Goldman-Rakic P.S. (1994) Working memory dysfunction in schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 6, 348-357.

Goldman-Rakic P.S. (1995) Architecture of the prefrontal cortex and the central executive. *Ann N Y Acad Sci*, 769, 71-83.

Goldman-Rakic P.S. (2001) Working memory dysfunction in schizophrenia. In Salloway, S.P., Malloy, P.F., Duffy, J.D., (eds.), *The frontal lobes and neuropsychiatric illness*. American Psychiatric Publishing, Inc, Washington DC.

Gottesman I.I. und Gould T.D. (2003) The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry*, 160, 636-645.

Grace A.A. (1992) The depolarization block hypothesis of neuroleptic action: implications for the etiology and treatment of schizophrenia. *J Neural Transm Suppl*, 36, 91-131.

Grant D.A. und Berg E.A. (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, 404-411.

Greenberg D.A., Delgado-Escueta A.V., Widelitz H., Sparkes R.S., Treiman L., Maldonado H.M., Park M.S., Terasaki P.I. (1988) Juvenile myoclonic epilepsy (JME) may be linked to the BF and HLA loci on human chromosome 6. *Am J Med Genet*, 31, 185-92.

Grewe K.W., Love J.M., Sherwin E., Mathias C.W., Ramzinski P., et al. (2002) Wisconsin Card Sorting Test in chronic severe traumatic brain injury: factor structure and performance subgroups. *Brain Inj.*, 16, 29-40.

Grossman M.H., Emanuel B.S., Budarf M.L. (1992) Chromosomal mapping of the human catechol-O-methyltransferase gene to 22q11.1-q11.2. *Genomics*, 12, 822-5.

Gruber O., Falkai P., Schneider-Axmann T., Schwab S.G., Wagner M., Maier W (2008) Neuregulin-1 haplotype HAP(ICE) is associated with lower hippocampal volumes in schizophrenic patients and in non-affected family members. *J.Psychiatr.Res.*

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, 153-160.

- Guilmatre A., Dubourg C., Mosca A.L. et al. (2009) Recurrent rearrangements in synaptic and neurodevelopmental genes and shared biologic pathways in schizophrenia, autism, and mental retardation. *Arch Gen Psychiatry*, 66, 947–956.
- Gur R.E., Calkins M.E., Gur R.C., Horan W.P., Nuechterlein K.H., et al. (2007) The consortium on the genetics of schizophrenia: neurocognitive endophenotypes. *Schizophr Bull*, 33, 49-68.
- Gurling H.M., Kalsi G., Brynjolfson J., Sigmundsson T., Sherrington R., Mankoo B.S., Read T., Murphy P., Blaveri E., McQuillin A., Petursson H., Curtis D. (2001) Genomewide genetic linkage analysis confirms the presence of susceptibility loci for schizophrenia, on chromosomes 1q32.2, 5q33.2, and 8p21-22 and provides support for linkage to schizophrenia, on chromosomes 11q23.3-24 and 20q12.1-11.23. *Am J Hum Genet*, 68, 661-673.
- Häfner H. (2005) Das Rätsel Schizophrenie, eine Krankheit wird entschlüsselt, C.H.Beck oHG Verlag, München.
- Häfner H. und An der Heiden W. (2003) Course and outcome of schizophrenia. Schizophrenia. Oxford, Blackwell Publishing, 101-141.
- Harrison P.J. (1999) The neuropathology of schizophrenia. A critical review of the data and their interpretation. *Brain*, 122, 593-624.
- Harrison P.J. und Weinberger D.R. (2005) Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence. *Mol Psychiatry*, 10, 40-68.
- Heaton R.K., Chelune G.J., Talley J.L., Kay G.G., Curtiss G. (1993a) Wisconsin Card Sorting Test Manual: Revised and Expanded. *Psychological Assessment Resources*, Odessa FL.
- Heaton R.K., Grant D.A., Berg E.A. (1993b) Wisconsin Card Sorting Test manual Odessa, Fla. *Psychological Assessment Resources*.
- Heaton R.K., Staff P.A., Goldin J.N. (2003) Wisconsin Card Sorting Test: Computer Version 4 Research Edition (WCST:CV4) *User's Manual. Psychological Assessment Resources*, Odessa FL.

Henseler I. und Gruber O. (2007) Working memory dysfunctions in psychiatric disorders. *Nervenarzt*, 78, 991-996.

Ho B.C., Wassink T.H., O'Leary D.S., Sheffield V.C., Andreasen N.C. (2005) Catechol-O-methyl transferase Val158Met gene polymorphism in schizophrenia: working memory, frontal lobe MRI morphology and frontal cerebral blood flow. *Mol Psychiatry*. 229, 287-98.

Holliday E.G., Mowry B.J., Nyholt D.R. (2008) A reanalysis of 409 European-Ancestry and African American schizophrenia pedigrees reveals significant linkage to 8p23.3 with evidence of locus heterogeneity. *Am.J.Med.Genet.B Neuropsychiatr.Genet.*, 147, 1080-1088.

Holmans P.A., Riley B., Pulver A.E., Owen M.J., Wildenauer D.B., Gejman P.V., Mowry B.J., Laurent C., Kendler C.S., Nestadt G., Williams N.M., Schwab S.G., Sanders A.R., Nertney D., Mallet J., Wormley B., Lasseter V.K., O'Donovan M.C., Duan J., Albus M., Alexander M., Godard S., Ribble R., Liang K.Y., Norton N., Maier W., Papadimitriou G., Walsh D., Jay M., O'Neill A., Lerer F.B., Dikeos D., Crowe R.R., Silverman J.M., Levinson D.F. (2009) Genomewide linkage scan of schizophrenia in a large multicenter pedigree sample using single nucleotide polymorphisms. *Mol.Psychiatry*, 14, 786-795.

Holzman P.S., Kringlen E., Levy D.L., Proctor L.R., Haberman S.J., Yasillo N.J. (1977) Abnormal-pursuit eye movements in schizophrenia. Evidence for a genetic indicator. *Arch Gen Psychiatry*, 34, 802-805.

Horn A.S. und Snyder S.H. (1971) Chlorpromazine and dopamine: conformational similarities that correlate with the antischizophrenic activity of phenothiazine drugs. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 68, 2325-2328.

Hsiao J.K., Colison J., Bartko J.J., Doran A.R., Konicki P.E., Potter W.Z., Pickar D. (1993) Monoamine neurotransmitter interactions in drug-free and neuroleptic-treated schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry.*, 50, 606-14.

Hwu H.G., Lin M.W., Lee P.C., Lee S.F., Ou-Yang W.C., Liu C.M. (2000) Evaluation of linkage of markers on chromosome 6p with schizophrenia in Taiwanese families. *Am.J.Med.Genet.*, 96, 74-78.

- Ikeda M., Aleksic B., Kinoshita Y. et al. (2011) Genome-wide association study of schizophrenia in a Japanese population. *Biol Psychiatry*, 69, 472–478.
- Inada T., Nakamura A., Iijima Y. (2003) Relationship between catechol-O-methyltransferase polymorphism and treatment-resistant schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 120, 35-9.
- Inayama Y., Yoneda H., Sakai T., Ishida T., Nonomura Y., Kono Y., Takahata R., Koh J., Sakai J., Takai A., Inada Y., Asaba H (1996) Positive association between a DNA sequence variant in the serotonin 2A receptor gene and schizophrenia. *Am.J.Med.Genet.*, 67, 103-105.
- Ingason A., Rujescu D., Cichon S et al. (2011) Copy number variations of chromosome 16p13.1 region associated with schizophrenia. *Mol Psychiatry*, 16, 17-25.
- Ingram F., Greve K.W., Ingram P.T., Soukup V.M. (1999) Temporal stability of the Wisconsin Card Sorting Test in an untreated patient sample. *Br. J. Clin. Psychol.*, 38, 209-211.
- Ingvar D.H. und Franzen G. (1974) Distribution of cerebral activity in chronic schizophrenia. *Lancet*, 2, 1484-1486.
- International HapMap Consortium (2005) A haplotype map of the human genome. *Nature*, 437, 1299-1320.
- International HapMap Project (<http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov>)
- Invitrogen (2008) Quant-iT™ PicoGreen® dsDNA Reagent and Kits. <http://probes.invitrogen.com/media/pis/mp07581.pdf>.
- Ira E., Zanoni M., Ruggieri M., Dazzan P., Tosato S. (2013) COMT, neuropsychological function and brain structure in schizophrenia: a systematic review and neurobiological interpretation. *J Psychiatry Neurosci*, 38, 120178.
- Iritani S. (2007) Neuropathology of schizophrenia: a mini review. *Neuropathology*, 27, 604-608.
- Ittiwut R., Listman J.B., Ittiwut C., Cubells J.F., Weiss R.D., Brady K., Oslin D., Farrer L.A., Kranzler H.R., Gelernter J. (2011) Association between polymorphisms in catechol-

O-methyltransferase (COMT) and cocaine-induced paranoia in European-American and African-American populations. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.*, 156, 651-60.

Jablensky A. und Cole S.W. (1997) Is the earlier age at onset of schizophrenia in males a confounded finding? Results from a cross-cultural investigation. *Br J Psychiatry*, 170, 234-240.

Jones H.M. und Pilowsky L.S (2002) Dopamine and antipsychotic drug action revisited. *Br.J.Psychiatry*, 181, 271-275.

Joober R., Gauthier J., Lal S., Bloom D., Lalonde P., Rouleau G., Benkelfat C., Labelle A. (2002) Catechol-O-methyltransferase Val-108/158-Met gene variants associated with performance on the Wisconsin Card Sorting Test. *Arch Gen Psychiatry*, 59, 662-3.

Jurinke C., Oeth P., Van den Boom D. (2004) MALDI-TOF mass spectrometry: a versatile tool for high-performance DNA analysis. *Mol.Biotechnol.*, 26, 147-164.

Kane J., Honigfeld G., Singer J., Meltzer H. (1988) Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry*, 45, 789-96.

Kapur S. und Remington G. (1996) Serotonin-dopamine interaction and its relevance to schizophrenia. *Am.J.Psychiatry*, 153, 466-476.

Kapur S., Zipursky R.B., Remington G. (1999) Clinical and theoretical implications of 5-HT₂ and D₂ receptor occupancy of clozapine, risperidone, and olanzapine in schizophrenia. *Am.J.Psychiatry*, 156, 286-293.

Karoum F., Chrapusta S.J., Egan M.F. (1994) 3-Methoxytyramine is the major metabolite of released dopamine in the rat frontal cortex: reassessment of the effects of antipsychotics on the dynamics of dopamine release and metabolism in the frontal cortex, nucleus accumbens, and striatum by a simple two pool model. *J Neurochem*, 63, 972-979.

Kay S.R., Fiszbein A., Opler L.A. (1987) The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*, 13, 261-76.

- Keefe R.S. (2000) Working memory dysfunction and its relevance to schizophrenia., *Cognition in schizophrenia: Impairments, importance, and treatment strategies. Oxford University Press*, 16-50.
- Keller A., Castellanos F.X., Vaituzis A.C., Jeffries N.O., Giedd J.N., Rapoport J.L. (2003) Progressive loss of cerebellar volume in childhood-onset schizophrenia. *Am.J.Psychiatry*, 160, 128-133.
- Kendler K.S., Gruenberg A.M., Kinney D.K. (1994) Independent diagnoses of adoptees and relatives as defined by DSM-III in the provincial and national samples of the Danish Adoption Study of Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 51, 456-468.
- Kendler K.S., MacLean C.J., O'Neill F.A., Burke J., Murphy B., Duke F., Shinkwin R., Easter S.M., Webb B.T., Zhang J., Walsh D., Straub R.E. (1996) Evidence for a schizophrenia vulnerability locus on chromosome 8p in the Irish Study of High-Density Schizophrenia Families. *Am J Psychiatry*, 153, 1534-1540.
- Keshavan M.S., Tandon R., Boutros N.N., Nasrallah H.A. (2008) Schizophrenia, "just the facts". what we know in 2008 Part 3. neurobiology. *Schizophr.Res.*, 106, 89-107.
- Kety S.S., Wender P.H., Jacobsen B., Ingraham L.J., Jansson L., Faber B., Kinney D.K. (1994) Mental illness in the biological and adoptive relatives of schizophrenic adoptees. Replication of the Copenhagen Study in the rest of Denmark. *Arch Gen Psychiatry*, 51, 442-455.
- Kim Y., Zerwas S., Trace S.E., Sullivan P.F. (2011) Schizophrenia genetics: where next? *Schizophr Bull.*, 37, 456-63.
- Kircher T. und Gauggel S. (2008) Neuropsychologie der Schizophrenie: Symptome, Kognition, Gehirn: Symtome, Kognition, Gehirn. Berlin, Heidelberg, Springer Verlag.
- Kirov G., Grozeva D., Norton N. et al. (2009) Support for the involvement of large copy number variants in the pathogenesis of schizophrenia. *Hum Mol Genet*, 18, 1497–1503.
- Kirov G., Gumus D., Chen W. et al. (2008) Comparative genome hybridization suggests a role for NRXN1 and APBA2 in schizophrenia. *Hum Mol Genet*, 17, 458–465.

- Kirov G., Zaharieva I., Georgieva L., Moskvina V., Nikolov I., Cichon S., Hillmer A., Toncheva D., Owen M.J., O'Donovan M.C. (2009) A genome-wide association study in 574 schizophrenia trios using DNA pooling. *Mol.Psychiatry*, 14, 796-803.
- Knable M.B., Egan M.F., Heinz A., Gorey J., Lee K.S., Coppola R., Weinberger D.R. (1997) Altered dopaminergic function and negative symptoms in drug-free patients with schizophrenia. [123I]-iodobenzamide SPECT study. *Br J Psychiatry.*, 171, 574-7.
- Kneavel M., Gogos J. A., Karayiorgou K., Luine V. (2000) Interaction of COMT gene deletion and environment on cognition. *SocNeurosciAbstracts*, 26, 1-2.
- Konradi C. und Heckers S. (2003) Molecular aspects of glutamate dysregulation: implications for schizophrenia and its treatment. *Pharmacol.Ther.*, 97, 153-179.
- Kornhuber J., Beckmann H., Riederer P. (1990) Das dopaminerg-glutamaterge Gleichgewicht unter dem Aspekt von schizophrener Plus- und Minussymptomatik. MöllerH.J. und Pelzer E. Neuere Ansätze zur Diagnostik und Therapie schizophrener Minussymptomatik. Berlin, Heidelberg, New York, Tokio, Springer Verlag, 119-126.
- Kotler M., Barak P., Cohen H., Averbuch I.E., Grinshpoon A., Gritsenko I., Nemanov L., Ebstein R.P. (1999) Homicidal behavior in schizophrenia associated with a genetic polymorphism determining low catechol O-methyltransferase (COMT) activity. *Am J Med Genet*, 88, 628-33.
- Kraepelin E. (1896) *Psychiatrie - Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte*. Leipzig., Barth.
- Kremen W.S., Eisen S.A., Tsuang M.T., Lyons M.J. (2007) Is the Wisconsin Card Sorting Test a useful neurocognitive endophenotype? *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 144, 403-6.
- Kunugi H., Nanko S., Murray R.M. (2001) Obstetric complications and schizophrenia. prenatal underdevelopment and subsequent neurodevelopmental impairment. *Br.J.Psychiatry Suppl.*, 40, 25-29.
- Lachman H.M., Morrow B., Shprintzen R., Veit S., Parsia S.S., Faedda G., Goldberg R., Kucherlapati R., Papolos D.F. (1996) Association of codon 108/158 catechol-O-

methyltransferase gene polymorphism with the psychiatric manifestations of velo-cardio-facial syndrome. *Am J Med Genet.*, 67, 468-72.

Laruelle M., Abi-Dargham A., Gil R., Kegeles L., Innis R. (1999) Increased dopamine transmission in schizophrenia: relationship to illness phases. *Biol.Psychiatry*, 46, 56-72.

Laruelle M., Abi-Dargham A., van Dyck C.H., Gil R., D'Souza C.D., Erdos J., McCance E., Rosenblatt W., Fingado C., Zoghbi S.S., Baldwin R.M., Seibyl J.P., Krystal J.H., Charney D.S., Innis R.B. (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, 9235-9240.

Lee B., Vogel S., Sisk S., Daniel A., Yao J. (2014) C-22The Effects of Dopamine Antagonism on Reward Learning in Schizophrenia. *Arch Clin Neuropsychol*, 29, 580.

Lencz T., Morgan T.V., Athanasiou M., Dain B., Reed C.R., et al. (2007) Converging evidence for a pseudoautosomal cytokine receptor gene locus in schizophrenia. *Mol Psychiatry*, 12, 572-580.

Lerer B., Segman R.H., Hamdan A., Kanyas K., Karnl O., Kohn O., Korner M., Lanktree M., Kaadan M., Turetsky N., Yakir A., Kerem B., Macciardi F (2003) Genome scan of Arab Israeli families maps a schizophrenia susceptibility gene to chromosome 6q23 and supports a locus at chromosome 10q24. *Mol.Psychiatry*, 8, 488-498.

Levinson D.F., Duan J., Oh S. et al. (2011) Copy number variants in schizophrenia. confirmation of five previous findings and new evidence for 3q29 microdeletions and VIPR2 duplications. *Am J Psychiatry*, 168, 302–316.

Levinson D.F., Holmans P., Straub R.E., Owen M.J., Wildenauer D.B., Gejman P.V., Pulver A.E., Laurent C., Kendler K.S., Walsh D., Norton N., Williams N.M., Schwab S.G., Lerer B., Mowry B.J., Sanders A.R., Antonarakis S.E., Blouin J.L., Deleuze J.F., Mallet J. (2000) Multicenter linkage study of schizophrenia candidate regions on chromosomes 5q, 6q, 10p, and 13q: schizophrenia linkage collaborative group III. *Am J Hum Genet*, 67, 652-663.

Levy R. und Goldman-Rakic P.S. (2000) Segregation of working memory functions within the dorsolateral prefrontal cortex. *Exp Brain Res.*, 133, 23-32.

Leweke F.M., Gerth C.W., Koethe D., Klosterkötter J., Ruslanova I., Krivogorsky B., Torrey E.F., Yolken R.H. (2004) Antibodies to infectious agents in individuals with recent onset schizophrenia. *Eur.Arch.Psychiatry Clin.Neurosci.*, 254, 4-8.

Lewis C.M., Levinson D.F., Wise L.H., DeLisi L.E., Straub R.E., Hovatta I., Williams N.M., Schwab S.G., Pulver A.E., Faraone S.V., Brzustowicz L.M., Kaufmann C.A., Garver D.L., Gurling H.M., Lindholm E., Coon H., Moises H.W., Byerley W., Shaw S.H., Mesen A., Sherrington R., O'Neill F.A., Walsh D., Kendler K.S., Ekelund J., Paunio T., Lonnqvist J., Peltonen L., O'Donovan M.C., Owen M. J., Wildenauer D.B., Maier W., Nestadt G., Blouin J.L., Antonarakis S.E., Mowry B.J., Silverman J.M., Crowe R.R., Cloninger C.R., Tsuang M.T., Malaspina D., Harkavy-Friedman J.M., Svrakic D.M., Bassett A.S., Holcomb J., Kalsi G., McQuillin A., Brynjolfson J., Sigmundsson T., Petursson H., Jazin E., Zoega T., Helgason T. (2003) Genome scan meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder, part II: Schizophrenia. *Am J Hum Genet*, 73, 34-48.

Lewis D.A. (2002) In pursuit of the pathogenesis and pathophysiology of schizophrenia: where do we stand? *Am.J.Psychiatry*, 159, 1467-1469.

Lewis G., David A., Andréasson S., Allebeck P. (1992) Schizophrenia and city life. *Lancet*, 340, 137-40.

Lewis M.S. (1989) Age incidence and schizophrenia. Part I. The season of birth controversy. *Schizophr.Bull.*, 15, 59-73.

Li C.S. (2004) Do schizophrenia patients make more perseverative than non-perseverative errors on the Wisconsin Card Sorting Test? A meta-analytic study. *Psychiatry Res.*, 129, 179-90.

Li W.J., Kou C.G., Yu Y., Sun S., Zhang X., Kosten T.R., Zhang X.Y.(2012) Association of catechol-O-methyltransferase gene polymorphisms with schizophrenia and negative symptoms in a Chinese population. *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.*, 159, 370-5.

Liao S.Y., Lin S.H., Liu C.M., Hsieh M.H., Hwang T.J., Liu S.K., Guo S.C., Hwu H.G., Chen W.J. (2009) Genetic variants in COMT and neurocognitive impairment in families of patients with schizophrenia. *Genes Brain Behav.*, 8, 228-37.

Lidow M.S., Williams G.V., Goldman-Rakic P.S. (1998) The cerebral cortex: a case for a common site of action of antipsychotics. *Trends Pharmacol.Sci.*, 19, 136-140.

Light G.A. und Braff D.L. (1999) Human and animal studies of schizoprenia-related gating deficits. *Curr Psychiatry Rep*, 1, 31-40.

Lotta T., Vidgren J., Tilgmann C., Ulmanen I., Melén K., Julkunen I., Taskinen J. (1995) Kinetics of human soluble and membrane-bound catechol O-methyltransferase: a revised mechanism and description of the thermolabile variant of the enzyme. *Biochemistry*, 34, 4202-10.

Lundström K., Tehunen J., Tilgmann C., Karhunen, T., Panula, P. Ulmanen I. (1995) Cloning, expression and structure of catechol-O-methyltransferase. *Biochim-BiophysActa*, 1251, 1-10.

Magri C., Sacchetti E., Traversa M. et al. (2010) New copy number variations in schizoprenia. *PLoS One*, 5, 13422.

Mah S., Nelson M.R., Delisi L.E., Reneland R.H., Markward N., James M.R., Nyholt D.R., Hayward N., Handoko H., Mowry B., Kammerer S., Braun A. (2006) Identification of the semaphorin receptor PLXNA2 as a candidate for susceptibility to schizoprenia. *Mol Psychiatry*, 11, 471-8.

Maier W., Lichtermann D., Rietschel M., Held T., Falkal P., Wagner M., Schwab S. (1999) Genetik schizophrener Störungen Neuere Konzepte und Befunde. *Nervenarzt*, 70, 955-969.

Malhotra A.K., Kestler L.J., Mazzanti C., Bates J.A., Goldberg T., Goldman D. (2002) A functional polymorphism in the COMT gene and performance on a test of prefrontal cognition. *Am J Psychiatry*, 159, 652-654.

Männistö P.T. und Kaakkola S. (1999) Catechol-O-methyltransferase (COMT): biochemistry, molecular biology, pharmacology, and clinical efficacy of the new selective COMT inhibitors. *Pharmacol Rev*, 51, 593-628.

Matsumoto M., Weickert C.S., Beltaifa S., Kolachana B., Chen J., Hyde T.M., Herman M.M., Weinberger D.R., Kleinman J.E. (2003) Catechol O-methyltransferase (COMT)

mRNA expression in the dorsolateral prefrontal cortex of patients with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 28, 1521-30.

McCarthy S.E., Makarov V., Kirov G. et al. (2009) Microduplications of 16p11.2 are associated with schizophrenia. *Nat Genet*, 41, 1223–1227.

McClellan J.M., Susser E., King M.C. (2007) Schizophrenia. a common disease caused by multiple rare alleles. *Br.J.Psychiatry*, 190, 194-199.

McDonald C., Grech A., Toulopoulou T., Schulze K., Chapple B., Sham P., Walshe M., Sharma T., Sigmundsson T., Chitnis X., Murray R.M. (2002) Brain volumes in familial and non-familial schizophrenic probands and their unaffected relatives. *Am J Med Genet*, 114, 616-625.

McDowell J.E., Myles-Worsley M., Coon H., Byerley W., Clementz B.A. (1999) Measuring liability for schizophrenia using optimized antisaccade stimulus parameters. *Psychophysiology*, 36, 138-141.

McGrath J. und Murray R. (1995) Risk factors for schizophrenia. From conception to birth. *Schizophrenia* (eds S.R. Hirsch & D.R.Weinberger), Blackwell Science, Oxford, 187-205.

McGrath J., Saha S., Welham J., El Saadi O., MacCauley C., Chant D. (2004) A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. *BMC Med*, 2, 13.

McGrath J., Saha S., Welham J., El Saadi O., MacCauley C., Chant D. (2004) A systematic review of the incidence of schizophrenia. The distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. *BMC.Med.*, 2, 13.

McGue M. und Gottesman I.I. (1991) The genetic epidemiology of schizophrenia and the design of linkage studies. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.*, 240(3), 174-81.

McNeil T.F., Cantor-Graae E., Sjostrom K. (1994) Obstetric complications as antecedents of schizophrenia. empirical effects of using different obstetric complication scales. *J.Psychiatr.Res.*, 28, 519-530.

Meltzer H.Y. (1997) Treatment-resistant schizophrenia-the role of clozapine. *Curr.Med.Res Opin.*, 14, 1-20.

Meltzer H.Y., Park S., Kessler R. (1999) Cognition, schizophrenia, and the atypical antipsychotic drugs. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A*, 96, 13591-13593.

Meyer U., Murray P.J., Urwyler A., Yee B.K., Schedlowski M., Feldon J. (2008) Adult behavioral and pharmacological dysfunctions following disruption of the fetal brain balance between pro-inflammatory and IL-10-mediated antiinflammatory signaling. *Mol.Psychiatry*, 13, 208-221.

Meyer-Lindenberg A. (2010) Imaging genetics of schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci.*, 12, 449-56.

Meyer-Lindenberg A., Kohn P.D., Kolachana B., Kippenhan S., McInerney-Leo A., Nussbaum R., Weinberger D.R., Berman K.F. (2005) Midbrain dopamine and prefrontal function in humans: interaction and modulation by COMT genotype. *Nat Neurosci*, 8, 594-6.

Miller G.A., Galanter E., Pribram K.H. (1960) Plans and structure of behaviour. New York, Rinehart and Winston.

Mirnic K., Middleton F.A., Stanwood G.D., Lewis D.A., Levitt P (2001) Diseasespecific changes in regulator of G-protein signaling 4 (RGS4) expression in schizophrenia. *Mol.Psychiatry*, 6, 293-301.

Mitelman S.A., Shihabuddin L., Brickman A.M., Hazlett E.A., Buchsbaum M.S. (2003) MRI assessment of gray and white matter distribution in Brodmann's areas of the cortex in patients with schizophrenia with good and poor outcomes. *Am.J.Psychiatry*, 160, 2154-2168.

Miyake, A. und Shah, N.J. (1999) Models of working memory: Mechanisms of active maintenance and executive control. New York: Cambridge University Press.

Moises H.W., Yang L., Kristbjarnarson H., Wiese C., Byerley W., Macciardi F., Arolt V., Blackwood D., Liu X., Sjogren B. (1995) An international two-stage genome-wide search for schizophrenia susceptibility genes. *Nat Genet.*, 11, 321-324.

Möller H.J., Laux G., Kapfhammer H.P. (2011) Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie. Berlin Heidelberg, Springer Verlag.

- Möller H.J., Laux G., und Deister A. (2009) Psychiatrie und Psychotherapie. *Duale Reihe*. Stuttgart, Thieme Verlag.
- Moore H., West A.R., Grace A.A., (1999) The regulation of forebrain dopamine transmission: relevance to the pathophysiology and psychopathology of schizophrenia. *Biol.Psychiatry*, 46, 40-55.
- Moore T.H., Zammit S., Lingford-Hughes A., Barnes T.R., Jones P.B., Burke M., Lewis G. (2007) Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes. a systematic review. *Lancet*, 370, 319-328.
- Moreno-De-Luca D., Mulle J.G., Kaminsky E.B. et al. (2010) Deletion 17q12 is a recurrent copy number variant that confers high risk of autism and schizophrenia. *Am J Hum Genet*, 87, 618–630.
- Morris D.W., McGhee K.A., Schwaiger S., Scully P., Quinn J., Meagher D., Waddington J.L., Gill M., Corvin A.P. (2003) No evidence for association of the dysbindin gene [DTNBP1] with schizophrenia in an Irish population-based study. *Schizophr.Res.*, 60, 167-172.
- Mortensen P.B., Pedersen C.B., Westergaard T., Wohlfahrt J., Ewald H., Mors O., Andersen P.K., Melbye M. (1999) Effects of family history and place and season of birth on the risk of schizophrenia. *N Engl J Med*, 340, 603-8.
- Mulle J.G., Dodd A.F., McGrath J.A. et al. (2010) Microdeletions of 3q29 confer high risk for schizophrenia. *Am J Hum Genet*, 87, 229–236.
- Munafò M.R., Bowes L., Clark T.G., Flint J. (2005) Lack of association of the COMT (Val158/108 Met) gene and schizophrenia: a meta-analysis of case-control studies. *Mol Psychiatry*, 10, 765-70.
- Murray C.J.L. und Lopez A.D. (Eds.) (1996) The Global Burden of Disease: a Comprehensive Assessment of Mortality an Disability from Diseases, Injuries, and Risk Factors in 1990 and Projected to 2020. *Harvard University Press, Cambridge, MA*.
- Nairne J.S. (1990) A feature model of immediate memory. *Mem Cognit*, 18, 251-269.

Napolitano A, Cesura AM, Da Prada M. (1995) The role of monoamine oxidase and catechol O-methyltransferase in dopaminergic neurotransmission. *J Neural Transm Suppl*, 45, 35-45.

NCBI, Database of Single Nucleotide Polymorphisms (dbSNP). Bethesda (MD). National Center for Biotechnology Information., National Library of Medicine. (dbSNP Build ID. {build ID}). Available from. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/>

Need A.C., Ge D., Weale M.E. et al. (2009) A genome-wide investigation of SNPs and CNVs in schizophrenia. *PLoS Genet*, 5, e1000373.

Ng M.Y., Levinson D.F., Faraone S.V., Suarez B.K., DeLisi L.E., Arinami T., Riley B., Paunio T., Pulver A.E., Irmansyah H., Holmans P.A., Escamilla M., Wildenauer D.B., Williams N.M., Laurent C., Mowry B.J., Brzustowicz L.M., Maziade M., Sklar P., Garver D.L., Abecasis G.R., Lerer M., Fallin M.D., Gurling H.M., Gejman P.V., Lindholm E., Moises H.W., Byerley W., Wijsman E.M., Forabosco P., Tsuang M.T., Hwu H.G., Okazaki Y., Kendler K.S., Wormley B., Fanous A., Walsh D., O'Neill F.A., Peltonen L., Nestadt G., Lasseter V.K., Liang K.Y., Papadimitriou G.M., Dikeos D.G., Schwab S.G., Owen M.J., O'Donovan M.C., Norton N., Hare E., Raventos H., Nicolini H., Albus M., Maier W., Nimgaonkar V.L., Terenius L., Mallet T., Jay, Godard S., Nertney D., Alexander M., Crowe R.R., Silverman J.M., Bassett A.S., Roy M.A., Merette C, Pato C.N., Pato M.T., Roos J.L., Kohn Y., Amann-Zalcenstein D., Kalsi D., McQuillin A., Curtis D., Brynjolfson J, Sigmundsson T., Petursson H., Sanders A.R., Duan J., Jazin E., Myles-Worsley M., Karayiorgou M., Lewis C.M. (2009) Meta-analysis of 32 genome-wide linkage studies of schizophrenia. *Mol.Psychiatry*, 14, 774-785.

Nieratschker V., Frank J., Mühleisen T.W., Strohmaier J., Wendland J.R., Schumacher J., Treutlein J., Breuer R., Abou Jamra R., Mattheisen M., Herms S., Schmääl C., Maier W., Nöthen M.M., Cichon S., Rietschel M., Schulze T.G. (2010) The catechol-O-methyltransferase (COMT) gene and its potential association with schizophrenia: findings from a large German case-control and family-based sample. *Schizophr Res.*, 122, 24-30.

Nolan K.A., Bilder R.M., Lachman H.M., Volavka J. (2004) Catechol O-methyltransferase Val158Met polymorphism in schizophrenia: differential effects of Val and Met alleles on cognitive stability and flexibility. *Am J Psychiatry*, 161, 359-61.

Norman D. und Shallice T. (1986) Attention to action: willed and automatic control of behavior, 1-18. Davidson, R.; Schwartz, G.; Shapiro, D.(Hrsg.), New York: Plenum.

Nyhus E. und Barceló F. (2009) The Wisconsin Card Sorting Test and the cognitive assessment of prefrontal executive functions: a critical update. *Brain Cogn.*, 71, 437-51.

O'Callaghan E., Sham P., Takel N., Glover G., Murray R.M. (1991) Schizophrenia after prenatal exposure to 1957 A2 influenza epidemic. *Lancet*, 337, 1248-1250.

O'Donovan M.C., Craddock N., Norton N., Williams H., Peirce T., Moskvina V., Nikolov I., Hamshere M., Carroll L., Georgieva L., Dwyer S., Holmans P., Marchini J.L., Spencer C.C., Howie B., Leung H.T., Hartmann A.M., Moller H.J., Morris D.W., Shi Y., Feng G., Hoffmann P., Propping P., Vasilescu C., Maier W., Rietschel M., Zammit S., Schumacher J., Quinn E.M., Schulze T.G., Williams N.M., Giegling I., Iwata N., Ikeda M., Darvasi A., Shifman S., He L., Duan J., Sanders A.R., Levinson D.F., Gejman P.V., Cichon S., Nothen M.M., Gill M., Corvin A., Rujescu D., Kirov G., Owen M.J., Buccola N.G., Mowry B.J., Freedman R., Amin F., Black D.W., Silverman J.M., Byerley W.F., Cloninger C.R. (2008) Identification of loci associated with schizophrenia by genome-wide association and follow-up. *Nat.Genet.*, 40, 1053-1055.

Ohmori O., Shinkai T., Kojima H., Terao T., Suzuki T., Mita T., Abe K. (1998) Association study of a functional catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in Japanese schizophrenics. *Neurosci Lett.*, 243, 109-12.

Okochi T., Ikeda M., Kishi T., Kawashima K., Kinoshita Y., Kitajima T., Yamanouchi Y., Tomita M., Inada T., Ozaki N., Iwata N. (2009) Meta-analysis of association between genetic variants in COMT and schizophrenia: an update. *Schizophr Res*, 110, 140-8.

Onstad S., Skre I., Torgersen S., Kringlen E. (1991) Twin concordance for DSM-III-R schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*, 83, 395-401.

Osier M.V., Pakstis A.J., Soodyall H., Comas D., Goldman D., Odunsi A., Okonofua F., Parnas J., Schulz L.O., Bertranpetit J., Bonne-Tamir B., Lu R.B., Kidd J.R., Kidd K.K. (2002) A global perspective on genetic variation at the ADH genes reveals unusual patterns of linkage disequilibrium and diversity. *Am J Hum Genet*, 71, 84-99.

Owen M.J., Craddock N., O'Donovan M.C. (2005) Schizophrenia: genes at last? *Trends Genet*, 21, 518-525.

Owen M.J., Williams N.M., O'Donovan M.C. (2004) The molecular genetics of schizophrenia: new findings promise new insights. *Mol Psychiatry*, 9, 14-27.

Park S. und Gooding D.C. (2014) WORKING MEMORY IMPAIRMENT AS AN ENDOPHENOTYPIC MARKER OF A SCHIZOPHRENIA DIATHESIS. *Schizophr Res Cogn*, 1, 127-136.

Park S. und Holzman P.S. (1992) Schizophrenics show spatial working memory deficits. *Arch.Gen.Psychiatry*, 49, 975-982.

Park S., Holzman P.S., Goldman-Rakic P.S (1995) Spatial working memory deficits in the relatives of schizophrenic patients. *Arch.Gen.Psychiatry*, 52, 821-828.

Paulman R.G., Devous M.D., Gregory R.R., Herman J.H., Jennings L., Bonte F.J., Nasrallah H.A., Raese J.D. (1990) Hypofrontality and cognitive impairment in schizophrenia. dynamic single-photon tomography and neuropsychological assessment of schizophrenic brain function. *Biol.Psychiatry*, 27, 377-399.

Paunio T., Ekelund J., Varilo T., Parker A., Hovatta I., Turunen J.A., Rinard K., Fotl A., Terwilliger J.D., Juvonen H., Suvisaar H., Arajärvi H, Suokas J., Partonen T., Lonnqvist J., Meyer J., Peltonen L (2001) Genome-wide scan in a nationwide study sample of schizophrenia families in Finland reveals susceptibility loci on chromosomes 2q and 5q. *Hum.Mol.Genet.*, 10, 3037-3048.

Penner J.D., Brown A.S. (2007) Prenatal infectious and nutritional factors and risk of adult schizophrenia. *Expert.Rev.Neurother.*, 7, 797-805.

Postle B.R., Berger J.S., D'Esposito M. (1999) Functional neuroanatomical double dissociation of mnemonic and executive control processes contributing to working memory performance. *Proc Natl Acad Sci USA*, 96, 12959-12964.

Prasad K.M. und Keshavan M.S. (2008) Structural cerebral variations as useful endophenotypes in schizophrenia: do they help construct "extended endophenotypes"? *Schizophr Bull.*, 34, 774-90.

Prasad K.M., Chowdarl K.V., Nimgaonkar V.L., Talkowski M.E., Lewis D.A., Keshavan M.S. (2005) Genetic polymorphisms of the RGS4 and dorsolateral prefrontal cortex morphometry among first episode schizophrenia patients. *Mol.Psychiatry*, 10, 213-219.

Prata D.P., Mechelli A., Fu C.H., Picchioni M., Toulopoulou T., Bramon E., Walshe M., Murray R.M., Collier D.A., McGuire P. (2009) Epistasis between the DAT 3' UTR VNTR and the COMT Val158Met SNP on cortical function in healthy subjects and patients with schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 106, 13600-5.

Propping P., Nothen M.M., Korner J., Rietschel M., Maier W. (1994) Assoziationsuntersuchungen bei psychiatrischen Erkrankungen. Konzepte und Befunde. *Nervenarzt*, 65, 725-740.

Psychiatric Genomics Consortium 2015 <http://www.med.unc.edu/pgc>

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, 259-268.

Pulver A.E., Karayiorgou M., Wolyniec P.S., Lasseter V.K., Kasch L., Nestadt G., Antonarakis S., Housman D., Kazazian H.H., Meyers D. (1994) Sequential strategy to identify a susceptibility gene for schizophrenia: report of potential linkage on chromosome 22q12-q13.1: Part 1. *Am J Med Genet*, 54, 36-43.

Pulver A.E., Lasseter V.K., Kasch L., Wolyniec P., Nestadt G., Blouin J.L., Kimberland M., Babb R., Vourlis S., Chen H. (1995) Schizophrenia: a genome scan targets chromosomes 3p and 8p as potential sites of susceptibility genes. *Am J Med Genet*, 60, 252-260.

Purcell S, Neale B, Todd-Brown K, Thomas L, Ferreira MAR, Bender D, Maller J, Sklar P, de Bakker PIW, Daly MJ & Sham PC (2007) PLINK: a toolset for whole-genome association and population-based linkage analysis. *American Journal of Human Genetics*, 81 PLINK v1.07, <http://pngu.mgh.harvard.edu/purcell/plink>

Purcell S.M., Wray N.R., Stone J.L., Visscher P.M., O'Donovan M.C., Sullivan P.F., Sklar P. (2009) Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature*, 460, 748-752.

Qiagen, 2002, Handbuch für QIAamp® DNA Mini Kits und QIAamp DNA Blood Mini Kits.

R Development Core Team (2011) R: A language and environment for statistical computing. *R Foundation for Statistical Computing*, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL <http://www.R-project.org/>.

Repovs G. und Baddeley A. (2006) The multi-component model of working memory: explorations in experimental cognitive psychology. *Neuroscience*, 139, 5-21.

Rice J.P., Reich T., Bucholz K.K., Neuman R.J., Fishman R., Rochberg N., Hesselbrock V.M., Nurnberger J.I., Schuckit M.A., Begleiter H. (1995) Comparison of direct interview and family history diagnoses of alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res.*, 19, 1018-23.

Richter, V. und Guthke J. (1996) Leipziger Ereignis- und Belastungsinventar. Hogrefe Verlag, Göttingen.

Riley B., Thiselton D., Maher B.S., Bigdell T., Wormley B., McMichael G.O., Fanous A.H., Vladimirov V., O'Neill F.A., Walsh D., Kendler K.S. (2010) Replication of association between schizophrenia and ZNF804A in the Irish Case-Control Study of Schizophrenia sample. *Mol.Psychiatry*, 15, 29-37.

Ripke S., O'Dushlaine C., Chambert K., Moran J.L., Kähler A.K., Akterin S., Bergen S.E., Collins A.L., Crowley J.J., Fromer M., Kim Y., Lee S.H., Magnusson P.K., Sanchez N., Stahl E.A., Williams S., Wray N.R., Xia K., Bettella F., Borglum A.D., Bulik-Sullivan B.K., Cormican P., Craddock N., de Leeuw C., Durmishi N., Gill M., Golimbet V., Hamshere M.L., Holmans P., Hougaard D.M., Kendler K.S., Lin K., Morris D.W., Mors O., Mortensen P.B., Neale B.M., O'Neill F.A., Owen M.J., Milovancevic M.P., Posthuma D., Powell J., Richards A.L., Riley B.P., Ruderfer D., Rujescu D., Sigurdsson E., Silagadze T., Smit A.B., Stefansson H., Steinberg S., Suvisaari J., Tosato S., Verhage M., Walters J.T.; Multicenter Genetic Studies of Schizophrenia Consortium, Levinson D.F., Gejman P.V., Kendler K.S., Laurent C., Mowry B.J., O'Donovan M.C., Owen M.J., Pulver A.E., Riley B.P., Schwab S.G., Wildenauer D.B., Dudbridge F., Holmans P., Shi J., Albus M., Alexander M., Campion D., Cohen D., Dikeos D., Duan J., Eichhammer P., Godard S., Hansen M., Lerer F.B., Liang K.Y., Maier W., Mallet J., Nertney D.A., Nestadt G., Norton N., O'Neill F.A., Papadimitriou G.N., Ribble R., Sanders A.R., Silverman J.M., Walsh D., Williams N.M., Wormley B.; Psychosis Endophenotypes International Consortium, Arranz M.J., Bakker S., Bender S., Bramon E., Collier D., Crespo-Facorro B., Hall J., Iyegbe C., Jablensky A., Kahn R.S., Kalaydjieva L., Lawrie S., Lewis C.M., Lin K.,

Linszen D.H., Mata I., McIntosh A., Murray R.M., Ophoff R.A., Powell J., Rujescu D., Van Os J., Walshe M., Weisbrod M., Wiersma D.; Wellcome Trust Case Control Consortium 2, Donnelly P., Barroso I., Blackwell J.M., Bramon E., Brown M.A., Casas J.P., Corvin A.P., Deloukas P., Duncanson A., Jankowski J., Markus H.S., Mathew C.G., Palmer C.N., Plomin R., Rautanen A., Sawcer S.J., Trembath R.C., Viswanathan A.C., Wood N.W., Spencer C.C., Band G., Bellenguez C., Freeman C., Hellenthal G., Giannoulatou E., Pirinen M., Pearson R.D., Strange A., Su Z., Vukcevic D., Donnelly P., Langford C., Hunt S.E., Edkins S., Gwilliam R., Blackburn H., Bumpstead S.J., Dronov S., Gillman M., Gray E., Hammond N., Jayakumar A., McCann O.T., Liddle J., Potter S.C., Ravindrarajah R., Ricketts M., Tashakkori-Ghanbaria A., Waller M.J., Weston P., Widaa S., Whittaker P., Barroso I., Deloukas P., Mathew C.G., Blackwell J.M., Brown M.A., Corvin A.P., McCarthy M.I., Spencer C.C., Bramon E., Corvin A.P., O'Donovan M.C., Stefansson K., Scolnick E., Purcell S., McCarroll S.A., Sklar P., Hultman C.M., Sullivan P.F. (2013) Genome-wide association analysis identifies 13 new risk loci for schizophrenia. *Nat Genet*, 45, 1150-9.

Ripke S., Sanders A.R., Kendler K.S., Levinson D.F., Sklar P., Holmans P.A., Lin D.Y., Duan J., Ophoff R.A., Andreassen O.A., Scolnick E., Cichon S., St Clair D., Corvin A., Gurling H., Werge T., Rujescu D., Blackwood D.H., Pato C.N., Malhotra A.K., Purcell S., Dudbridge F., Neale B.M., Rossin L., Visscher P.M., Posthuma D., Ruderfer D.M., Fanous A., Stefansson H., Steinberg S., Mowry B.J., Golimbet V., De Hert M., Jönsson E.G., Bitter I., Pietiläinen O.P., Collier D.A., Tosato S., Agartz I., Albus M., Alexander M., Amdur R.L., Amin F., Bass N., Bergen S.E., Black D.W., Børglum A.D., Brown M.A., Bruggeman R., Buccola N.G., Byerley W.F., Cahn W., Cantor R.M., Carr V.J., Catts S.V., Choudhury K., Cloninger C.R., Cormican P., Craddock N., Danoy P.A., Datta S., de Hann L., Demontis D., Dikeos D., Djurovic S., Donnelly P., Donohoe G., Duong L., Dwyer S., Fink-Jensen A., Freedman R., Freimer N.B., Friedl M., Georgieva L., Giegling I., Gill M., Glenthøj B., Godard S., Hamshere M., Hansen M., Hansen T., Hartmann A.M., Henskens F.A., Hougaard D.M., Hultman C.M., Ingason A., Jablensky A.V., Jakobsen K.D., Jay M., Jürgens G., Kahn R.S., Keller M.C., Kenis G., Kenny E., Kim Y., Kirov G.K., Konnerth H., Konte B., Krabbendam L., Krausnick R., Lasseter V.K., Laurent C., Lawrence J., Lencz T., Lerer F.B., Liang K.Y., Lichtenstein P., Lieberman J.A., Linszen D.H., Lönngqvist J., Loughland C.M., Maclean A.W., Maher B.S., Maier W., Mallet J., Malloy P., Mattheisen M., Mattingsdal M., McGhee K.A., McGrath J.J., McIntosh A., McLean D.E., McQuillin A., Melle I., Michie P.T., Milanova V., Morris D.W.,

Mors O., Mortensen P.B., Moskvina V., Muglia P., Myin-Germeys I., Nertney D.A., Nestadt G., Nielsen J., Nikolov I., Nordentoft M., Norton N., Nöthen M.M., O'Dushlaine C.T., Olincy A., Olsen L., O'Neill F.A., Ørntoft T., Owen M.J., Pantelis C., Papadimitriou G., Pato M.T., Peltonen L., Petursson H., Pickard B., Pimm J., Pulver A.E., Puri V., Quedsted D., Quinn E.M., Rasmussen H.B., Réthelyi J.M., Ribble R., Rietschel M., Riley B.P., Ruggeri M., Schall U., Schulze T.G., Schwab S.G., Scott R.J., Shi J., Sigurdsson E., Silverman J.M., Spencer C.C., Stefansson K., Strange A., Strengman E., Stroup T.S., Suvisaari J., Terenius L., Thirumalai S., Thygesen J.H., Timm S., Toncheva D., van den Oord E., van Os J., van Winkel R., Veldink J., Walsh D., Wang A.G., Wiersma D., Wildenauer D.B., Williams H.J., Williams N.M., Wormley B., Zammit S., Sullivan P.F., O'Donovan M.C., Daly M.J., Gejman P. (2011) Genome-wide association study identifies five new schizophrenia loci. Schizophrenia Psychiatric Genome-Wide Association Study (GWAS) Consortium. Collaborators. *Nat Genet.*, 43, 969-76.

Rodriguez-Santiago B., Brunet A., Sobrino B. et al. (2010) Association of common copy number variants at the glutathione S-transferase genes and rare novel genomic changes with schizophrenia. *Mol Psychiatry*, 15, 1023–1033.

Rosa A., Peralta V., Cuesta M.J., Zarzuela A., Serrano F., Martínez-Larrea A., Fañanás L. (2004) New evidence of association between COMT gene and prefrontal neurocognitive function in healthy individuals from sibling pairs discordant for psychosis. *Am J Psychiatry*, 161, 1110-2.

Rujescu D. (2012) Schizophrenia genes. On the matter of their convergence. *Curr Top Behav Neurosci.*, 12, 429-40.

Rujescu D., Ingason A., Cichon S et al. (2009) Disruption of the neurexin 1 gene is associated with schizophrenia. *Hum Mol Genet*, 18, 988–996.

Rybakowski J.K., Borkowska A., Czerski P.M., Dmitrzak-Weglarz M., Skibinska M., Kapelski P., Hauser J. (2006) Performance on the Wisconsin Card Sorting Test in schizophrenia and genes of dopaminergic inactivation (COMT, DAT, NET). *Psychiatry Res*, 143, 13-9.

Rypma B. und D'Esposito M. (1999) The roles of prefrontal brain regions in components of working memory: effects of memory load and individual differences. *Proc Natl Acad Sci USA*, 96, 6558-6563.

Saha S., Chant D., Welham J., McGrath J (2005) A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS.Med.*, 2, e141.

Saha S., Welham J., Chant D., McGrath J. (2006) Incidence of schizophrenia does not vary with economic status of the country. Evidence from a systematic review. *Soc.Psychiatry Psychiatr.Epidemiol.*, 41, 338-340.

Sanders A.R., Duan J., Levinson D.F., Shi J., He D., Hou C., Burrell G.J., Rice J.P., Nertney D.A., Olincy A., Rozic P., Vinogradov S., Buccola N.G., Mowry B.J., Freedman R., Amin F., Black D.W., Silverman J.M., Byerley W.F., Crowe R.R., Cloninger C.R., Martinez M., Gejman P.V. (2008) No significant association of 14 candidate genes with schizophrenia in a large European ancestry sample: implications for psychiatric genetics. *Am.J.Psychiatry*, 165, 497-506.

Sanders A.R., Rusu I., Duan J., Vander Molen J.E., Hou C., Schwab S.G., Wildenauer D.B., Martinez M., Gejman P.V. (2005) Haplotypic association spanning the 22q11.21 genes COMT and ARVCF with schizophrenia. *Mol Psychiatry*, 10, 353-65.

Sawa A. und Snyder S.H. (2002) Schizophrenia - diverse approaches to a complex disease. *Science*, 296, 692-695.

Schizophrenia Linkage Collaborative Group (SLCG) (1996) Additional support for schizophrenia linkage on chromosomes 6 and 8: a multicenter study. Schizophrenia Linkage Collaborative Group for Chromosomes 3, 6 and 8. *Am J Med Genet*, 67, 580-594.

Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium (2014). Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*, 511, 421-7.

Schneider K. (1938) 25 Jahre "Allgemeine Psychopathologie" von K. Jaspers. *Nervenarzt*, 11, 281-283.

Schneider K. (1946) *Klinische Psychopathologie*. Stuttgart, Thieme.

Schwab S.G., Hallmayer J., Albus M., Lerer B., Eckstein G.N., Borrmann M., Segman R.H., Hanses C., Freymann J., Yakir A., Trixler M., Falkai P., Rietschel M., Maier W., Wildenauer D.B. (2000) A genome-wide autosomal screen for schizophrenia

susceptibility loci in 71 families with affected siblings: support for loci on chromosome 10p and 6. *Mol Psychiatry*, 5, 638-649.

Schwarting R.K.W. (1997) Zur Neurochemie des Verhaltens: Dopamin und Motivation. *Psychologische Rundschau*, 48, 211-223.

Seidman L. J., Faraone S. V., Goldstein J. M., Kremen W. S., Horton N. J., Makris N., Toomey R., Kennedy D., Caviness V. S., Tsuang M. T. (2002) Left hippocampal volume as a vulnerability indicator for schizophrenia: a magnetic resonance imaging morphometric study of nonpsychotic first-degree relatives. *Arch Gen Psychiatry* 59, 839-849.

Sequenom (2012) MassARRAY® iPLEX® Gold - SNP Genotyping. http://www.sequenom.com/getdoc/197b98fa-93f7-40e8-9deb-a8dcfecf899e/iPLEXbrochure_web/.

Sha Q., Zhang Z., Zhang S. (2011) Joint analysis for genome-wide association studies in family-based designs. *PLoS One*, 6, e21957

Shenton M.E., Dickey C.C., Frumin M., McCarley R.W. (2001) A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophr.Res.*, 49, 1-52.

Shi Y., Levinson F., Duan J., Sanders A.R., Zheng Y., Pe'er I., Dudbridge F., Holmans P.A., Whitemore A.S., Mowry B.J., Olincy A., Amin F., Cloninger C.R., Silverman J.M., Buccola N.G., Byerley W.F., Black D.W., Crowe R.R., Oksenberg J.R., Mirel D.B., Kendler K.S., Freedman R., Gejman P.V. (2009) Common variants on chromosome 6p22.1 are associated with schizophrenia. *Nature*, 460, 753-757.

Shi Y., Li Z., Xu Q., Wang T., Li T., Shen J., Zhang F., Chen J., Zhou G., Ji W., Li B., Xu Y., Liu D., Wang P., Yang P., Liu B., Sun W., Wan C., Qin S., He G., Steinberg S., Cichon S., Werge T., Sigurdsson E., Tosato S., Palotie A., Nöthen MM., Rietschel M., Ophoff RA., Collier DA., Rujescu D., Clair DS., Stefansson H., Stefansson K., Ji J., Wang Q., Li W., Zheng L., Zhang H., Feng G., He L. (2011) Common variants on 8p12 and 1q24.2 confer risk of schizophrenia. *Nat Genet.*, 43, 1224-7.

Shifman S., Bronstein M., Sternfeld M., Pisanté-Shalom A., Lev-Lehman E., Weizman A., Reznik I., Spivak B., Grisaru N., Karp L., Schiffer R., Kotler M., Strous R.D., Swartz-Vanetik M., Knobler H.Y., Shinar E., Beckmann J.S., Yakir B., Risch N., Zak N.B.,

Darvasi A. (2002) A highly significant association between a COMT haplotype and schizophrenia. *Am J Hum Genet.*, 71, 1296-302.

Shifman S., Johannesson M., Bronstein M., Chen S.X., Collier D.A., Craddock N.J., Kendler K.S., Li T., O'Donovan M., O'Neill F.A., Owen M.J., Walsh D., Weinberger D.R., Sun D., Flint J., Darvasi A (2008) Genome-wide association identifies a common variant in the reelin gene that increases the risk of schizophrenia only in women. *PLoS.Genet.*, 4, e28.

Silver H., Feldman P., Bilker W., Gur R.C. (2003) Working memory deficit as a core neuropsychological dysfunction in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 160, 1809-1816.

Silverman J.M., Greenberg D.A., Altstiel L.D., Siever L.J., Mohs R.C., Smith C.J., Zhou G., Hollander T.E., Yang X.P., Kedache M., Li G., Zaccario M.L., Davis K.L. (1996) Evidence of a locus for schizophrenia and related disorders on the short arm of chromosome 5 in a large pedigree. *Am.J.Med.Genet*, 67, 162-171.

Sitskoorn M.M., Aleman A., Ebisch S.J., Appels M.C., Kahn R.S. (2004) Cognitive deficits in relatives of patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res*, 71, 285-295.

Skol A.D., Scott L.J., Abecasis G.R., Boehnke M. (2006) Joint analysis is more efficient than replication-based analysis for two-stage genome-wide association studies. *Nat Genet.*, 38, 209-13.

Smith E.E. und Jonides J. (1999) Storage and executive processes in the frontal lobes. *Science*, 283, 1657-1661.

Snyder S.H. (1972) Catecholamines in the brain as mediators of amphetamine psychosis. *Arch Gen Psychiatry*, 27, 169-179.

Snyder S.H. (1973) Amphetamine psychosis: a "model" schizophrenia mediated by catecholamines. *Am J Psychiatry*, 130, 61-67.

Snyder S.H. (1976) The dopamine hypothesis of schizophrenia: focus on the dopamine receptor. *Am J Psychiatry*, 133, 197-202.

Soyka M. (2011) Neurobiology of aggression and violence in schizophrenia. *Schizophr. Bull.*, 37, 913-20.

SPSS Statistics 19 (Statistical Package for Social Sciences; SPSS 15.0; SPSS Inc., Chicago, USA)

Stefanis N.C., Van Os J., Avramopoulos D., Smyrnis N., Evdokimidis I., Hantoumi I., Stefanis C.N. (2004) Variation in catechol-o-methyltransferase val158 met genotype associated with schizotypy but not cognition: a population study in 543 young men. *Biol Psychiatry*, 56, 510-5.

Stefansson H., Ophoff R.A., Steinberg S., Andreassen O.A., Cichon S., Rujescu D., Werge T., Pietilainen O.P., Mors O., Mortensen P.B., Sigurdsson E., Gustafsson O., Nyegaard M., Tuulio-Henriksson A., Ingason A., Hansen T., Suvisaari J., Lonnqvist J., Paunio T., Borglum A.D., Hartmann A., Fink-Jensen A., Nordentoft M., Hougaard D., Norgaard-Pedersen B., Bottcher Y., Olesen J., Breuer R., Moller H.J., Giegling I., Rasmussen H.B., Timm S., Mattheisen M., Bitter I., Rethelyi J.M., Magnusdottir B.B., Sigmundsson T., Olason P., Masson G., Gulcher J.R., Haraldsson M., Fossdal R., Thorgeirsson T.E., Thorsteinsdottir U., Ruggierl M, Tosato S., Franke B., Strengman E., Kiemenev L.E., Melle I., Djurovic S., Abramova L., Kaleda V., Sanjuan J., de Frutos R., Bramon E., Vassos E., Fraser G., Ettinger U., Picchioni M., Walker N., Toulopoulou T., Need A.C., Ge D., Yoon J.L., Shianna K.V., Freimer N.B., Cantor R.M., Murray R., Kong A., Golimbet V., Carracedo A., Arango C., Costas J., Jonsson E.G., Terenius L., Agartz I., Petursson H., Nothen M.M., Rietschel M., Matthews P.M., Muglia P., Peltonen L., St Clair D., Goldstein D.B., Stefansson K., Collier D.A. (2009) Common variants conferring risk of schizophrenia. *Nature*, 460, 744-747.

Stefansson H., Rujescu D., Cichon S., Pietiläinen O.P., Ingason A., Steinberg S., Fossdal R., Sigurdsson E., Sigmundsson T., Buizer-Voskamp J.E., Hansen T., Jakobsen K.D., Muglia P., Francks C., Matthews P.M., Gylfason A., Halldorsson B.V., Gudbjartsson D., Thorgeirsson T.E., Sigurdsson A., Jonasdottir A., Jonasdottir A., Bjornsson A., Mattiasdottir S., Blondal T., Haraldsson M., Magnusdottir B.B., Giegling I., Möller H.J., Hartmann A., Shianna K.V., Ge D., Need A.C., Crombie C., Fraser G., Walker N., Lonnqvist J., Suvisaari J., Tuulio-Henriksson A., Paunio T., Toulopoulou T., Bramon E., Di Forti M., Murray R., Ruggieri M., Vassos E., Tosato S., Walshe M., Li T., Vasilescu C., Mühleisen T.W., Wang A.G., Ullum H., Djurovic S., Melle I., Olesen J., Kiemenev L.A., Franke B., Sabatti C., Freimer N.B., Gulcher J.R., Thorsteinsdottir U., Kong A., Andreassen O.A., Ophoff R.A., Georgi A., Rietschel M., Werge T., Petursson H., Goldstein D.B., Nöthen M.M., Peltonen L., Collier D.A., St Clair D., Stefansson K.

(2008) Large recurrent microdeletions associated with schizophrenia. *Nature*, 455, 232-6.

Stefansson H., Sigurdsson E., Steinthorsdottir V., Bjornsdottir S., Sigmundsson T., Ghosh S., Brynjolfsson J., Gunnarsdottir S., Ivarsson O., Chou T.T., Hjaltason O., Birgisdottir B., Jonsson H., Gudnadottir V.G., Gudmundsdottir E., Bjornsson A., Ingvarsson B., Ingason A., Sigfusson S., Hardardottir H., Harvey R.P., Lai D., Zhou M., Brunner D., Mutel V., Gonzalo A., Lemke G., Sainz J., Johannesson G., Andresson T., Gudbjartsson D., Manolescu A., Frigge M.L., Gurney M.E., Kong A., Gulcher J.R., Petursson H., Stefansson K. (2002) Neuregulin 1 and susceptibility to schizophrenia. *Am J Hum Genet*, 71, 877-892.

Steinberg S., de Jong S.; Irish Schizophrenia Genomics Consortium, Andreassen O.A., Werge T., Børjlum A.D., Mors O., Mortensen P.B., Gustafsson O., Costas J., Pietiläinen O.P., Demontis D., Papiol S., Huttenlocher J., Mattheisen M., Breuer R., Vassos E., Giegling I., Fraser G., Walker N., Tuulio-Henriksson A., Suvisaari J., Lönnqvist J., Paunio T., Agartz I., Melle I., Djurovic S., Strengman E., Group Jürgens G., Glenthøj B., Terenius L., Hougaard D.M., Ørntoft T., Wiuf C., Didriksen M., Hollegaard M.V., Nordentoft M., van Winkel R., Kenis G., Abramova L., Kaleda V., Arrojo M., Sanjuán J., Arango C., Sperling S., Rossner M., Ribolsi M., Magni V., Siracusano A., Christiansen C., Kiemeny L.A., Veldink J., van den Berg L., Ingason A., Muglia P., Murray R., Nöthen M.M., Sigurdsson E., Petursson H., Thorsteinsdottir U., Kong A., Rubino I.A., De Hert M., Réthelyi J.M., Bitter I., Jönsson E.G., Golimbet V., Carracedo A., Ehrenreich H., Craddock N., Owen M.J., O'Donovan M.C.; Wellcome Trust Case Control Consortium 2, Ruggieri M., Tosato S., Peltonen L., Ophoff R.A., Collier D.A., St Clair D., Rietschel M., Cichon S., Stefansson H., Rujescu D., Stefansson K. (2011) Common variants at VRK2 and TCF4 conferring risk of schizophrenia. *Hum Mol Genet*, 20, 4076-81.

Stoppe G. (1997) Diagnose und Differentialdiagnose der Demenz und Demenzerkrankungen. Claus Wächtler, Demenzen. Stuttgart: Thieme.

Stratta P., Daneluzzo E., Mattei P., Bustini M., Casacchia M., Rossi A. (1997) No deficit in Wisconsin Card Sorting Test performance of schizophrenic patients' first-degree relatives. *Schizophr Res.*, 26, 147-51.

Straub R.E. und Weinberger D.R. (2006) Schizophrenia genes - famine to feast. *Biol.Psychiatry*, 60, 81-83.

Straub R.E., Jiang Y., MacLean C.J., Ma Y., Webb B.T., Myakishev M.V., Harris-Kerr C., Wormley B., Sadek H., Kadambi B., Cesare A.J., Gibberman A., Wang X., O'Neill F.A., Walsh D., Kendler K.S. (2002a) Genetic variation in the 6p22.3 gene DTNBP1, the human ortholog of the mouse dysbindin gene, is associated with schizophrenia. *Am J Hum Genet*, 71, 337-348.

Straub R.E., MacLean C.J., O'Neill F.A., Burke J., Murphy B., Duke F., Shinkwin R., Webb B.T., Zhang J., Walsh D (1995) A potential vulnerability locus for schizophrenia on chromosome 6p24-22. evidence for genetic heterogeneity. *Nat Genet.*, 11, 287-293.

Straub R.E., MacLean C.J., Ma Y., Webb B.T., Myakishev M.V., Harris-Kerr C., Wormley B., Sadek H., Kadambi B., O'Neill F.A., Walsh D., Kendler K.S. (2002b) Genome-wide scans of three independent sets of 90 Irish multiplex schizophrenia families and follow-up of selected regions in all families provides evidence for multiple susceptibility genes. *Mol Psychiatry*, 7, 542-559.

Strohmaier J., Frank J., Wendland J.R., Schumacher J., Jamra R.A., Treutlein J., Nieratschker V., Breuer R., Mattheisen M., Herms S., Mühleisen T.W., Maier W., Nöthen M.M., Cichon S., Rietschel M., Schulze T.G. (2010) A reappraisal of the association between Dysbindin (DTNBP1) and schizophrenia in a large combined case-control and family-based sample of German ancestry. *Schizophr Res.*, 118, 98-105.

Suarez B.K., Duan J., Sanders A.R., Hinrichs A.L., Jin C.H., Hou C., Buccola N.G., Hale N., Weilbaecher A.N., Nertney D.A., Olincy A., Green S., Schaffer A.W., Smith C.J., Hannah D.E., Rice J.P., Cox N.J., Martinez M., Mowry B.J., Amin F., Silverman J.M., Black D.W., Byerley W.F., Crowe R.R., Freedman R., Cloninger C.R., Levinson D.F., Gejman P.V. (2006) Genomewide linkage scan of 409 European-ancestry and African American families with schizophrenia. suggestive evidence of linkage at 8p23.3-p21.2 and 11p13.1-q14.1 in the combined sample. *Am.J.Hum.Genet.*, 78, 315-333.

Sullivan P.F., Kendler K.S., Neale M.C. (2003) Schizophrenia as a complex trait. Evidence from a meta-analysis of twin studies. *Arch.Gen.Psychiatry*, 60, 1187-1192.

Sullivan P.F., Lin D., Tzeng J.Y., van den Oord E., Perkins D., et al. (2008) Genomewide association for schizophrenia in the CATIE study: results of stage 1. *Mol Psychiatry*, 13, 570-584.

Syvänen A.C., Tilgmann C., Rinne J., Ulmanen I. (1997) Genetic polymorphism of catechol-O-methyltransferase (COMT): correlation of genotype with individual variation of S-COMT activity and comparison of the allele frequencies in the normal population and parkinsonian patients in Finland. *Pharmacogenetics*, 7, 65-71.

Szöke A., Schürhoff F., Mathieu F., Meary A., Ionescu S., Leboyer M. (2005) Tests of executive functions in first-degree relatives of schizophrenic patients: a meta-analysis. *Psychol Med.*, 35, 771-82.

Szöke A., Schürhoff F., Méary A., Mathieu F., Chevalier F., Trandafir A., Alter C., Roy I., Bellivier F., Leboyer M. (2006) Lack of influence of COMT and NET genes variants on executive functions in schizophrenic and bipolar patients, their first-degree relatives and controls. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.*, 141, 504-12.

Talkowski M.E., Kirov G., Bamne M., Georgieva L., Torres G., Mansour H., Chowdari K.V., Milanova V., Wood J., McClain L., Prasad K., Shirts B., Zhang J., O'Donovan M.C., Owen M.J., Devlin B., Nimgaonkar V.L. (2008) A network of dopaminergic gene variations implicated as risk factors for schizophrenia. *Hum Mol Genet.*, 17, 747-58.

Tandon R., Keshavan M.S., Nasrallah H.A. (2008) Schizophrenia "just the facts" what we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology. *Schizophr.ReS.*, 102, 1-18.

Tandon R., Keshavan M.S., Nasrallah H.A.(2008a) Schizophrenia, "Just the Facts": what we know in 2008 part 1: overview. *Schizophr ReS*, 100, 4-19.

Tenhunen J., Salminen M., Lundstrom K., Kiviluoto T., Savolainen R., Ulmanen I. (1994). Genomic organization of the human catechol-O-methyltransferase gene and its expression from two distinct promoters. *EurJbiochem*, 223, 1049-1059.

Tenhunen J.; Salminen M.; Jalanko A., Ukkonen S., Ulmanen I. (1993). Structure of the rat catechol-O-methyltransferase gene: separate promoters are used to produce mRNAs for soluble and membrane-bound forms of the enzyme. *DNACellBiol*, 12, 253-263.

- Tepest R., Wang L., Miller M.I., Falkai P., Csernansky J.G. (2003) Hippocampal deformities in the unaffected siblings of schizophrenia subjects. *Biol.Psychiatry*, 54, 1234-1240.
- Tewes U. (1991) Hawie-R Hamburg-Wechsler Intelligenztest für Erwachsene. Revision 1991. Hogrefe Verlag, Göttingen.
- Thompson P.M., Cannon T.D., Narr K.L., van Erp T., Poutanen V.P., Huttunen M., Lonnqvist J., Standertskjold-Nordenstam C.G., Kaprio J., Khaledy M., Dail R., Zoumalan C.I., Toga A.W. (2001) Genetic influences on brain structure. *Nat Neurosci*, 4, 1253-1258.
- Torrey E.F. und Bowler A.E. (1990) The seasonality of schizophrenic births. a reply to Marc S. Lewis. *Schizophr.Bull.*, 16, 1-3.
- Tsai G.E., Yang P., Chung L.C., Tsai I.C., Tsai C.W., Coyle J.T. (1999) D-serine added to clozapine for the treatment of schizophrenia. *Am.J.Psychiatry*, 156, 1822-1825.
- Tsai S.J., Hong C.J., Liao D.L., Lai I.C., Liou Y.J. (2004) Association study of a functional catechol-O-methyltransferase genetic polymorphism with age of onset, cognitive function, symptomatology and prognosis in chronic schizophrenia. *Neuropsychobiology*, 49,196–200.
- Tsai S.J., Yu Y.W., Chen T.J., Chen J.Y., Liou Y.J., Chen M.C., Hong C.J. (2003) Association study of a functional catechol-O-methyltransferase-gene polymorphism and cognitive function in healthy females. *Neurosci Lett*, 338, 123-6.
- Tsuang M.T. und Faraone S.V. (1995) The case for heterogeneity in the etiology of schizophrenia. *Schizophr Res*, 17, 161-175.
- Tsuang M.T. und Tohen M. (2002) Textbook in Psychiatric Epidemiology, 2nd Edition.
- Tsuang M.T., Stone W.S., Faraone S.V. (2001) Genes, environment and schizophrenia. *Br J Psychiatry Suppl*, 40, 18-24.
- Tunbridge E.M. (2010) The catechol-O-methyltransferase gene: its regulation and polymorphisms. *Int Rev Neurobiol.*, 95, 7-27.

- Tunbridge E.M., Harrison P.J., Weinberger D.R. (2006) Catechol-o-methyltransferase, cognition, and psychosis: Val158Met and beyond. *Biol Psychiatry*, 60, 141-51.
- Vacic V., McCarthy S., Malhotra D. et al. (2011) Duplications of the neuropeptide receptor gene VIPR2 confer significant risk for schizophrenia. *Nature*, 471, 499–503.
- Van Snellenberg J.X., Torres I.J., Thornton A.E. (2006) Functional neuroimaging of working memory in schizophrenia: task performance as a moderating variable. *Neuropsychology*, 20, 497-510.
- Vogeley K. und Falkai P. (1998) The cortical dysconnectivity hypothesis of schizophrenia. *Neurol Psychiatry Brain Res*, 6, 97-106.
- Vogeley K., Schneider-Axmann T., Pfeiffer U., Tepest R., Bayer T.A., Bogerts B., Honer W.G., Falkai P. (2000) Disturbed gyrification of the prefrontal region in male schizophrenic patients: A morphometric postmortem study. *Am J Psychiatry*, 157, 34-39.
- Vogeley K., Tepest R., Pfeiffer U., Schneider-Axmann T., Maier W., Honer W.G., Falkai P. (2001) Right frontal hypergyria differentiation in affected and unaffected siblings from families multiply affected with schizophrenia: a morphometric mri study. *Am J Psychiatry*, 158, 494-496.
- Vrijenhoek T., Buizer-Voskamp J.E., van der Stelt I. et al. (2008) Recurrent CNVs disrupt three candidate genes in schizophrenia patients. *Am J Hum Genet*, 83, 504-510.
- Walsh T., McClellan J.M., McCarthy S.E., Addington A.M., Pierce S.B., Cooper G.M., Nord A.S., Kusenda M., Malhotra D., Bhandari A., Stray S.M., Rippey C.F., Rocanova P., Makarov V., Lakshmi B., Findling R.L., Sikich L., Stromberg T., Merriman B., Gogtay N., Butler P., Eckstrand K., Noory L., Gochman P., Long R., Chen Z., Davis S., Baker C., Eichler E.E., Meltzer P.S., Nelson S.F., Singleton A.B., Lee M.K., Rapoport J.L., King M.C., Sebat J. (2008) Rare structural variants disrupt multiple genes in neurodevelopmental pathways in schizophrenia. *Science*, 320, 539-43.
- Walter H., Bretschneider V., Gron G., Zurowski B., Wunderlich A.P., Tomczak R., Spitzer M. (2003) Evidence for quantitative domain dominance for verbal and spatial working memory in frontal and parietal cortex. *Cortex*, 39, 897-911.

- Watson C.G., Kucala T., Tilleskjoer C., Jacobs L. (1984) Schizophrenic birth seasonality in relation to the incidence of infectious diseases and temperature extremes. *Arch.Gen.Psychiatry*, 41, 85-90.
- Weickert C.S., Straub R.E., McClintock B.W., Matsumoto M., Hashimoto R. et al. (2004) Human dysbindin (DTNBP1) gene expression in normal brain and in schizophrenic prefrontal cortex and midbrain. *Arch Gen Psychiatry*, 61, 544-555.
- Weinberger D.R. (1987) Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch.Gen.Psychiatry*, 44, 660-669.
- Weinberger D.R., Egan M.F., Bertolino A., Callicott J.H., Mattay V.S., Lipska B.K., Berman K.F., Goldberg T.E. (2001) Prefrontal neurons and the genetics of schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 50, 25-44.
- Weinshilboum R.M., Otterness D.M., Szumlanski C.L. (1999) Methylation pharmacogenetics: catechol O-methyltransferase, thiopurine methyltransferase, and histamine N-methyltransferase. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 39, 19–52.
- Williams H.J., Glaser B., Williams N.M., Norton N., Zammit S., MacGregor S., Kirov G.K., Owen M.J., O'Donovan M.C.(2005) No association between schizophrenia and polymorphisms in COMT in two large samples. *Am J Psychiatry*, 162, 1736-8.
- Williams H.J., Norton N., Dwyer S. et al. (2011) Fine mapping of ZNF804A and genome-wide significant evidence for its involvement in schizophrenia and bipolar disorder. *Mol Psychiatry*, 16, 429–441.
- Williams H.J., Owen M.J., O'Donovan M.C. (2007) Is COMT a susceptibility gene for schizophrenia? *Schizophr Bull.*, 33, 635-41.
- Williams N.M., Norton N., Williams H., Ekholm B., Hamshere M.L., Lindblom Y., Chowdari K.V., Cardno A.G., Zammit S., Jones L.A., Murphy K.C., Sanders R.D., McCarthy G., Gray M.J., Jones G., Holmans P., Nimgaonkar V., Adolfson R., U Osby., Terenius L., Sedvall G., O'Donovan M.C., Owen M.J. (2003) A systematic genomewide linkage study in 353 sib pairs with schizophrenia. *Am.J.Hum.Genet.*, 73, 1355-1367.
- Wittchen H.U., Zaudig M., Fydrich T. (1997) SKID Strukturiertes Klinisches Interview für DSM IV Achse I und II. Hogrefe Verlag, Göttingen.

- Wolf L.E., Cornblatt B.A., Roberts S.A., Maminski Shapiro B., Erlenmeyer-Kimling L. (2002) Wisconsin Card Sorting deficits in the offspring of schizophrenics in the New York high-risk project. *Schizophr Res*, 57, 173-182.
- Wolf R.C., Vasic N., Walter H. (2006) Das Arbeitsgedächtniskonzept in der Schizophrenie: Überblick und Ausblick. *Fortschritte der Neurologie & Psychiatrie*, 449-468.
- Wong A.H., Gottesman I.I., Petronis A. (2005) Phenotypic differences in genetically identical organisms. The epigenetic perspective. *Hum.Mol.Genet.*, 14, 11-18.
- Wonodi I., Stine O.C., Mitchell B.D., Buchanan R.W., Thaker G.K. (2003) Association between Val108/158 Met polymorphism of the COMT gene and schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 120, 47-50.
- World Health Organisation (2001) Mental Health: New Understanding, New Hope. *Mental Health Report 2001, World Health Organisation, Geneva*.
- Wright G.E., Niehaus D.J., van der Merwe L., Koen L., Korkie L.J., Kinnear C.J., Drögemöller B.I., Warnich L. (2012) Association of MB-COMT polymorphisms with schizophrenia-susceptibility and symptom severity in an African cohort. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 39, 163-9.
- Xu B., Roos J.L., Levy S. et al. (2008) Strong association of de novo copy number mutations with sporadic schizophrenia. *Nat Genet.*, 40, 880–885.
- Yue W.H., Wang H.F., Sun L.D., Tang F.L., Liu Z.H., Zhang H.X., Li W.Q., Zhang Y.L., Zhang Y., Ma C.C., Du B., Wang L.F., Ren Y.Q., Yang Y.F., Hu X.F., Wang Y., Deng W., Tan L.W., Tan Y.L., Chen Q., Xu G.M., Yang G.G., Zuo X.B., Yan H., Ruan Y.Y., Lu T.L., Han X., Ma X.H., Wang Y., Cai L.W., Jin C., Zhang H.Y., Yan J., Mi W.F., Yin X.Y., Ma W.B., Liu Q., Kang L., Sun W., Pan C.Y., Shuang M., Yang F.D., Wang C.Y., Yang J.L., Li K.Q., Ma X., Li L.J., Yu X., Li Q.Z., Huang X., Lv L.X., Li T., Zhao G.P., Huang W., Zhang X.J., Zhang D. (2011) Genome-wide association study identifies a susceptibility locus for schizophrenia in Han Chinese at 11p11.2. *Nat Genet.*, 43, 1228-31.

Yurgelun-Todd D.A. und Kinney D.K. (1993) Patterns of neuropsychological deficits that discriminate schizophrenic individuals from siblings and control subjects. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.*, 5, 294-300.

Zhang F., Liu C., Chen Y., Wang L., Lu T., Yan H., Ruan Y., Yue W., Zhang D. (2012) No association of catechol-o-methyltransferase polymorphisms with schizophrenia in the han chinese population. *Genet Test Mol Biomarkers*, 16, 1138-41.

Ziegler A. (2002) Genetische Epidemiologie - Gegenwart und Zukunft. *Deutsches Ärzteblatt*, 99, 2342-2346.

Zobel A. und Maier W. (2004) Endophenotype--a new concept for biological characterization of psychiatric disorders. *Nervenarzt* 75, 205-214.

Zurowski B., Gostomzyk J., Gron G., Weller R., Schirrmeyer H., Neumeier B., Spitzer M., Reske S.N., Walter H. (2002) Dissociating a common working memory network from different neural substrates of phonological and spatial stimulus processing. *Neuroimage*, 15, 45-57.

8 Danksagung

Zu allererst gilt mein größter Dank Herrn Prof. Dr. Dan Rujescu für die Anregung zu dieser Arbeit und die Chance, in einem innovativen Forschungsgebiet und einem exzellenten Arbeitskreis promovieren zu dürfen. Ihre Weitsicht und Ihr Pioniergeist auf dem Gebiet der molekularen Neurobiologie imponieren mir sehr.

Herrn Prof. Dr. Hans-Jürgen Möller danke ich für die Möglichkeit, diese Promotionsarbeit an der von ihm ehemals geleiteten renommierten Psychiatrischen Universitätsklinik der Ludwig-Maximilians-Universität durchführen zu können.

Mein ganz besonderer Dank gilt Frau PD Dr. Ina Giegling für ihre beständige, zuverlässige und konstruktive Betreuung in diesem Projekt. Ihre wissenschaftliche Begleitung, bei der Sie mir stets ein offenes Ohr für eigene Ideen und den Freiraum zur Entfaltung meiner Kreativität gaben, bedeutet mir sehr viel. Ihr detailliertes Spezialwissen und Ihre freundliche sowie geduldige Art waren unverzichtbar für diese Dissertation.

Dr. Annette Hartmann hat mir die Wege im Praxisteil geebnet. Ihr Engagement und persönliches Interesse trugen sehr zu Fortschritt und Optimierung meiner Arbeit bei. Ohne diese interdisziplinäre Zusammenarbeit und Ihre zuverlässige Ansprechbarkeit sowie die wertvollen Ratschläge wäre dieses Projekt nicht möglich gewesen.

Die interessante und rege Kooperation mit meinem interdisziplinären Team war mir ein ständiger Ansporn. Herzlich möchte ich mich bei meinen Kolleginnen und Kollegen in der Abteilung für die vertrauensvolle und offene Zusammenarbeit bedanken. Im Speziellen danke ich Dr. Marion Friedl für den fachlichen Beistand.

Meinen Eltern danke ich von ganzem Herzen für das Vertrauen und die positiven Gedanken, die sie mir geschenkt haben. Mein ausdrücklichster Dank gilt meinem Ehemann Stefan, für die Ermutigung und emotionale Unterstützung während manch zeitintensiver und nervenaufreibender Phase meiner Dissertation.

9 Erklärung

Erklärung gemäß § 2 Abs. 2 bis 4 der Promotionsordnung für die Medizinische Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München vom 01. Juni 1983 in der Fassung der neunten Änderungssatzung vom 11. August 2011.

Hiermit erkläre ich, diese Dissertation selbstständig angefertigt zu haben, mich außer der angegebenen Hilfsmittel keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen zu haben.

Bisher habe ich an keiner anderen Doktorprüfung teilgenommen.

Die hier vorgelegte Dissertation wurde nicht in gleicher oder ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht.

Regensburg, den 21.03.2015

Claudia Sophia Büttner