

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

Direktor: Prof. Dr. Peter Falkai

**Die genetischen Risikofaktoren der Schizophrenie:
Das Gen GRIA4 und der Endophänotyp
Exekutivfunktionen**

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

vorgelegt von

Nina Wilke

aus Oldenburg

2017

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. D. Rujescu
Mitberichterstatterin:	Priv. Doz. Dr. Angela Abicht
Promovierte Mitbetreuung:	PD Dr. rer. biol. hum. I. Giegling
Dekan:	Prof. Dr. med. dent. Reinhard HICKEL

Tag der mündlichen Prüfung: 06.04.2017

Meiner Familie gewidmet

Zusammenfassung

Die Schizophrenie ist eine schwerwiegende und häufige psychiatrische Erkrankung. Bei bisher mangelhaft geklärter Ätiologie bieten Kandidatengenuntersuchungen in Assoziationsstudien hinsichtlich Schizophrenie und Endophänotypen einen vielversprechenden Ansatz. Das GRIA4-Gen, Teil des relevanten glutamatergen Systems welches bisher inkonsistent mit Schizophrenie assoziiert werden konnte, scheint in dem Zusammenhang besonders betrachtungswürdig.

Die vorliegende Arbeit betrachtet zwei Basenaustauschpolymorphismen (Single Nukleotide Polymorphisms, SNPs) des GRIA4-Gens hinsichtlich der Assoziation mit Schizophrenie und dem neuropsychologischen Endophänotyp Exekutivfunktion in einer kaukasischen Stichprobe. Die Exekutivfunktionen wurden mit dem etablierten Wisconsin Card Sorting Test (WCST) operationalisiert. Dabei konnte für das untersuchte Gen kein Zusammenhang mit der Schizophrenie nachgewiesen werden. Hinsichtlich des Endophänotyps konnte der SNP rs1445604 signifikant mit der Fehlerhäufigkeit des „Nicht-Wiederholungsfehlers“ assoziiert werden.

Interessanterweise wurden bereits zahlreiche Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen dem GRIA4-Gen und dem glutamatergen Neurotransmittersystem gefunden. Dieses Ergebnis sollte in weiteren Studien repliziert werden um valide Aussagen zu einer Assoziation zwischen dem GRIA4-Gen und Exekutivfunktionen treffen zu können.

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung.....	4
Inhaltsverzeichnis.....	5
Abbildungsverzeichnis	7
Tabellenverzeichnis	8
Abkürzungsverzeichnis	10
1 Einleitung.....	14
1.1 Wesentliche Aspekte der Schizophrenie.....	14
1.2 Neurobiologische Befunde im Zusammenhang mit der Schizophrenie.....	17
1.3 Ätiopathogenese der Schizophrenie	21
1.3.1 Externe Faktoren	21
1.3.2 Genetische Faktoren.....	24
1.4 Der Endophänotyp Exekutivfunktionen	37
1.4.1 Endophänotypen und Anwendung in der Schizophrenie- Forschung	37
1.4.2 Funktionen, neurobiologische Grundlagen und Messung der Exekutivfunktionen.....	41
1.4.3 Prüfung der Endophänotypenkriterien für einige Exekutivfunktionen.....	43
1.5 Das Glutamaterge System und das GRIA4-Gen	59
1.5.1 Vorkommen, Aufbau und Funktion der Glutamaterezeptoren.....	59
1.5.2 Spezielle Betrachtung der AMPA-Rezeptoren.....	60
1.5.3 Assoziationen des glutamatergen Systems mit der Schizophrenie.....	64
1.5.4 Die AMPAR-Untereinheit GLUR4 und das Gen GRIA4	67
1.5.5 Zusammenhänge der GLUR4-Untereinheit/ des GRIA4-Gens mit der Schizophrenie bzw. Exekutivfunktionen	73
1.6 Fragestellung.....	80
2 Material und Methoden.....	82
2.1 Studiendesign	82
2.2 Studienteilnehmer.....	82
2.2.1 Rekrutierung der gesunden Kontrollprobanden und schizophrenen Patienten	82
2.2.2 Eigenschaften der untersuchten Stichprobe.....	84
2.3 Durchführung und Auswertung des Wisconsin Card Sorting Tests	85
2.4 Angewendete Laborverfahren.....	88
2.4.1 DNA- Extraktion	88
2.4.2 Einstellung der DNA-Konzentration.....	89
2.4.3 Genotypisierung.....	89
2.5 Eigenschaften der analysierten SNPs.....	92
2.6 Statistische Auswertungen.....	92

3	Ergebnisse	94
3.1	Analyse der Assoziation zweier in dem GRIA4-Gen liegenden SNPs mit der Schizophrenie	94
3.1.1	SNP rs1445604.....	94
3.1.2	SNP rs10895853.....	95
3.2	Analyse der Assoziation zweier Polymorphismen des GRIA4-Gens mit den Exekutivfunktionen (Wisconsin Card Sorting Test).....	97
3.2.1	SNP rs144560.....	97
3.2.2	SNP rs10895853.....	98
3.3	Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse	99
4	Diskussion	100
4.1	Inhaltliche Diskussion	100
4.1.1	Assoziation des GRIA4-Gens mit der Schizophrenie.....	100
4.1.2	GRIA4-Gen-Exekutivfunktion-Assoziation	107
4.1.3	Gemeinsame Betrachtung der GRIA4-Gen-Assoziationen bezüglich Schizophrenie und Exekutivfunktionen/ Ergebnisinterpretation	109
4.2	Methodendiskussion	110
4.2.1	Ethnische Abstammung	110
4.2.2	Auswahlkriterien.....	115
4.2.3	Stichprobeneigenschaften.....	117
4.2.4	Studiendesign	120
4.2.5	Analysemethoden	122
4.2.6	Ergebniseinordnung im Hinblick auf die Methodik	126
4.3	Aktuelle Relevanz der vorliegenden Arbeit.....	126
	Literaturverzeichnis	130
	Lebenslauf	206
	Eidesstattliche Versicherung	207
	Danksagung.....	208

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Überblick über mit der Schizophrenie assoziierte Symptome und neurobiologische Befunde.....	17
Abbildung 2: Exemplarische Darstellung des Endophänotypenkonzeptes für die in der vorliegenden Arbeit gewählten Parameter.....	38
Abbildung 3: Schematische Darstellung des funktionellen Zusammenspiels der ionotropen Glutamatrezeptoren.....	60
Abbildung 4: Schematische Darstellung einer AMPAR-Untereinheit.....	61
Abbildung 5: Übersicht direkter Interaktionspartner von GLUR4.....	70
Abbildung 6: Genetische Einordnung des GRIA4-Gens bezüglich anderer pathophysiologisch mit GRIA4 zusammenhängender Gene der Schizophrenie und Exekutivfunktionen.....	74
Abbildung 7: In der vorliegenden Arbeit untersuchte Assoziationen und entsprechend des Endophänotypenkonzeptes erwartete Ausprägungen.....	81
Abbildung 8: Stimuluskarten des WCST entsprechend der Präsentation am oberen Bildschirmrand in der Computerversion.....	85
Abbildung 9: Übersicht über Eigenschaften und Lage des Gens GRIA4 und der untersuchten SNPs rs1445604 und rs10895853.....	92
Abbildung 10: Grafische Darstellung der signifikanten Assoziation der Genotypverteilung des SNPs rs144560 die Fehlerhäufigkeit des „Nicht-Wiederholungsfehlers“ analysierend.....	99
Abbildung 11: Übersicht über einzelne Aspekte der Assoziationsergebnisse und daraus ableitbare Interpretationsmöglichkeiten.....	100
Abbildung 12: Grafische Darstellung der Genotyp- und Allelfrequenzen der SNPs rs609239-rs641574-rs659840 in den Referenzstudien.....	112
Abbildung 13: Grafische Darstellung der Haplotypfrequenzen des Risikohaplotypen aus der Studie Makino et al. (2003) im Vergleich mit den anderen Referenzstudien a) der 3-Loki-Risikohaplotypen, b) der 2-Loki-Risikohaplotypen.....	114
Abbildung 14: Grafische Darstellung der Altersverteilung der Referenzstudien.....	118
Abbildung 15: Grafische Darstellung der Geschlechterverteilung der Referenzstudien.....	119
Abbildung 16: Grafische Darstellung der Stichprobengröße der Referenzstudien.....	120

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Genomweite Assoziationsstudien der Schizophrenie im Überblick.....	29
Tabelle 2: Karyogrammgetreue Darstellung einiger mit der Schizophrenie assoziiierter Genregionen.....	36
Tabelle 3: Übersichtliche Darstellung der Ergebnisse Endophänotypen- kriterien der Exekutivfunktionen prüfender Studien exemplarisch anhand vier häufig genutzten neuropsychologischen Tests der Exekutivfunktionen.....	44
Tabelle 4: Eigenschaften der AMPAR-Untereinheiten im Vergleich.....	64
Tabelle 5: Assoziationen der AMPAR-Untereinheiten mit der Schizo- phrenie im Vergleich.	67
Tabelle 6: Genetische Schizophrenie-Studien der chromosomalen Region des GRIA4-Gens	72
Tabelle 7: Gegenüberstellung der vorliegenden Studie mit den Referenz- Assoziationsstudien des GRIA4-Gens mit der Schizophrenie	77
Tabelle 8: Alters-, Geschlechts- und Schulbildungsverteilung der unter- suchten Kontrollprobanden und Patienten	84
Tabelle 9: Exemplarische WCST-Auswertung.....	86
Tabelle 10: Zusammenfassung der wichtigsten Charakteristika der verwen- deten Dimensionen des WCST	87
Tabelle 11: Primersequenzen der verwendeten SNPs	90
Tabelle 12: Genotyp- und Allelfrequenzen des SNPs rs1445604 und des SNPs rs10895853.	94
Tabelle 13: Analyse der Genotypen des SNPs rs1445604 bezüglich einer Assoziation mit Schizophrenie	94
Tabelle 14: Analyse der gruppierten Genotypen des SNPs rs1445604 bezüg- lich einer Assoziation mit Schizophrenie	95
Tabelle 15: Analyse der Allele des SNPs rs1445604 bezüglich einer Asso- ziation mit Schizophrenie	95
Tabelle 16: Analyse der Genotypen der SNPs rs10895853 bezüglich einer Assoziation mit Schizophrenie	96
Tabelle 17: Analyse gruppiertes Genotypen des SNPs rs10895853 bezüg- lich einer Assoziation mit Schizophrenie	96
Tabelle 18: Analyse der Allele des SNPs rs10895853 bezüglich einer Asso- ziation mit Schizophrenie	96

Tabelle 19: Analyse der Genotypen des SNPs rs144560 bezüglich einer Assoziation mit Exekutivfunktionen	97
Tabelle 20: Analyse gruppierter Genotypen des SNPs rs144560 bezüglich einer Assoziation mit Exekutivfunktionen	97
Tabelle 21: Analyse der Allele des SNPs rs144560 bezüglich einer Assoziation mit Exekutivfunktionen	98
Tabelle 22: Analyse der Genotypen des SNPs rs10895853 bezüglich einer Assoziation mit Exekutivfunktionen	98
Tabelle 23: Analyse gruppierter Genotypen des SNPs rs10895853 bezüglich einer Assoziation mit Exekutivfunktionen	98
Tabelle 24: Analyse der Allele des SNPs rs10895853 bezüglich einer Assoziation mit Exekutivfunktionen	99
Tabelle 25: Ergebnisübersicht der beiden untersuchten SNPs des GRIA4-Gens	99
Tabelle 26: Genotyp- und Allelfrequenzen der betrachteten SNPs in verschiedenen Populationen	111
Tabelle 27: Die Genotyp- und Allelfrequenzen der SNPs rs609239-rs641574-rs659840 in den Referenzstudien.....	112
Tabelle 28: Tabellarische Darstellung der Haplotypfrequenzen des Risikohaplotypen aus der Studie Makino et al. (2003) im Vergleich mit den anderen Referenzstudien.....	114

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erklärung
A	Adenin (Nukleinbase)
ABT1	<i>Activator of Basal Transcription 1</i>
ACC	<i>Anteriorer Cingulärer Cortex</i>
ADAMTSL3	<i>Disintegrin And Metalloproteinase with Thrombospondin Motifs- Like 3</i>
ADAR	<i>Adenosine Deaminase Acting on RNA</i>
ADHD	<i>Attention Deficit and Hyperactivity Disorder</i> , Aufmerksamkeitsdefizit Erkrankung
AKT-1	RAC-Alpha Serin/ Threonin-Protein Kinase
AL	Guanidin HCl (Puffer)
AMPA	α -Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazol-Propionsäure-Rezeptor (ionotroper Glutamatrezeptor)
ANA II	Belastende Lebensereignisse und Anamnesebogen
ANK3	Ankyrin 3
APA	<i>American Psychiatric Association</i> , Vereinigung Amerikanischer Psychiater
APBA2	Amyloid Beta A4 Precursor Protein bindendes Protein 2
APE	Andere psychiatrische Erkrankungen
ARC	Activity-regulated cytoskeleton-associated protein
AS3MT	Arsenite Methyltransferase
AU	Australien
bp	Basenpaare
BP	Bipolare Erkrankung
C	Cytosin (Nukleinbase)
CA	Kanada
Ca ²⁺	Calcium
CACNA1C/B2/G2	<i>Calcium-channel-voltage-dependent-L-type subunit A1C/ B2/ G2</i> = Untereinheit alpha1C/ beta2/ gamma2 (auch Stargazin) eines spannungsabhängigen Calciumkanals L-Typ
CACNA1I	<i>Calcium-channel-voltage-dependent-T-type subunit 1I</i> = Untereinheit alpha1I eines spannungsabhängigen Calciumkanals T-Typ
CaMKII	Calcium/Calmodulin-dependent Protein Kinase II
cAMP	Cyclisches Adenosinmonophosphat (in Signaltransduktionskette Proteinkinasen aktivierend)
CCDC60	<i>Coiled-Coil Domain Containing 60</i>
CGNL1	<i>Cingulin-like 1</i>
CI	<i>Confidence Interval</i> , Konfidenzintervall
CMV	Zytomegalovirus
CN	China
CNNM2	Cyclin M2
COMT	Catechol-O-Methyltransferase (Dopamininaktivierung)
CPLX2	Complexin 2
CREB	cAMP response element binding protein
CSF2RA	<i>Colony Stimulating Factor, Receptor 2 alpha</i> , Zytokin
CSMD1	<i>CUB sushi multiple domains 1</i>
CTD	C-terminale Domäne
DAAO	D-Amino-Acid-Oxidase

Abkürzung	Erklärung
DARPP-32	<i>Dopamine- and cAMP-Regulated Phosphoprotein of molecular weight 32 kDa</i> , Dopamin und cAMP reguliertes Phosphoprotein mit einem Molekulargewicht von 32 kDa (auch PPP1R1B)
DAT1	<i>Dopamine Active Transporter 1</i>
DBH	Dopamin-Beta-Hydroxylase
dCNVs	<i>de novo Copy Number Variations</i> , selten vorkommende Neumutationen
df	<i>degree of freedom</i> , Freiheitsgrade
DISC-1	Disrupted In Schizophrenia 1
DLG2/4	Disc Large Homolog 2/4
DLPFC	Dorsolateraler Präfrontaler Cortex
DNA	Desoxyribonukleinsäure
dNTP	Desoxyribonukleosidtriphosphat
DPYD	Dihydropyrimidin Dehydrogenase
DRD2/ 3/ 4	Dopamin-Rezeptor D 2/ 3/ 4
DSM-IV	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders- fourth edition</i> , Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen- vierte Version
DTNBP1	Dysbindin 1
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
eQTLs	<i>expression Quantitative Trait Loci</i>
ER	Endoplasmatisches Retikulum
ES	Effektstärke
F	Freiheitsgrad
FAM69A-EVI-RPL5	<i>Family with sequence similarity 69, member A</i>
FEZ1	<i>Fasciculation And Elongation Protein Zeta 1</i>
FHAM	<i>Family History Assessment Modules</i>
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
FKSG83	G-protein-gekoppelter Rezeptor
G	Guanin (Nukleinbase)
G72	Genprodukt aktiviert NMDAR
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
GLUR1/ 2/ 3/ 4	AMPA-Untereinheit 1/ 2/ 3/ 4
GRIA1/2/3/4	Gen der AMPAR-Untereinheit 1/2/3/4
GRIN2A	Gen der NMDAR Untereinheit 2A
GRIP1	<i>Glutamate receptor-interacting protein 1</i> , mit Glutamatrezeptoren interagierendes Protein 1
GRM3	<i>Metabotropic glutamate receptor 3</i> , Metabotroper Glutamatrezeptor 3
GSK3B	<i>Glycogen synthase kinase 3 beta</i> (Proteinkinase)
GWA	Genomweite Assoziationsstudie
H ₂ O (bidest.)	zweifach destilliertes Wasser
HAWIE-R	Hamburg Wechsler- Intelligenztest für Erwachsene in Revidierter Form
HCl	Salzsäure
HIV	Humanes Immundefizienz Virus
HLA-DQ2	<i>Major Histocompatibility Complex, class II DQ 2</i>
HMGN4	High Mobility Group Nucleosome-binding domain-containing protein 4 (Transkriptionsfaktor)
HSV 1/ 2	Herpes Simplex Virus 1/ 2
HTR2A	Gen des Serotoninrezeptors 2A (5-HT _{2A} -Rezeptor)
HWE	Hardy-Weinberg-Equilibrium
ICD-10	<i>International Classification of Diseases- tenth edition</i> , Internationale Klassifikation der Krankheiten- 10. Version
IPLEX	<i>Single Base Extention</i> , Verlängerung um eine Base

Abkürzung	Erklärung
IQGAP1	<i>Ras GTPase-activating-like protein</i> , Ras GTPase aktivierend ähnliches Protein
ITIH3-ITIH4	<i>Inter-alpha-trypsin inhibitor heavy chain H3- H4</i>
kb	Kilobasen
KK	Komplette Kategorien
KP/KR	Korea
LD	<i>Linkage Disequilibria</i> , Kopplungsungleichgewicht
LEBI	Leipziger Ereignis- und Belastungsinventar
lincRNA	<i>long intergenic non-coding RNA</i>
LOD	Maximumlikelihood-Methode
LTD	Langzeit Depression
LTP	Langzeit Potenzierung
MAD1L1	<i>Mitotic Arrest Deficient 1-Like Protein</i>
MALDI TOF	<i>Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionisation Time Of Flight</i>
MANOVA	Multivarianzanalyse
MAPK	Mitogen Aktivierte Proteinkinase
Mg ²⁺	Magnesium
MGS	Molecular Genetics of Schizophrenia
MHC	<i>Major Histocompatibility Complex</i> , Haupthistokompatibilitätskomplex
MIR137	<i>microRNA 137</i>
MMP16	Matrixmetalloprotease16
MMPI-2	<i>Minnesota Multiphasic Personality Inventory-2</i>
MMST	<i>Mini- Mental- State- Test</i>
MOCI	Maudsley Zwangs-Inventar
mRNA	<i>messenger RNA</i>
MYO18B	Myosin XVIIIIB
n	Anzahl
Na ⁺	Natrium
NCAN	Neurocan
NEO-Pi-R	NEO Persönlichkeitsinventar, revidierte Fassung
nM	Nanomolar
NMDAR	N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor (ionotroper Glutamatrezeptor)
non-REM	<i>non-Rapid Eye Movement</i> , schnelle Augenbewegung (Orthodoxer Schlaf)
NOTCH4	<i>Neurogenic locus notch homolog 4</i>
NRG1	Neuregulin 1
NRGN	Neurogranin (Protein Kinase C Substrat)
NRXN1	Neurexin-1-alpha (neuronales Zelladhäsionsmolekül)
NT5C2	5'-Nucleotidase, Cytosolic II
NTD	N-terminalen Domäne
nWDH-F (%)	(Prozentuale) nicht -Wiederholungsfehler
OR	Odds Ratio
p	p-Wert (Signifikanz)
PANSS	<i>Positive and Negative Syndrome Scale</i> (Skala zur Einschätzung der Symptomschwere schizophrener Patienten)
PBRM1	Protein Polybromo-1
PCGEM1	Prostate Specific Transcript Gen
PCR	Polymerase- Kettenreaktion
PFC	Präfrontaler Cortex
pH	Negativer dekadischer Logarithmus der Wasserstoffionenkonzentration
PICK1	PKCa-bindendes Protein
PKA/ C/ Cy/ Ca	Proteinkinase A/ C/ Cy/ Ca
PLXNA2	Plexin A2

Abkürzung	Erklärung
POM121L2	<i>POM121 transmembrane nucleoporin-like 2</i> (Zellkernporenkomplex)
PRODH	Prolin Dehydrogenase
PRSS16	Protease Serin 16
PSD	<i>Postsynaptic Density</i> (postsynaptischen Dichte)
pter	Telomer des p-Arms
PVC	Polyvinylchlorid
q	langer Chromosomenarm
RASD2	<i>GTP-binding protein Rhes</i>
RBP1	<i>Retinol Binding Protein 1</i>
RGS4	<i>Regulator of G protein signaling 4</i>
RNA	Ribonukleinsäure
rpm	<i>revolutions per minute</i> , Umdrehungen pro Minute
S1 und S2	Zwei globuläre Domänen der GLUR, konservierte Aminosäure Bindetasche (Ligandenbindung)
SAP	<i>Shrimp Alkaline Phosphatase</i>
SAP97	<i>synaptic associated protein 97</i> , Synapsen assoziiertes Proteinen 97
SAS	<i>Supervisory Attentional System</i> , Kontrollzentrum Situationsangemessenen Handelns
SD	<i>Standard Deviation</i> , Standardabweichung
SDCCAG8	<i>Serologically Defined Colon Cancer Antigen 8</i>
SKID I & II	Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV
SLC1A1	<i>Excitatory amino-acid transporter 3</i>
SNP	<i>Single Nukleotide Polymorphism</i> , Basenaustauschpolymorphismen
SP8	Transkriptionsfaktor Sp8
SPSS	<i>Statistical Package for Social Science</i>
SRR	serine racemase (endogener NMDAR-Ligand)
STAXI;	State- Trait- Ärgerausdrucks- Inventar
SYN1	Synapsin I
T	Thymin (Nukleinbase)
t	Translokation
TARPS	Transmembrane AMPAR Regulierende Proteine
TCF4	Transkriptionsfaktor 4
TE	Tris (einfacher pH-Puffer) EDTA (Kationenchelator)
TMT	Trail Making Test
U	units (aktive Enzyme)
VFT	<i>Verbal Fluency Test</i> , Wortflüssigkeitstest
VNTR	<i>Variable Number Tandem Repeat</i> Reihen-Wiederholungs-Anzahl-Variabilität
WBP1L	<i>WW Domain Binding Protein 1-Like</i>
WCST	Wisconsin Card Sorting Test
WDH-F(%)	(prozentuale) Wiederholungsfehler
WHO	<i>World Health Organization</i> , Weltgesundheitsorganisation
WST	Wortschatztest
ZNF804A/ 322A/ 184/ 323	Zink Finger Protein184/ 322A/ 323/ 804A (Transkriptionsfaktor)
χ^2	Chi-Quadrat

1 Einleitung

1.1 Wesentliche Aspekte der Schizophrenie

Definiert ist die Schizophrenie als eine endogene Psychose, die in Bezug auf Symptomatik und Neuropathologie als heterogen und komplex einzustufen ist. Im Vordergrund stehen Veränderung des Denkens, Wahrnehmens, Affekts sowie Antriebs, als auch Ich-Störungen und der Verlust sozialer Kompetenzen, ohne dabei zwangsläufig die intellektuellen Fähigkeiten einzuschränken (Schneider, 1967; Tandon et al., 2008a).

Relevanz

„*Worst disease affecting mankind*“ („Die Schlimmste, die Menschheit betreffende Erkrankung“; Nature Editorial, 1988) beschreibt die Schizophrenie zutreffend. Der Schweregrad äußert sich sowohl in Ausmaß als auch in Dauer der Erkrankung. Mit einer durchschnittlichen Inzidenz von 0,015% (McGrath et al., 2004), einer Punktprävalenz von 0,45% und einer Lebenszeitprävalenz von 0,7% (Saha et al., 2005) zählt sie - neben Depressionen und Alkoholerkrankungen zu den häufigsten Gründen für eine krankheitsbedingte Behinderung (Murray & Lopez, 1996; World Health Organization, 2001).

10% der Patienten sind dauerhaft behindert, 80% nicht vollzeitbeschäftigt. Die Suizidalität liegt bei 5-10%. Die Erkrankungsdauer beträgt im Durchschnitt 30 Jahre. Es handelt sich bei der Schizophrenie neben Suchterkrankungen um die teuerste psychische Erkrankung (Tandon et al., 2008a).

Schizophrenie als einheitliches Krankheitskonzept existiert erst seit etwas mehr als einem Jahrhundert (Wyatt et al., 1988). Die aktuelle Relevanz in der Forschung zeigt sich in zurzeit jährlich etwa 5000 allein bei PubMed veröffentlichten Artikeln. Zudem steigt diese Zahl seit den letzten 40 Jahren exponentiell an (Tandon et al., 2008b).

Klinisches Bild

Es gibt charakteristische Merkmale und Symptome, die das klinische Bild der Schizophrenie ausmachen. Diese sind intra- und interindividuell heterogen ausgeprägt und kein Kriterium ist essentiell für die Diagnose. Folgende Kategorien lassen sich bilden (Tandon et al., 2009).

Es können zum einen **Positivsymptome** Negativsymptomen gegenübergestellt werden. Erstere bezeichnen realitätsverzerrende Störungen der Wahrnehmung und des inhaltlichen Denkens. Häufig sind ein Verfolgungs- und Beziehungswahn, sowie bizarre und stimmungsinkongruente Wahnideen. Bei Halluzinationen ist das Hören von

bedrohenden, anklagenden Stimmen häufig. Die **Negativsymptome** auf der anderen Seite fassen Symptome verminderter Affektivität und Antrieb, wie beispielsweise Anhedonie, Spracharmut und Motivationslosigkeit zusammen. Charakteristische Symptome der Erkrankung sind auch **desorganisierte Gedanken und Verhalten**. So kommen positive und negative formale Denkstörungen und unangebrachte Affekte vor. Schizophrene Patienten zeigen häufig depressive Symptome und eine verstärkte emotionalen Erregbarkeit. Typisch ist eine hinsichtlich Art und Ausmaß veränderte psychomotorische Aktivität. Diese reicht von Stereotypen bis zur Kataplexie. Angststörungen bilden eine häufige Komorbidität (Peralta & Cuesta et al., 2001; Makinen et al., 2008; Tandon et al., 2009; Braga et al., 2013).

Klassifikation

Es gibt derzeit zwei anerkannte Klassifikationssysteme. Von der Weltgesundheitsorganisation (WHO, *World Health Organization*) wurde eine Internationale Klassifikation der Krankheiten in der aktuell zehnten Fassung (**ICD-10**, *International Classification of Diseases*) konzipiert. Diese Einteilung unterscheidet sieben Subtypen der Schizophrenie und findet hauptsächlich im praktischen Bereich Anwendung.

Die schwerpunktmäßig in der Forschung Anwendung findende, von der Vereinigung Amerikanischer Psychiater (APA, *American Psychiatric Association*) vorgenommene Einteilung im Diagnostischen und Statistischen Manual Psychischer Störungen in der vierten Revision (**DSM-IV**, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*), unterscheidet hingegen nur fünf Haupttypen der Schizophrenie.

Beiden gemein ist die Zuordnung zu Subtypen, entsprechend der im Vordergrund stehenden Klinik aufgrund verschiedener diagnostischer Kriterien. Hinsichtlich des Zeitraumes, über den die Symptome für die Diagnose vorliegen müssen, unterscheiden sich die beiden Klassifikationssysteme grundlegend. So ist für die Diagnosestellung ein kontinuierlicher Erkrankungszeitraum von mindestens einem (ICD-10) bzw. sechs (DSM-IV) Monaten nötig.

In absteigender Häufigkeit und Prognose seien der Paranoide, der Desorganisierte und der Katatone Typ genannt. Ist keine eindeutige Zuordnung möglich spricht man vom undifferenzierten Typ. Weitere, sehr seltene Unterformen bilden die Schizophrenia Simplex und die Zönästhetische Schizophrenie. Weiterhin werden Post-Schizophrene Depressionen und Schizophrene Residuen unterschieden (World Health Organization, 1993).

Krankheitsverlauf

Das Erstmanifestationsalter erstreckt sich vom ersten bis zum siebten Lebensjahrzehnt mit einem Maximum von der Pubertät bis zum 30. Lebensjahr. Typisch ist ein Krank-

heitsverlauf vom frühen Erwachsenenalter bis ans Ende des Lebens (Tsai & Coyle, 2002).

Der Verlauf einer Schizophrenie ist individuell sehr unterschiedlich, wobei orientierend vier Krankheitsphasen zu erkennen sind. Diese unterscheiden sich in der Dauer und die Übergänge sind fließend (Tandon et al., 2009).

Die **Prämorbide Phase** ist durch subtile, unspezifische kognitive, motorische und/oder soziale Dysfunktionen gekennzeichnet (Schenkel & Silverstein, 2004). In der **Prodromalen Phase** sind bereits abgemilderte Positivsymptome und verminderte Funktionen zu beobachten (Riecher-Rössler & Rössler, 1998; Schultze-Lutter, 2009; Goulding et al., 2013). An die erste psychotische Episode, meistens zwischen dem 15. bis 45. Lebensjahr, formal die Krankheitsmanifestation definierend, schließt sich die durchschnittlich 3-5 Jahre dauernde **Psychotische Phase** an. In dieser Phase wechseln sich psychotische Episoden mit zwischenzeitlichen Remissionen ab und es findet die insgesamt stärkste Funktionsverschlechterung statt.

Aus jeder Phase heraus kann sich eine **Stabile Phase** anschließen. Diese kann bei etwa einem Viertel in einer kompletten oder unterschiedlich stark eingeschränkten Remission bestehen oder auf Dauer chronifizieren, wobei dann eher die Negativsymptome und kognitiven Defizite im Vordergrund stehen (Harding et al., 1987; Haro et al., 2011; Newman et al., 2012; Galderisi et al., 2013; Lang et al., 2013). Insgesamt sind eine erhöhte Mortalität, Suizidrisiko, Komorbidität mit anderen Erkrankungen, Arbeitslosigkeit und verminderte Lebensqualität beschrieben (Hor & Taylor, 2010; Bouwmans et al., 2015; Carra et al., 2016). Das Outcome ist durch viele Faktoren beeinflusst wie prämorbid Fähigkeiten, Manifestationsart, Krankheitscharakteristik, Begleiterkrankung, Umgebung und Behandlung (Menezes et al., 2006; Clemmensen et al., 2012).

Ätiologie

Die Ätiologie und damit die Möglichkeit einer kausalen Behandlung der Schizophrenie sind noch weitestgehend ungeklärt. Ausgegangen wird von einer multifaktoriell bedingten Erkrankung, wobei die genetische Komponente 80% ausmacht (Schwab & Wildenauer, 2013; Singh et al., 2014). Dabei ist von einer Interaktion der Einflüsse auf allen Ebenen auszugehen (Tienari et al., 2004; Tsuang et al., 2004; Hanninen et al., 2008).

Das Vulnerabilitäts-Stress-Modell von Zubin und Spring beispielsweise geht von genetischen bzw. entwicklungsbiologischen Faktoren aus, die neuropathologische Veränderungen im Gehirn bewirken und somit eine Vulnerabilität für die Erkrankung unter Einwirkung bestimmter Stressfaktoren bietet (Zubin & Spring, 1977).

1.2 Neurobiologische Befunde im Zusammenhang mit der Schizophrenie

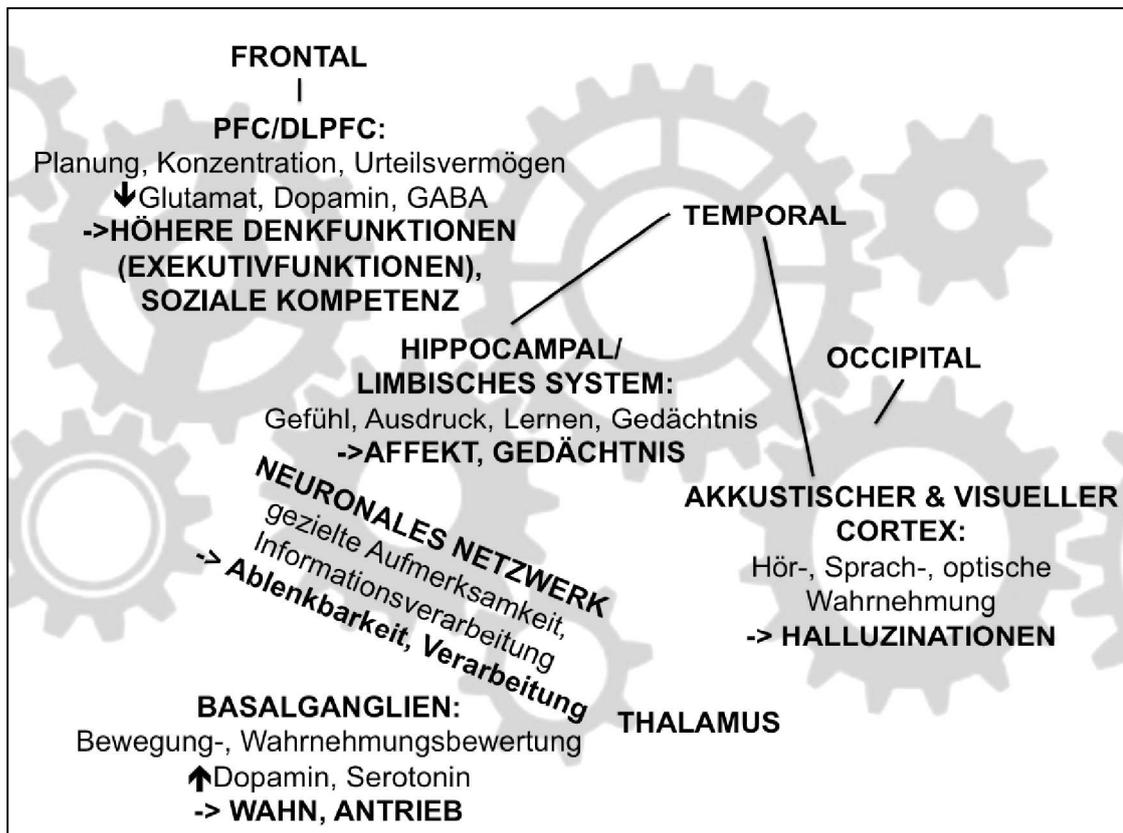


Abbildung 1: Überblick über mit der Schizophrenie assoziierte Symptome und neurobiologische Befunde. (D)LPFC=(Dorsolateraler) Präfrontaler Cortex; GABA=Gamma-Aminobuttersäure (adaptiert nach Meyer-Lindenberg & Weinberger, 2006; Schizophrenia, 2016).

Vielen Symptomen der Schizophrenie konnten zugrunde liegende neurobiologische Korrelate zugeordnet werden, die oft miteinander einhergehen. Pathologien der Neurokognition über spezifische neuropsychologische Tests, neurophysiologische und neuroanatomische Befunde über modernste funktionell bildgebende Verfahren, Aktivitäten entsprechender Gehirnareale, elektrische Ableitungen, Messungen der Augenfolgebewegungen und post-mortem Analysen. Neurochemische Befunde, sich teilweise auf Substanzgabe stützend geben Hinweise auf zugrunde liegende Variationen auf molekularer Ebene und des Transmittersystems (Kircher et al., 2004; Meyer-Lindenberg & Weinberger, 2006; Schizophrenia, 2016; vgl. Abb.1).

Morphologisch stützt eine im Zusammenhang mit der Schizophrenie beobachtete verminderte Membranintegrität, abnorme neuronale Migration und subtile Minderung des Gehirnvolumens das Vorliegen einer neuronalen Netzwerkstörung (Meyer-Lindenberg et al., 2005; Steen et al., 2006; Glahn et al., 2008; Haukvik et al., 2013). Einzelne Regionen und deren Kommunikation sind jedoch besonders relevant und hinsichtlich neurobiologischer Korrelate besonders prominent.

Dem **Präfrontalen Cortex** (PFC) und besonders dem Dorsolateralen Präfrontalen Cortex (DLPFC) ist Planung, Konzentration und Urteilsvermögen zuzuordnen. Entsprechend sind bei Dysfunktion die höheren Denkfunktionen (Exekutivfunktionen) und die Soziale Kompetenz beeinträchtigt. Neurophysiologisch spiegelt sich dies in einer verminderten Stoffwechselaktivität bzw. Minderperfusion wider (Comer, 2001; Davidson & Heinrichs, 2003). Morphologisch ist bei einem verminderten Volumen des gesamten PFC, die des DLPFC besonders prominent (Schlaepfer et al., 1994; Oertel-Knochel et al., 2012; Haukvik et al., 2013) und im Krankheitsverlauf progredient (Cannon et al., 2001; Zobel & Maier, 2004; Haddad et al., 2015).

Der akustische Cortex des **Temporallappens** dient der Hör- und linksseitig auch der Sprachwahrnehmung. Eine Dysfunktion äußert sich in entsprechenden Halluzinationen und Aktivitätsdefiziten (Kircher et al., 2004; Hugdahl et al., 2009). Einen medialen Anteil des Temporallappens bildet unter anderem der Hippocampus als Teil des limbischen Systems -Sitz der Gefühle, des Ausdrucks, Lernens und Gedächtnisses. Eine Dysfunktion erklärt entsprechend sowohl formale Denkstörungen, Übererregung und Angst, als auch Defizite in Tests der Gedächtnisleistungen und Lernfähigkeit (Antonova et al., 2004; Wible, 2013).

Neuroanatomisch findet sich bei Schizophrenie-Patienten eine linksbetonte Reduktion des corticalen und hippocampalen Temporallappens (Falkai et al., 1995; Oertel-Knochel et al., 2012; Shepherd et al., 2012; Haukvik et al., 2013).

Ein intaktes **neuronales Netzwerk** ist essentiell für gezielte Aufmerksamkeit und Informationsverarbeitung. Ein defizitäres neuronales Netzwerk bedingt erleichterte semantische Bahnung und Reizüberflutung. Entsprechend wurde schon früh eine erhöhte Ablenkbarkeit schizophrener Patienten beschrieben (Spitzer et al., 1997; Winkler, 1998). Erleichterte Ablenkbarkeit beispielsweise durch Geräuscheffekte wurde mit Defiziten früher inhibitorischer Prozesse erklärt (Smucny et al., 2013). Ablenkungsabhängige Defizite können von generellen Performance-Defiziten und anderen Aufmerksamkeitsprozessen wie Daueraufmerksamkeit unterschieden werden (Demeter et al., 2013).

Neurokognitive bzw. physiologische Befunde bilden Einschränkungen hinsichtlich Aufmerksamkeit, Vigilanz, Konzentration und kognitiver Leistungs- und Verarbeitungsgeschwindigkeit (Chen & Faraone, 2000; Comblatt & Malhorta, 2001), teilweise sogar im Krankheitsverlauf als progredient beschrieben (Umbricht & Krljes, 2005; Oribe et al., 2015). Informationsverarbeitungsdefizite (Cadenhead et al., 2000; Braff et al., 2001) äußern sich in abnormer Kategorisierungs- und Bewertungsgeschwindigkeit (Holzman et al., 1977; Ford, 1999; Jeon & Polich, 2003; Bramon et al., 2004; Qiu et al., 2014) oder der Unfähigkeit unwichtige Informationen auszufiltern (Siegel et al., 1984; Cle-

mentz et al., 1998; Bender et al., 1999; Myles-Worsley, 2002; Braff & Light, 2005). So sind eine verminderte cortikale Suppression bei wiederkehrendem Stimulus bzw. andere Korrelate mangelhafter Inhibition beschrieben worden (Holzman et al., 1977, 1988; Calkins et al., 2004; Ettinger et al., 2004, 2006; Reuter et al., 2005; Turetsky et al., 2007). Insbesondere das neuronale Netzwerk Temporo-Hippocampo-Präfrontaler Interaktion ist in schizophrenen Patienten fehlerhaft (Meyer-Lindenberg et al., 2005; Korzyukov et al., 2007).

Weitere, eine reduzierte neuronale Netzwerkleistung bestätigende neurophysiologische Befunde sind thalamo-cortikale Integrationsdefizite, abnorme Wahrnehmung (Johannesen et al., 2008) und Bewusstseinsbildung visueller Stimuli (Spencer et al., 2004). Außerdem wurden reduzierte Gesamt- und non-REM-Schlafphasen bei erhöhten Aufwachzahlen (Monti & Monti, 2005) und verminderte Hemmung von Wahrnehmungsreizen im Thalamus im Schlaf (Ferrarelli et al., 2007; Dang-Vu et al., 2010) beschrieben. Die Beteiligung entsprechender Gehirnstrukturen spiegelt sich bildgebend, funktionell und in Volumenminderung wider (Woodruff et al., 1995; Konick & Friedman, 2001; Kumari et al., 2003; Geyer, 2006; Baiano et al., 2007; Turetsky et al., 2007; van den Heuvel & Fornito, 2014). Moderne bildgebende Verfahren zeigen veränderte Muster und Volumen funktioneller neuronaler Netzwerkverbindungen des gesamten Gehirns und lassen gestörte Verarbeitung externer und interner Informationen annehmen (Arbabshirani et al., 2014; Li et al., 2015). Es wird eine neuronale Fehlvernetzung im Rahmen der neuronalen Entwicklung bei Befunderhebung in allen Krankheitsstadien und Personen mit genetisch erhöhtem Erkrankungsrisiko angenommen (Chen et al., 2014; Diwadkar et al., 2014). Verstärkte Vernetzung beispielsweise in der DLPFC Region könnte auf kompensatorischen Mechanismen beruhen (Unschuld et al., 2014; Fornito & Bullmore, 2015).

Auf neurochemischer Ebene zeigen besonders der PFC und der Hippocampus Veränderungen (Alzheimer, 1897; Steen et al., 2005). Dort scheint die neuronale Formation und/ oder Myelinisierung bei schizophrenen Patienten gestört zu sein (Nasrallah et al., 1994; Abbott & Bustillo, 2006; Lindahl et al., 2008). Im PFC ist eine Gyriifizierungsstörung (Vogelely et al., 2000, 2001) und eine verminderte Synapsenintegrität der Pyramidenneuronen beschrieben (Glantz & Lewis, 2000). Auch ist die cortikale Gliaintegrität (Roberts et al., 1996; Harrison, 1999; Chang et al., 2007; Jarskog et al., 2007) und die weiße Substanz als vermindert beschrieben worden (Woodruff et al., 1995; Amone et al., 2008). Eine reduzierte Membranintegrität konnte schon in frühen Stadien nachgewiesen werden (Pettegrew et al., 1991; Williamson et al., 1991; Stanley et al., 1995; Smesny et al., 2007).

Transmittersysteme

Bezüglich der Veränderungen im Transmittersystem werden verschiedene Hypothesen vertreten.

Die **Dopaminhypothese** ist die älteste und weitverbreitetste unter ihnen (Carlsson & Carlsson, 2006). Mit frontaler dopaminerger Hypoaktivität wird die Negativsymptomatik und mit dopaminerger Hyperaktivität in den Basalganglien die Positivsymptomatik erklärt (Weinberger, 1987; Perez & Baumann, 2005). Entsprechend wurde im DLPFC an Schizophrenie Erkrankter die Dopaminfreisetzung als vermehrt und im assoziativen Striatum als vermindert beschrieben (Fusar-Poli & Meyer-Lindenberg, 2013; Slifstein et al., 2015). Auch lassen sich über Agonisten der Dopaminrezeptoren Psychosen induzieren (Snyder, 1973; Laruelle et al., 1996) bzw. über deren Blockade vermeiden (Laruelle, 1998; Zakzanis & Hansen, 1998; Erritzoe et al., 2003; Krystal & State, 2014). Letzteres entspricht dem Wirkmechanismus klassischer Antipsychotika, welche jedoch hauptsächlich gegen Positivsymptome Wirkung zeigen, Negativsymptome und Kognitionsdefizite persistieren oft (Seeman, 2006; Coyle et al., 2010; Abi-Dargham, 2014).

Die **Glutamathypothese** geht von einer glutamatergen Unteraktivität kortikaler Neurone als Erklärungsursache für das Krankheitsmodell Schizophrenie aus. Als eine der Haupthypothesen (Howes et al., 2015; Hu et al., 2015) bildet sie die Grundlage dieser Arbeit und wird im Folgenden noch genauer erläutert.

Analog der Dopaminhypothese lassen sich durch glutamaterge Antagonisten Psychosen und bei chronischer Verabreichung sowohl Positiv- als auch Negativsymptomatik erzeugen (Rubio et al., 2012). Vielversprechende medikamentöse Therapieansätze unter anderem Negativsymptomatik, Kognition und Stimmung verbessernd sind beschrieben worden (Moghaddam, 2003; Hashimoto et al., 2013; Goff, 2015). Abnorme Befunde hinsichtlich der Glutamatkonzentration im Liquor von schizophrenen Patienten (Hashimoto et al., 2005; Kegeles et al., 2012), veränderte Expression vieler Proteine der Glutamatsignalkette (Weickert et al., 2013; MacDonald et al., 2015) und morphologisch veränderte Dendriten glutamaterger Neurone und verminderte axonale Endigungen unterstützen diese Hypothese (Hu et al., 2015). Insgesamt gibt es immer mehr Evidenz für ein integriertes Modell mit Interaktionen zwischen dem dopaminergen und glutamatergen System (Coyle et al., 2010; Menniti et al., 2013; Laruelle et al., 2014; Howes et al., 2015).

Die **Serotoninhypothese** nimmt eine Überaktivität des serotonergen Systems an. Entsprechend wurde ein abnormes Serotoninrezeptorvorkommen ab Erkrankungsmanifestation beschrieben. Im PFC kamen 5-HT_{1A}-Rezeptoren vermehrt und 5-HT_{2A}-Rezeptoren vermindert vor (Selvarai et al., 2014). Bestätigend werden extrapyramidale

Effekte durch Blockade der 5-HT_{2A}- Rezeptoren (5-HT_{2A}R), u.a. auch Wirkmechanismus von Atypika, gemildert (Nichols, 2004; Keshavan, 2008).

Erwähnenswert bezüglich anderer, möglicherweise eine Rolle spielender Transmittersysteme, ist des Weiteren das **Gamma- Aminobuttersäure (GABA) System** (Schmidt & Mirnics, 2015). Ein vermindertes GABA- Vorkommen im PFC wurde beobachtet (Lewis et al., 2005). Die normalerweise inhibierende Wirkung auf glutamaterge Neurone ist gestört und eine Glutamatüberaktivierung, welche wiederum zelltoxisch ist, resultiert. Eine signifikant hochregulierte GABA-Rezeptordichte wird dabei als Kompensationsversuch gewertet (Jarskog et al., 2007; Marsman et al., 2014). Auch das **cholinergische System** wurde bei schizophrenen Patienten eingehend untersucht und für abnorm befunden (Raedler et al., 2007; Severance & Yolken, 2008).

Das **Neuroendokrine System** betrachtend scheint vor allem Stress ein wichtiger Auslöser der ersten Episode zu sein. Stress wirkt sich darüber hinaus negativ auf den weiteren Krankheitsverlauf aus (Lim et al., 2009; Lederbogen et al., 2013). So wurde eine Überaktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse als Folge von Stress beobachtet (Yeragani, 1990; Altamura et al., 1999). Auch scheinen erhöhte Cortisolspiegel mit der Schizophrenie assoziiert zu sein und mit stärkeren Symptomen, Kognitionseinbußen und Ventrikelerweiterungen einherzugehen (Tandon et al., 1991; Walder et al., 2000; Girshkin et al., 2014).

Eine neuromodulatorisch protektive Wirkung von Östrogen wurde bei erhöhtem Krankheitsrisiko für Frauen ab 50 Jahren und mit kumulativ niedrigem Östrogenlevel bei erkrankten Frauen einhergehender reduzierter Cortexdicke diskutiert (Häfner, 2003; van der Leeuw et al., 2013).

1.3 Ätiopathogenese der Schizophrenie

1.3.1 Externe Faktoren

Es lassen sich biologische und psychosoziale Aspekte des persönlichen Hintergrundes und Lebenslaufes von der Konzeption bis zur Adoleszenz, sich teilweise gegenseitig bedingend, aufführen (Maki et al., 2005).

Persönlicher Hintergrund

Das **Geschlecht** scheint eine Rolle zu spielen. So kommt Schizophrenie 1,4-mal häufiger und früher bei Männern vor (Castle et al., 1991; Aleman et al., 2003; McGrath et al., 2004; Picchioni & Murray, 2007). Im Zusammenhang mit dem späteren Manifestationsgipfel bei Frauen (Sham et al., 1994) wird eine protektive Östrogenwirkung vor den Wechseljahren diskutiert (Häfner, 2003; Perrez & Baumann, 2005). Dieser Einfluss ist bei Cannabiskonsumenten weniger stark ausgeprägt (Donoghue et al., 2014).

Ein **Migrationshintergrund** geht mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit an Schizophrenie zu erkranken einher (Odegaard, 1932; Malzberg, 1964; Bhugra, 2004; Bourque et al., 2012). Besonders für Zweitgenerationsimmigranten (Cantor-Graae & Selten, 2005) und wenn die ethnischen Zugehörigkeit oder Hautfarbe im Migrationsland different ist (Kirkbride et al., 2007; Veling et al., 2008).

Auch das Aufwachsen in einer **Stadt** begünstigt die Erkrankung an Schizophrenie (Lewis et al., 1992; Mortensen et al., 1999, Kirkbride et al., 2006). Viele der folgenden Aspekte scheinen dabei eine Rolle zu spielen. Gravierend wird der Einfluss sozialer Missstände und Stress auf eine erhöhtes Erkrankungsrisiko angesehen (Lim et al., 2009; Lederbogen et al., 2013).

Lebenslauf

Im Laufe des Lebens bewirkt ein erhöhtes väterliches Alter bei der **Konzeption** eine Verdopplung des Risikos eine Schizophrenie zu entwickeln (Malaspina et al., 2001; Byrne et al., 2003; Wohl & Gorwood, 2007). Als mögliche Ursache ist die erhöhte De Novo Mutationsrate durch fehlerhafte Spermiogenese beschrieben worden (Byrne et al., 2003; Perrin et al., 2007; Cheng et al., 2008).

Während der **Schwangerschaft** wirken sich Minderernährung (Susser et al., 1996; St Clair et al., 2005), widrige Lebensereignisse (Khashan et al., 2008) der Schwangeren während des ersten Trimesters (Koenig et al., 2005; Yui et al., 2007) und einige pränatale Infektionen und Entzündungsreaktionen der Mutter auf das Schizophrenierisiko des Kindes aus. Eine Metaanalyse von Khandaker et al. (2013) beschreibt für unspezifische bakterielle Infektionen des Respirationstraktes, der Genitalien und der Reproduktionsorgane ein bis zu 2-5-faches und für Herpes simplex Virus (HSV) 2- und Toxoplasma gondii-Infektionen ein bis zu 2-faches erhöhtes Erkrankungsrisiko (Khandaker et al., 2013). Weitere Infektionen der Schwangeren wie beispielsweise mit Influenza, HSV-1 und CMV konnten inkonsistent mit Schizophrenie assoziiert werden (Cannon et al., 1996; Mino et al., 2000; Brown et al., 2004; Dickerson et al., 2003; Limosin et al., 2003; Leweke et al., 2004). Besonders Erkrankungen in der frühen Schwangerschaft sind mit einem erhöhten Krankheitsrisiko des Kindes assoziiert (Meyer et al., 2007; Penner & Brown, 2007; Marques et al., 2013). Einflüsse der mütterlichen Immunreaktion auf die Gehirnentwicklung des Kindes während der vulnerablen Phase der neuronalen Strukturbildung werden diskutiert (Ashdown et al., 2006). Erhöhte Level proinflammatorischer Zytokine und pränatale Infektionen konnten mit Schizophrenierelevanten strukturellen und funktionellen Gehirnabnormalitäten assoziiert werden (Khandaker et al., 2013).

Im Hinblick auf die Jahreszeit der **Geburt** wurde dem Winter oder Frühling ein mit Dauer und kalten Temperaturen korrelierendes 5-10% höheres Schizophrenie-Risiko

zugeordnet (Torrey et al., 1997; McGrath & Welham, 1999; Davies et al., 2003). Erhöhte pränatale Infektionsrisiken, Malnutrition sowie eine höhere Mutationsrate werden diskutiert (Tandon et al., 2008a). Es wurde beobachtet, dass das Jahreszeit-Risiko frauenspezifisch und bei Eltern mit niedrigem Einkommen besonders ausgeprägt ist (Cheng et al., 2013).

Häufig in der Vorgeschichte schizophrener Patienten zu finden sind Geburtskomplikationen wie Frühgeburt, Inkubatorbehandlung, Rhesusfaktorinkompatibilität, Präeklampsie, Sectio Caesarea, Geburtsstillstände, Nabelschnurkomplikationen, niedriges Geburtsgewicht, verlängerte Geburtsdauer und Asphyxie (Geddes & Lawrie, 1995; Cannon et al., 2002a). Es wurden Auswirkungen auf ein früheres Manifestationsalter beschrieben (Forsyth et al., 2013).

Ab der frühen **Kindheit** gelten bei vielen schizophrenen Patienten vorkommende Autoimmunerkrankungen als Risikofaktoren (Wright et al., 1996; Benros et al., 2014). Antikörper gegen hirnspezifische Proteine werden als ursächlich gesehen (Heath et al., 1989). Auch schwere Infektionen in der Vorgeschichte gehen mit einem erhöhten Risiko eine Schizophrenie zu entwickeln einher. Ursächlich werden Auswirkungen von Entzündungsreaktionen auf das Gehirn oder familiäre Genetik- bzw. Umweltfaktoren diskutiert (Dalman et al., 2008; Nielsen et al., 2014). Gewisse Antikörpermuster konnten mit der Schizophrenie assoziiert werden, was eine veränderte bzw. verstärkte Immunantwort auf Antigenstimuli bei schizophrenen Patienten in den Fokus rückt (Li et al., 2013a). Kindheitstraumata (Read et al., 2005; Morgan & Fisher, 2007), Kopfverletzungen (Wilcox & Nasrallah, 1987; David & Prince, 2005), Tod der Eltern oder Scheidung (Morgan et al., 2006), defizitäre Kindererziehung (Tienari et al., 2004) sowie Infektionen zeigten außerdem Auswirkungen auf das Schizophrenierisiko.

Inwiefern oft beobachtete Spätentwicklung und prämorbid Beeinträchtigung während der Kindheit und Jugend Risikofaktoren darstellen oder bereits frühe Manifestationszeichen zeigen, wird jedoch diskutiert (Walker & Lewine, 1990; Fish et al., 1992; Jones et al., 1994; Cornblatt et al., 1999; Cannon et al., 2002b; Keshavan et al., 2005).

Insbesondere während der **Pubertät** scheint Cannabiskonsum ein Krankheitsrisiko zu bergen (Semple et al., 2005) bzw. sich zumindest auf das Manifestationsalter auszuwirken (Barnes et al., 2006; Degenhard & Hall, 2006; Donoghue et al., 2014).

Psychosoziale Faktoren, den Verlauf negativ beeinflussend, sind ungünstige **Familienatmosphären**, wie emotionales Überengagement, häufiges Kritisieren und Feindseligkeiten zeigen (*High-Expressed-Emotions*) oder häufiges Erleben von Situationen doppelter Bindung, wie Konfrontation mit paradoxen Botschaften (*Double-Bind-Situationen*; Rosenfarb et al., 2004). Psychosoziale Risikofaktoren äußern sich außerdem bei längerer Exposition in neuronalen Korrelaten, wie beispielsweise einer redu-

zierten grauen Substanz im rechten DLPFC und dem *Anterioren Cingulären Cortex* (ACC; Haddad et al., 2015), und veränderter sozialer Stressverarbeitung (Akdeniz et al., 2014).

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass einige Umgebungseinflüsse mit Schizophrenie assoziiert sind, deren Relevanz jedoch unklar bleibt und kein Einflussfaktor allein genügt oder unbedingt nötig ist um eine Schizophrenie herbeizuführen (Tandon et al., 2008a).

1.3.2 Genetische Faktoren

Die **Heritabilität** von bis zu 80% ist im Vergleich zu anderen psychischen und systemischen Erkrankungen relativ hoch (Sullivan et al., 2003; Schwab & Wildenauer, 2013; Singh et al., 2014). Eine Genidentifikation gestaltet sich jedoch schwierig. Die Erkrankung ist komplex und sowohl phänotypisch als auch ätiologisch sogar intrafamiliär sehr heterogen (Harrison & Weinberger, 2005; Norton et al., 2006).

Die **Polygenie**, tausende gemeinsame Allele mit jeweils sehr kleinem Effekt bilden zusammen ein Schizophrenierisiko, lässt lediglich risikomodulierende Gene erwarten (Owen, 2000; Harrison & Weinberger, 2005; Prasad & Keshavan, 2008; Shi et al., 2009; Purcell et al., International Schizophrenia Consortium, 2009). Es ist außerdem zu beachten, dass Genfrequenzen populations- bzw. ethnizitätsabhängig sind (Altshuler et al., International HapMap Consortium, 2010).

Durch Mutation ohne anschließende Vermischung beim Crossover ergeben sich mehr oder weniger starke **Kopplungsungleichgewichte** (*Linkage Disequilibria*, LD). Nahe beieinander liegende Genorte sind mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit miteinander gekoppelt. Das heißt eine gemeinsame Vererbung geschieht wahrscheinlicher aufgrund von Kopplung als dies durch einen Zufall der Fall gewesen wäre (LOD). Ist die LOD größer als drei gilt die Kopplung zweier Genorte als statistisch gesichert; kleiner oder gleich zwei hingegen schließt eine Kopplung statistisch sicher aus (Thompson, 1984; Wang et al., 2005).

Ein **SNP** ist durch den Austausch nur eines einzigen Nukleotids, in der Bevölkerung mit einer Frequenz von über 1% vorkommend, gekennzeichnet.

Ein **Haplotyp** beschreibt gemeinsam vererbte Allele eng gekoppelter Genorte oder Sequenzvarianten auf einem Chromosom. Die Assoziation einer Genregion macht alle mit dieser im Kopplungsungleichgewicht stehenden Regionen potenziell einflussreich. Es wird davon ausgegangen, dass das komplette Genom aus Haplotypblöcken besteht. Das HapMap-Project eröffnete durch deren Kartografierung die Möglichkeit, mit einer kleinen Menge spezieller Markierungs-SNPs, ungefähr ein SNP pro 5.000 Basenpaare (bp), einen Großteil der Variationen zu extrahieren. Die meisten Haplotypen

treten in allen Völkern auf, jedoch in unterschiedlicher Häufigkeit. Außerdem sind sie kleiner je älter die Population ist, da mehr Durchmischungszeit gegeben war (Terwilliger & Hiekkalinna, 2006; Voight et al., 2006; Altshuler et al., International HapMap Consortium, 2010).

Zusätzlich **beeinflussen** sich prädisponierende Genloki unvorhersehbar gegenseitig und mit der Umwelt. So sind epigenetische, stochastische und sonstige nichtgenetische Faktoren zu beachten (Rutter et al., 2006a, b; Braff et al., 2007). Die Kandidatengen-Umwelteinfluss-Interaktion ist Gegenstand aktueller Forschung (van Os et al., European Network of National Networks studying Gene-Environment Interactions in Schizophrenia, 2014).

Wissenschaftliche Methoden/ Studiendesigns

Familien-, Zwillings- und Adoptionsstudien

Zunächst wurden Familien-, Zwillings- und Adoptionsstudien durchgeführt. In vielen Familienstudien wurde ein erhöhtes Erkrankungsrisiko in Familienangehörigen Betroffener beschrieben ohne zwischen Gen- und Umwelteinfluss differenzieren zu können. Für erstgradig Verwandte wurde ein Erkrankungsrisiko von 2-9%, für zweitgradige von etwa 3% und für drittgradige Verwandte von etwa 1,5% beschrieben.

Zwillingsstudien ließen Aussagen über den genetischen Einfluss zu. Dabei betrug die Konkordanzrate für monozygote Zwillinge- bei annähernd 100% identischer DNA- etwa 50% und für dizygote Zwillinge- bei etwa zu 50% übereinstimmender DNA- etwa 4,1%. Adoptionsstudien, den relativen Einfluss von Genen und Umwelt beleuchtend, zeigten für biologisch Verwandte ein höheres Risiko als für Adoptivverwandte (Shih et al., 2004).

Kopplungsstudien

Im Folgenden wurde sich mittels Kopplungs- und Assoziationsstudien- zwei komplementäre Ansätzen- molekulargenetischen Aspekten der Schizophrenie genähert.

Bei Kopplungsstudien wird mit genetischen Standardmarkern untersucht, ob bestimmte Allele innerhalb einer Familie überdurchschnittlich häufig mit der Krankheit vererbt werden. Polymorphe Marker, bekannter chromosomaler Lokalisation, werden hinsichtlich gemeinsamer Vererbung mit der Erkrankung innerhalb einer Kernfamilie untersucht. Die relative familiäre Homogenität der genetischen Ursachen kann hierbei ausgenutzt werden, um spezielle Chromosomenregionen, die sich auf das Erkrankungsrisiko auswirken, auszumachen. Kopplungsuntersuchungen haben durch Phänotypen- definition und statistische Auswertung schon für komplexe Erkrankungen zur Suszeptibilitätsgenernennung geführt (Bailer et al., 2002; Terwilliger & Hiekkalinna, 2006; Denmark et al., 2008).

Genregionen konnten anhand von Chromosomenabberationen mit Schizophrenie assoziiert werden (MacIntyre et al., 2003). Häufig beschrieben sind eine Deletion von 22q11, eine balancierte reziproke Translokation(1;11)(q42;q14) und ein X-Chromosom-Einfluss (St Clair et al., 1990; DeLisi et al., 1994; Blackwood et al., 2001; Williams et al., 2006). Dabei befindet sich der Bruchpunkt in unmittelbarer Nähe des hier untersuchten Gens GRIA4 (11q24), einer Untereinheit eines ionotropen Glutamatrezeptors, und auch die in anderen Kopplungsanalysen identifizierte Genregion des *Disrupted-in-schizophrenia-1*-Gens (DISC-1, 1q42; Ekelund et al., 2004; Hamshere et al., 2005). Auch wurden fragile Stellen der Genregion Xp22 mit der Schizophrenie assoziiert (Demirhan et al., 2006; Tastemir et al., 2006).

Die Ergebnisse der Kopplungsstudien wurden in Metaanalysen zusammengefasst, um die wichtigsten Kopplungssignale für Loki, Suszeptibilität gegenüber Schizophrenie bergend, darzustellen (Badner & Gershon, 2002; Lewis et al., 2003; Ng et al., 2009).

Badner und Gershon (2002), 18 Genomweite Kopplungsanalysen bezüglich Schizophrenie einbeziehend, fanden drei Risikoregionen signifikant: 8p, 13q und 22q. Lewis et al. (2003), 20 Genomweite Kopplungsanalysen betrachtend, identifizierten 2p12-q22 als signifikante Risikoregion. Außerdem wurden weitere Regionen mit starkem Hinweis auf Kopplung ausgemacht: 5q23.2-q34, 3p25.3-p22.1, 11q22.3-q24.1, 6pter-p22.3, 2q22.1-q23.3, 1p13.3-q23.3, 22pter-q12.3, 8p22-p21.1, 20p12.3-p11, 14pter-q13.1. Auch in 16p13-q12.2, 18q22.1-qter, 10pter-p14, 15q21.3-q26.1, 6q15-q23.2 und 17q21.33-q24.3 wurden Suszeptibilitätsloki vermutet (Lewis et al., 2003).

Ng et al. (2009), 32 Genomweite Kopplungsstudien einbeziehend, identifizierten 2q (119-152 Mb) signifikant. Ein starker Hinweis auf Kopplung wurde für 5q (142-168 Mb) und 2q (103-134 Mb) beschrieben. Weiterhin wurden in folgenden Regionen Suszeptibilitätsloki vermutet: 1, 2q, 3q, 4q, 5q, 8p and 10q. Zweiundzwanzig rein europäische Stichproben gesondert analysierend konnte für 8p (16-33 Mb) eine Kopplung angenommen werden (Ng et al., 2009).

Es konnten somit jeweils nur bis zu drei unterschiedliche Regionen signifikant mit der Schizophrenie assoziiert werden. Unter anderem wurde auch für die Region 11q22-q24, das GRIA4-Gen enthaltend, ein starker Hinweis auf Kopplung gefunden (Lewis et al., 2003).

Insgesamt divergierten die Ergebnisse stark und nur wenige kleine Regionen überlappen. Gene mit Haupteffekten konnten nicht ausgemacht werden. Gene mit hoher Penetranz scheinen somit selten oder nicht vorhanden zu sein (Rujescu, 2011). Es wurden 58% des Genoms mindestens einmal in genomweiten Kopplungsstudien mit der Erkrankung gekoppelt (Sullivan et al., 2008). Somit wurden chromosomale Regionen mit Schizophrenie in Verbindung gebracht, die mit 4000 Genen ein Viertel aller bekann-

ten Gene ausmachen. Mit einer Auflösung auf 600 Genen ist die Methode folglich nicht sehr sensitiv. Außerdem ist sie mit einer benötigten Probandenzahl von etwa 2500 Geschwisterpaaren für aussagekräftige Ergebnisse aufwändig und teuer. Daher war auch diese Methode von begrenztem Erfolg (Tandon et al., 2008a, b).

Assoziationsstudien

Assoziationsstudien analysieren SNPs potenziell relevanter Genregionen hinsichtlich einer Assoziation mit der Schizophrenie. Nominiert werden sie über die Lage in bereits mit der Schizophrenie gekoppelten Genregionen oder in Genen dessen Produkte für den Pathomechanismus der Schizophrenie relevant erscheinen (Harold et al., 2013). Diese Herangehensweise ist sensitiv genug um Geneffekte von Suszeptibilitätsgenen mit geringem Einfluss auf die Erkrankung zu erkennen (Risch, 1990; Lichtermann et al., 2000).

Es gelang die Assoziation einzelner Polymorphismen und teilweise aber auch ausschließlich Haplotypen mit der Schizophrenie.

Die Hypothesen bezüglich der pathophysiologischen Rolle der Transmittersysteme konnten bestärkt werden. Die Dopaminhypothese stützend konnte beispielsweise einzelne SNPs des Dopamin-Rezeptor-D2-Gen (DRD2, 11q23; Parsons et al., 2007; Cho et al., 2012, Ripke et al. 2014) und des DRD3-Gen (3q13) mit Schizophrenie assoziiert werden (Tee et al., 2011). Im Dopamin inaktivierenden Catechol-O-Methyltransferase-Gen (COMT, 22q11) konnte nur ein Haplotyp -nicht einzelne SNPs- mit der Schizophrenie assoziiert werden (Maria et al., 2012). SNPs und Haplotypen konnten im RAC-Alpha-Serin/Threonin-Protein-Kinase-Gen (AKT1, 14q32) mit der Schizophrenie assoziiert werden (Ikeda et al., 2004; Mathur et al., 2010). Die Assoziation eines SNPs im Serotoninrezeptor-2A-Gen (HTR_{2A}, 13q14) konnte die Serotoninhypothese bekräftigen (Saiz et al., 2007).

Viele Assoziationen bestätigten die Rolle des glutamatergen Systems in der Pathophysiologie der Schizophrenie. Zum einen wurden Assoziationen für Gene deren Produkte mit den Glutamatrezeptoren interagieren beschrieben. So gelangen für das Dysbindin-1-Gen (DTNBP1, 6p22) SNP- und Haplotypenassoziationen (Straub et al., 2002; Schwab et al., 2003). Für das Prolindehydrogenase-Gen (PRODH, 22q11; Li et al., 2004) und das D-Amino-Acid-Oxidase-Gen DAAO (Liu et al., 2004) sind Haplotypassoziationen beschrieben. Im G72-Gen sind Assoziationen desselben SNPs für unterschiedliche Populationen in unterschiedliche Richtungen beschrieben (Shin et al., 2007; Ohi et al., 2009; Shi et al., 2009). Auch für das Neuregulin-1-Gen (NRG1, 8p12; Stefansson et al., 2003) sind Assoziationen zweier unterschiedlicher Haplotypenblöcke in der kaukasischen und asiatischen Population gefunden worden (Li et al., 2006). Zum anderen wurden Assoziationen direkt für Gene der Glutamatrezeptoren beschrieben.

So konnten Haplotypen eines metabotropen Glutamatrezeptors (GRM3, 7q21) mit der Schizophrenie assoziiert werden (Fujii et al., 2003). Auch Untereinheiten der ionotropen Glutamatrezeptoren (AMPA) konnten bereits in Assoziationsstudien mit der Schizophrenie assoziiert werden. Für einen SNP des GRIA1-Gens (Magri et al., 2006; Leon et al., 2011; Kang et al., 2012), frauenspezifisch für einen SNP und einen Haplotypen des GRIA3-Gens auf dem X-Chromosom (Magri et al., 2008) und für Haplotypen des in der vorliegenden Arbeit untersuchten GRIA4-Gens (Makino et al., 2003) gelangen Assoziationen.

Weitere neuronenspezifische Gene wurden in Assoziationsstudien mit der Schizophrenie assoziiert. Beispielsweise wurden SNPs in der Promotorregion des Glycogen-Synthase-Kinase-3-Beta-Gens (GSK3beta, 3q13), einem Schlüsselgen der neuronalen Entwicklung (Li et al., 2011), und in einem SNP des des Synapsin-2-Gens (SYN2, 3p25), Neurotransmitter-Freisetzung regulierend (Chen et al., 2004), assoziiert. Außerdem wurden Haplotypen im DISC-1-Gen (Hennah et al., 2003; Hodgkinson et al., 2004; Callicott et al., 2005) und Regulator-of-G-Protein-Signaling-4-Gen (RGS4, 1q23; Chowdari et al., 2002) mit der Schizophrenie assoziiert.

Das Gen Plexin A2 (PLXNA2, 1q32), am Axonaustritt beteiligt, wurde bei der Analyse von mehr als 25.000 SNPs in 645 europäischen Studienteilnehmern erstmalig mit der Schizophrenie assoziiert (OR=1,49; Mah et al., 2006). Es gelang eine Replikation in Amerikanern europäischen Ursprungs, Lateinamerikanern und Amerikanern asiatischen Ursprungs, nicht jedoch in Afroamerikanern (Mah et al., 2006).

Bei retrospektiven Fall-Kontroll-Assoziationsstudien werden genetische Varianten, die mit bestimmten Phänotypen signifikant häufiger oder seltener einhergehen, detektiert. Kopplungsungleichgewichte zwischen den entscheidenden kausalen Mutationen und den untersuchten Varianten könnten daher zu falschen Schlussfolgerungen führen (Dandine-Roulland & Perdri, 2015).

Genomweite Assoziationsstudien

Eine Erhöhung der Teststärke bzw. *Power* konnte über die Vergrößerung der Stichprobe erreicht werden. Fortschritte in der Genchip-Technologie ermöglichten es hunderttausende SNPs gleichzeitig auf einem DNA-Chip zu untersuchen. Es konnten Genomweite Assoziationsstudien (GWA) durchgeführt und somit potenzielle Suszeptibilitäts-gene plausibilitätsunabhängig detektiert werden (vgl. Tab.1). Entsprechende SNPs liegen oft in nicht-proteinkodierenden Genregionen, rekombinieren aber mit angrenzenden proteinkodierenden Genregionen zusammen (Manolio, 2010).

Die ersten GWAs auf der Suche nach genetischen Markern der Schizophrenie konnten jeweils bis zu drei unterschiedliche Genbereiche mit kleiner Effektstärke ausmachen. Teilweise konnten die Ergebnisse in unabhängigen Stichproben derselben und

oder anderer Ethnizitäten repliziert werden. Etablierte Suszeptibilitätsgene konnten bestätigt, entsprechende Konzepte erweitert und neue detektiert werden.

Tabelle 1: Genomweite Assoziationsstudien der Schizophrenie im Überblick.

Studie	Ethnizität/ Nationalität	Stich- probe n	Analysierte SNPs n	Assoziationen/ Ergebnisse
Lencz et al., 2007	KAU	322	ca 500.000	1 SNP
Shifman et al., 2008	JUD	1.504	ca 500.000	1 SNP (in wbl.)
(REP)	GB, IE, US, CN	6.675	1	GB, alle
Kirov et al., 2009	KAU	2.327	kA	2 SNPs
Sullivan et al., 2008	US	1.471	492.900	XXX
O'Donovan et al., 2008	GB	3.416	362.532	12 SNPs
(REP)		16.726	12	3 SNPs
Purcell et al., 2009	EUR	6.909	ca. 1.000.000	3 Gene
(ERG)	+EUR	27.094	die Besten	nur für LD-SNP
Shi et al., 2009	EUR, AFR-US	7.593	kA	XXX
(ERG)	+EUR	27.085	kA	11 Gene
Stefansson et al., 2009	EUR	16.161	314.868	XXX
(ERG)	+EUR	26.982	1500 besten	25 SNPs
(REP)	EUR	20.554	25	3 SNPs
(ERG)	+EUR	47.536	25	7 SNPs
Need et al., 2009	DE, SCO, EUR	1.734	312.565	XXX
(REP)	DE, Z-EUR	1.011	100 besten	XXX
(REP)	IT, IS, US-EUR	13.444	100 besten	XXX
(FO-UP)	US-EUR	14.455	100 besten	XXX
(REP anderer GWAs)	DE, SCO, EUR	1.734	97	XXX
(REP Kandidatengene)		1.743	782(25 Gene)	XXX
(REP)		1.743	alle SNPs	2 Gene
Ripke et al., 2011(META)	EUR	21.856	1.252.901	136 SNPs, 5 Loki
(REP)		29.839	81 besten	konsistent
(Kombination)		51.695	kA	7 SNPs
+bipolar Erkrankte		30.418	kA	3 Gene
Ripke et al., 2013	SE	11.244	9.871.789	10.201 SNPs, 187 Loki
(META)	EUR	20.899	kA	5 Loki
(REP)		30.080	168	22 Loki
Ripke et al., 2014	EUR, ASI	150.064	kA	108 Loki

AFR-US=Afroamerikaner, ASH-JUD=Ashkenazi-Juden, ERG=Ergänzung, EUR=Europäer, FO-UP=Follow-up, KAU=Kaukasier, META=Metaanalyse, REP=Replikation, US-EUR=Amerikanische Europäer, XXX=keine Assoziation, Z-EUR=Zentraleuropäer.

Ein neuer Locus neben dem pseudoautosomalen Gen des Zytokinrezeptors *Colony Stimulating Factor 2* Rezeptor Alpha (CSF2RA, Xp22) wurde bei einer Analyse von ca. 500.000 SNPs in einer 322 großen kaukasischen Stichprobe mit der Schizophrenie assoziiert (OR=3,23; Lencz et al., 2007).

Eine frauenspezifische Assoziation gelang für das Gen Reelin (RELN, 7q22), relevant für die neuronale Entwicklung. Analysiert wurden ca. 500.000 SNPs bei 1.504 Ashkenazi Juden. Entsprechend konnte der SNP in einer 6.675 Studienteilnehmer großen, drei europäische und eine chinesische Stichprobe einbeziehend, repliziert werden (OR=1,41). Interessanter Weise gelang die Assoziation die einzelnen Stichproben betrachtend nur für die GB-Stichprobe (OR=1,85), jedoch auch alle anderen gemeinsam ohne die GB-Stichprobe analysierend (Shifman et al., 2008).

Im Rahmen einer GWA unter Mitbetrachtung der Eltern von betroffenen Kindern (DNA-Pooling-Methode) bei 2.327 kaukasischen Personen wurden 40 SNPs signifikant mit der Schizophrenie assoziiert. Am stärksten war die Assoziation mit einem SNP im *Coiled-Coil-Domain-Containing-60*-Gen (CCDC60, 12q24), Zellkernfunktion innehabend, und ein SNP im *Retinol-Binding-Protein-1*-Gen (RBP1, 3q23; Kirov et al., 2009). Teilweise wurden in GWAs zunächst keine signifikanten Assoziationen gefunden. Oft brachten dann Replikationsversuche der besten Ergebnisse bzw. die **Kombination der Stichproben bzw. Daten** großer GWAs signifikante Ergebnisse.

In einer 1.471 Personen großen amerikanischen Studie, 492.900 SNPs betrachtend, gelang keine genomweite Assoziation. Lediglich vielversprechende SNPs- teilweise schon zuvor mit der Schizophrenie assoziiert- wurden für weitere Folgestudien bzw. Metaanalysen vorgeschlagen (Sullivan et al., 2008).

362.532 SNPs wurden in 3.416 Briten hinsichtlich einer Assoziation mit der Schizophrenie analysiert. Dabei wurden 12 SNPs identifiziert. Drei davon konnten in 16.726 Individuen repliziert werden mit der stärksten Evidenz für das Zink-Finger-Protein-804A-Gen (ZNF804A, 2q32; OR=1,09), ein Transkriptionsfaktor (O'Donovan et al., 2008).

Eine GWA -ca. 1.000.000 SNPs in einer 6.909 großen europäischen Stichprobe (ISC-Stichprobe) analysierend- brachte unter anderem signifikante Assoziationen für einen SNP des Myosin-XVIII-B-Gens (*MYO18B*, 22q12), 450 SNPs der Genregion des Haupthistokompatibilitätskomplexes (MHC, 6p22) sowie SNP-Assoziationen der 22q11 Deletion-Region und des ZNF804A-Gens. In Kombination mit der *Molecular Genetics of Schizophrenia* (MGS)- und der *SGENE consortia for genotyped SNPs* Stichprobe, einem insgesamt 27.094 großen europäischen Kollektiv, konnte der beste SNP der Originalstudie zwar nicht repliziert werden, aber eine genomweite Assoziation für einen mit diesem im LD-stehenden SNP der MHC-Region (Purcell et al., International Schizophrenia Consortium, 2009).

Shi et al. (2009) fanden für 5.334 Studienteilnehmer europäischer Abstammung (MGS-Stichprobe) und 2.259 Afroamerikaner weder einzeln noch in der Kombination beider signifikant mit der Schizophrenie assoziierte Genregionen (Shi et al., 2009). In Kombination mit der ISC- und SGENE Consortium-Stichprobe, insgesamt 27.085 Personen einschließend, konnten hingegen signifikante Assoziationen gefunden werden. Zum einen konnten Gene assoziiert werden deren Produkte die Genexpression beeinflussen wie das *High-Mobility-Group-Nucleosome-Binding-Domain-Containing-Protein-4*-Gen (HMGN4, 6p21), das *Activator-Of-Basal-Transcription-1c*-Gen (ABT1, 6p22), das ZNF322A-Gen (6p22), ZNF184 (6p21), das Zellkernporenkomplex-Gen *POM121-Transmembrane-Nucleoporin-Like-2*-Gen (POM121L2, 6p22) oder das G-Protein-

gekoppelter-Rezeptor-Gen (FKSG83, 6p22). Zum anderen konnten Gene des Immunsystems assoziiert werden wie sieben Marker der MHC-Genregion, das Immunität vermittelnde Protease-Serin-16-Gen (PRSS16, 6p21), das *Major-Histocompatibility-Complex-Class-II-DQ-Alpha-1-Gen* (HLA-DQA1, 6p21) und ein mit der Autoimmunerkrankung Multiple Sklerose assoziiertes Gen *FAMILY-With-Sequence-Similarity-69-Member-A-Gen* (FAM69A-EVI-RPL5, 1p22). Eine sichere Ursachenzuschreibung war bei starken LDs zwischen einigen Genen jedoch schwierig (Shi et al., 2009).

Stefansson et al. (2009) fanden im Rahmen einer GWA von 314.868 SNPs in einer 16.161 großen europäischen Stichprobe aus acht europäischen Regionen (SGENE-plus-Stichprobe) zunächst keine Assoziation. Bei der Analyse der 1.500 Besten in der mit der ISC- und europäischen MGS-Stichprobe kombinierten 26.982 großen Stichprobe konnten 25 SNPs mit der Schizophrenie assoziiert werden. Diese wurden wiederum in einer 20.554 großen europäischen Stichprobe zu replizieren versucht. Drei Marker der MHC-Genregion konnten in der SGENE-plus und europäischen Replikationsstichprobe mit der Schizophrenie assoziiert werden. Zusätzlich die ISC- und MGS-Stichprobe mit einbeziehend, insgesamt 47.536 Individuen, brachte die Assoziation zwei weiterer MHC-Region-Marker (OR=1,15-1,24), eines SNPs nahe dem Neurogranin-Gen (NRGN, 11q24; OR=1,15) und eines im Transkriptionsfaktor-4-Gen (TCF4, 18q21; OR=1,23; Stefansson et al., 2009).

Need et al. (2009) konnten ebenfalls bei einer Analyse von 312.565 SNPs in einer 1.734 großen Stichprobe deutscher, schottischer oder europäischer Abstammung zunächst keine Assoziation mit der Schizophrenie finden. Im Weiteren wurden die besten 100 SNPs in einer unabhängigen Stichprobe 1.011 Deutscher und Zentraleuropäer analysiert. Es wurde lediglich ein Hinweis auf eine Assoziation dreier SNPs des *Disintegrin-And-Metalloproteinase-With-Thrombospondin-Motifs-Like-Gens* (ADAMTSL3, 15q25) gefunden. Auch ein Replikationsversuch in drei weiteren Kohorten, 918 Italiener, 12.080 Isländer und 446 Amerikaner europäischer Abstammung einbeziehend, scheiterte. Außerdem konnte in der Gesamtstichprobe der Amerikaner europäischen Ursprungs, 14.455 Personen einschließend, keiner der 100 SNPs mit der Schizophrenie assoziiert werden (Need et al., 2009). Auch misslang es Need et al. (2009) in ihrer Stichprobe die in vorigen GWAs am stärksten assoziierten SNPs- 6 SNPs von O'Donovan et al. (2008), 63 SNPs von Kirov et al (2009), 25 SNPs von Sullivan et al (2008), den SNP von Shifman et al. (2008) und zwei SNPs von Lencz et al. (2007)- jeweils Studienmodel adäquat zu replizieren (Need et al., 2009).

Need et al. (2009) analysierten im Weiteren 782 zuvor assoziierte SNPs aus 25 Kandidatengen der Schizophrenie in ihrer Stichprobe. Trotz weniger starker Korrektur für multiples Testen fanden sie keine Assoziation. Nach Ausweitung der Analyse auf alle

SNPs der entsprechenden Kandidatengene konnte jedoch für das *Fasciculation-And-Elongation-Protein-Zeta-1-Gen* (FEZ1, 11q24.2) und das *Neurogenic-Locus-Notch-Homolog-4-Gen* (NOTCH4, 6p21) ein sehr kleinen Einfluss (OR durchschnittlich 1,15) auf das Schizophrenierisiko gefunden werden. Der beste SNP des NOTCH4-Gens konnte in der Aberdeen-Stichprobe sehr gut ($p < 0,001$), in der Münchner-Stichprobe aber nicht einmal annähernd signifikant ($p = 0,93$) mit der Schizophrenie assoziiert werden (Need et al., 2009).

Im Verlauf wurden viele GWAs von **vorn herein mehrstufig angelegt** und mit Assoziations- und Replikationsstudien kombiniert.

Im Rahmen einer mehrstufigen Studie wurde zunächst eine Metaanalyse von 17 GWAs, 21.856 Personen europäischen Ursprungs einschließlich und 1.252.901 SNPs analysierend, durchgeführt. 136 SNPs hauptsächlich in der MHC-Region, aber auch die Genregionen um das NRG1-Gen, das TCF4-Gen oder die Chromosomenabschnitte 10q24 und 8q21 wurden identifiziert. In einer 29.839 Personen großen Stichprobe konnten die 81 signifikantesten LD-Regionen konsistent repliziert werden. In der kombinierten Stichprobe konnten sieben Loci, die microRNA 137 (MIR137, 1p21), eine Rolle bei der neuronalen Entwicklung spielend, die Genregion 8q21 nahe der Matrixmetalloprotease16 (MMP16, 8p23), das *CUB-Sushi-Multiple-Domains-1-Gen* (CSMD1, 8p23) und das *Prostate-Specific-Transcript-Gen* (PCGEM1, 2q32) sowie 6p21, 10q24 und 18q21, genomweite Signifikanz erreichen (Ripke et al., Schizophrenia Psychiatric Genome-Wide Association Study (GWAS) Consortium, 2011).

Ripke et al. (2013) analysierten 9.871.789 SNPs in einer 11.244 großen schwedischen Stichprobe hinsichtlich einer Assoziation mit der Schizophrenie. 187 Genregionen und 10.201 SNPs- insbesondere 312 SNPs der MHC-Genregion und auf Chromosom 2- erlangten Signifikanz. Im Rahmen einer Reanalyse früherer Schizophrenie-GWAs des *Psychiatric Genomic Consortium* (PGC), 20.899 Individuen einbeziehend, konnten fünf Loci wie die MHC-Genregion und eine Region nahe dem TCF4-Gen ausgemacht werden (Ripke et al., 2013). In Kombination der Stichproben der schwedischen Originalstudie, der PGC-Reanalyse und einer Replikationsstichprobe- 59.000 Individuen einbeziehend- konnten für 22 Loci eine genomweite Signifikanz gefunden werden. Hauptsächlich für die MHC-Genregion, das MIR137-Gen und Gene der Calciumkanäle wie die Untereinheiten Alpha 1C und Beta 2 eines spannungsabhängigen Calciumkanals (CACNA1C, 12p13; CACNB2, 10p12). Außerdem weitere Gene wie das *WW-Domain-Binding-Protein-1-Like-Gen* (WBP1L, 10q24), das Dihydropyrimidin-Dehydrogenase-Gen (DPYD, 1p22), das *Serologically-Defined-Colon-Cancer-Antigen-8-Gen* (SDCCAG8, 1q43), das MMP16-Gen, das *Inter-Alpha-Trypsin-Inhibitor-Heavy-Chain-H3-H4-Gen* (ITIH3-ITIH4, 3p2) oder das Neurocan-Gen (NCAN, 19p12). Insgesamt

sind 13 der 22 identifizierten Loki *long intergenic non-coding* RNAs (lincRNAs) mit hauptsächlich epigenetischen Funktionen (Cabili et al., 2011; Ripke et al., 2013).

In einer 150.064 großen Stichprobe, 49 europäische und asiatische Stichproben zusammenfassend (primäres PGC GWA Dataset), konnten 108 Loki, 83 davon neu, signifikant mit der Schizophrenie assoziiert werden. Größtenteils befinden sich diese in proteinkodierenden pathophysiologisch plausiblen Genregionen wie im Dopamin-Rezeptor-D2-Gen (*DRD2*, 11q23), GRM3-Gen, Gen der NMDAR-Untereinheit 2A (*GRIN2A*, 16p13), *Serine Racemase*-Gen (*SRR*, 17p13), Gen der AMPAR-Untereinheit 1 (*GRIA1*, 5q31), *CACNA1C*, *CACNB2*, *CACNA1L* (22q13) (Ripke et al., Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2014).

Teilweise gelangen **Replikationen der GWA-Ergebnisse** in parallel veröffentlichten Assoziationsstudien (Sun et al., 2009; Dow et al., 2011). Oft konnten die Ergebnisse aber auch nicht repliziert werden bzw. kein substanzieller Anteil an dem genetischen Schizophrenierisiko bestätigt werden (Sanders et al., 2008). Bei genetischer Heterogenität scheinen außerdem Ethnizität übergreifende Stichproben im Rahmen von GWA-Replikationen schwierig. Beispielsweise konnte ein SNP im *ZNF804A*-Gen -oft in europäischen GWAs mit der Schizophrenie assoziiert- im Rahmen einer Metaanalyse von zwölf chinesischen Studien bzw. 21.324 Individuen nicht bestätigt werden (Li et al., 2013b).

Durch GWAs sind viele häufige Risikogene mit kleinem Effekt auf das Erkrankungsrisiko ausfindig gemacht worden, welche zusammen für einen Großteil der Heritabilität verantwortlich gemacht werden können (Ripke et al., 2013). Die **Genprodukte der in GWAs assoziierten Gene** spielen eine Rolle bei der neuronalen Entwicklung und Plastizität bzw. Synapsenfunktion (*PLXNA2*, *RELN*, *MIR137*, *FEZ1*, *NRGN*), dem dopaminergen (*DRD2*) und glutamatergen Transmittersystem (*GRM3*, *GRIN2A*, *SRR*, *GRIA1*) und Calciumsignalwegen (*CACNA1C*, *CACNB2*, *CACNA1I*, *NOTCH4*). Außerdem sind das Immunsystem betreffende Gene (*MHC*, *CSF2RA*, *HLA-DQA1*, *FAM69A-EVI-RPL5*, Immunität vermittelndes Gen *PRSS16*) epigenetische Einflüsse vermittelnde Gene (*ZNF804A*, *TCF4*, *ABT1*, *ZNF322A*, *ZNF184*, *HMGN4*, *POM121L2*) in GWAs mit der Schizophrenie assoziiert worden. Teilweise sind die Zusammenhänge weniger offensichtlich. So sind extrazelluläre Proteine, eine Rolle beim Gewebsumbau und der embryonalen Entwicklung spielen (*MMP16*, *ADAMTSL3*) oder Tumor assoziierte Gene (*CSMD1*, *PCGEM1*, Myosin *XVIIIB*) assoziiert worden. Auch sind Gene unklarer Funktion (*CCDC60*, *RBP1*, *FKSG83*, *C10orf26* bzw. *WBP1L*, *DPYD-MIR137*, *SDCCAG8*, *NCAN*) mit der Schizophrenie assoziiert worden.

Technische Fortschritte und sinkende Kosten machen in Zukunft die Verarbeitung größerer Datenmengen und daher **größerer Studien bzw. Reanalysen** von Subsets der GWAs möglich (Gershon et al., 2011; Schwab et al., 2013).

Spezielle Analysen kombinierter Geneffekte auf die Schizophrenie bilden einen komplementären Ansatz. Die Rolle des Glutamatmetabolismus, Apoptoseprozessen, Entzündungen und Immunsystems konnte im Gegensatz zu einfacher SNP-Analyse konsistent nachgewiesen werden (Jia et al., 2010).

Der Genvarianten- Erkrankungsrisiko- Zusammenhang wird aktuell mittels **expressions-basierten GWAs** analysiert. Eine Suszeptibilität wird beispielsweise bei der Assoziation eines expressions-assoziierten SNPs im Gen ZNF323 (6p22) plausibel. Die Risikovariante bewirkt eine signifikante Herunterregulation im Hippocampus und Frontalcortex schizophrener Patienten. Gleichzeitig ist sie lungenprotektiv, was eine positive Selektion erklärte (Luo et al., 2015). Cluster von GWA-basierten Genen mit hoher Expressionskorrelation konnten schwerpunktmäßig in pathophysiologisch schizophrenierelevanten Genen gefunden werden (Hertzberg, 2015). Eine Analyse der Expressionslevel von in GWAs assoziierten Genen in post-mortem PFC-Gehirngewebe fand in Erwachsenen weder einen Einfluss der SNPs auf eine Expressionsänderung noch eine unterschiedliche Genexpression in Schizophrenen und Gesunden (Umeda-Yano et al., 2014). Eine Studie analysierte 6.192 stark mit der Schizophrenie assoziierter SNPs hinsichtlich Expressionslevel regulierender Loki und veränderter Genexpression. 40 SNPs waren Expression beeinflussend und für sieben war die Expression in Schizophrenen und Kontrollen verschieden. Wiederum drei Gene der MHC-Region entsprechend der erwarteten Richtung (deJong et al., 2012). Expressionslevel regulierende Loki sind insgesamt häufig in Merkmals-assoziierten SNPs oder lincRNA und für Schizophrenierisikogene relevant (Nicolae et al., 2010; Ripke et al., 2013).

Strukturelle Variationen

Einen anderen Ansatz bildet die Betrachtung **selten vorkommender Neumutationen** (*de novo Copy Number Variations*, dCNVs) mit eventuell großem Effekt in Bezug auf das Erkrankungsrisiko. Es gab Hinweise auf ein 1,15-fach erhöhtes Vorkommen dCNVs bei schizophrenen Patienten (Stone et al., 2008; Xu et al., 2008; Kirov et al., 2012). Wenige dCNVs sind bekannt, die substantiell das Schizophrenierisiko erhöhen. Konkret konnten Deletionen und Duplikationen der Regionen 1q21, 15q11-13 sowie 2p16 mit der Schizophrenie assoziiert werden. Selbige enthalten Gene neuronaler Synapsenabläufe wie das Neurexin-1-Alpha-Gen (NRXN1, 2p16), als neuronales Zelladhäsionsmolekül, und das Amyloid-Beta-A4-Precursor-Protein-bindendes-Protein-2-Gen (APBA2, 15q13), in Signale, Transduktionsketten und Vesikelverkehr involviert (Kirov

et al., 2008; International Schizophrenia Consortium, Stone et al., 2008; Stefansson et al., 2008; Rujescu et al., 2009), welche auch schon mit anderen Störungen der neuronalen Entwicklung assoziiert werden konnten (Szatmari et al., 2007; Kirov et al., 2008; Owen et al., 2009).

Acht dCNVs in vier bekannten Schizophrenieloki wurden beschrieben: 3q29, 15q11, 15q13 und 16p11. Mit Schizophrenie assoziierte dCNVs liegen oft in Genen postsynaptischer Proteinkomplexe. Häufig sind die dCNVs in Genen des Glutamatrezeptors NMDAR und des neuronale Aktivität regulierenden Zytoskelett assoziierten Proteins (ARC, 8q24), AMPAR-Endozytose regulierend, zu finden (Kirov et al., 2012). Rees et al. (2014) fanden einen Hinweis auf eine Assoziation für zwölf exonische dCNVs mit der Schizophrenie. Eine Deletion auf 16p12, zuvor mit Erkrankungen neuronaler Entwicklung assoziiert, eine Deletion am Glutamattransportergen *Excitatory-Amino-Acid-Transporter-3*-Gen (SLC1A1, 9p24) and Duplikationen auf 1p36.33 und im *Cingulin-Like-1*-Gen (CGNL1, 15q23; Rees et al., 2014).

Diagnoseausweitung

Die Heterogenität der Phänotypen innerhalb der schizophrenen Patienten (Whalley et al., 2005; Touloupoulou et al., 2007), sowie mangelhaft replizierbare Ergebnisse mittels der traditionellen Dichotomie (Craddock et al., 2009) ließen den Gedanken der Powererhöhung durch Diagnoseausweitung auf ein übergeordnetes klinisches Konstrukt wie beispielsweise Psychosen aufkommen (Kendler et al., 1998; Weiser et al., 2005; Craddock & Owen, 2007). Tatsächlich konnten genetische Überlappungen zu anderen Pathologien der Psyche wie Psychosen und bipolaren Störungen in unterschiedlichen Analysemethoden wie Assoziationsstudien, GWAs oder dCNVs gefunden werden.

Evidenz für einen krankheitsübergreifenden Effekt bildet die Analyse von robust mit der Schizophrenie bzw. Bipolarität oft im Rahmen von GWAs assoziierten Genen hinsichtlich einer **Assoziation mit der jeweils anderen Erkrankung**. So konnte beispielsweise das Protein-Polybromo-1-Gen (PBRM1, 3p21), NCAN, CACNA1C, *ITIH3-ITIH4* und ZNF804A mit der Schizophrenie und NRGN und MHC mit Bipolarität assoziiert werden (Ferreia et al., 2008; Green et al., 2010; Cichon et al., 2011; Williams et al., 2011a, b; Ripke et al., 2013). Im Rahmen einer umfangreichen GWA wurden große Überlappungen mit Bipolarität gefunden (*Schizophrenia Psychiatric Genome-Wide Association Study Consortium*, Hamshere et al., 2013). Auch die gleichwertige Assoziation einer Risikovariante im CACNA1C-Gen mit der Schizophrenie, Bipolarität und Depressionen spricht für eine gemeinsame Suszeptibilität schwerer psychiatrischer Erkrankungen (Green et al., 2010).

Teilweise ließ die **Diagnoseausweitung eine Assoziation stärker** bzw. überhaupt erst signifikant werden. Beispielsweise war die Assoziation von ZNF804A mit der Schi-

zophrenie unter Einbezug von bipolar Erkrankten- nicht jedoch nicht psychiatrisch erkrankten- stärker (O'Donovan et al., 2008; Purcell et al., International Schizophrenia Consortium, 2009). Von 48 in psychiatrischen GWAs signifikant assoziierten SNPs konnte nur mit der Kollektiv-Stichprobe Psychose- bipolare und eine schizophrene Patienten- jeweils ein SNP der Gene PBRM1 und Transkriptionsfaktor SP8 (SP8, 7p21) signifikant assoziiert werden. Für die isolierten Stichproben war die Assoziation nur nominal. Interessanter Weise war die Assoziation von SP8 in Asiaten allein stärker als zusammen mit Kaukasiern (Kondo et al., 2013). Auch Ripke et al. (2011) gelang keine Assoziation mit der Schizophrenie alleine sondern erst in Kombination mit bipolar Erkrankten für CACNA1C, ANK3, ITIH3-ITIH4 (Ripke et al., Schizophrenia Psychiatric Genome-Wide Association Study (GWAS) Consortium, 2011). Sklar et al. (2011) fanden in einer kombinierten GWA ebenfalls eine starke Assoziation mit der CACNA1C und ITIH3-ITIH4-Genregion (Sklar et al., Psychiatric GWAS Consortium Bipolar Disorder Working Group, 2011).

Tabelle 2: Karyogrammgetreue Darstellung einiger mit der Schizophrenie assoziierter Genregionen.

C	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
p		dCNV: NRX1 (2p16)	KOP, ASS-S: SYN2 (3p25)			KOP, ASS, GWA: DTNBP, MHC (6p22)		KOP, ASS: NRG1 (8p12)		KOP	GWA	BP-AUS: CACNA1 C (12p13)
q	CAB, KOP, GWA: PLXNA2 (1q32) dCNV: (1q21)	KOP, GWA, BP-AUS: ZNF804A (2q32)	KOP, ASS-S: DRD3, GSK3B (3q13)	KOP	KOP, ASS: GRIA1 (5q33)		GWA: Reelin (7q22)			KOP	CAB, KOP, ASS, GWA: DRD2, GRIA4 (11q24)	GWA, ASS: CCDC60, DAAO (12q24)
C	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
p		KOP										GWA: CSF2RA (24p22)
q	KOP, ASS: HTR2A (13q14)		KOP, dCNV: APBA2 (15q13)	KOP	KOP	KOP, GWA: TCF4 (18q21)		KOP		ASS-H CAB KOP dCNV CACNG2 (22q13) COMT (22q11)		CAB, ASS- S+H GRIA3 (24q25)

KOP=Kopplungsergebnisse aus drei großen Kopplungsmetaanalysen (Badner & Gershon, 2002; Lewis et al., 2003; Ng et al., 2009). ASS(H)=Assoziation von Haplotypen, ASS(S)=Assoziation von SNPs, BP-AUS=Ausweitung auf bipolar Erkrankte, CAB=Chromosomenabberation.

Insgesamt wurde in vielen Studien wie GWAs und dCNVs psychiatrische und auf Störungen der neuronalen Entwicklung beruhende Krankheiten wie Schizophrenie, Bipolarität, Major Depression, Autismus, ADHD, Epilepsie und Mentale Retardierung eine gemeinsame genetische Ätiologie und somit Pathomechanismen beobachtet. Signifikante genetische Korrelation wurden zwischen Schizophrenie und Bipolarität bzw. Autistischem Spektrum und Major Depression und Bipolarität und ADHD beschrieben

(Van Winkel et al., 2010; Lee et al., 2012; Lee et al., Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2013).

Der Idee der Homogenisierung der betrachteten Stichproben folgend, bildete sich der moderne Ansatz der Betrachtung von Endophänotypen. Dieser wurde in dieser Arbeit gewählt. Die wichtigsten und für die vorliegende Arbeit besonders relevanten bereits mit der Schizophrenie assoziierten Genregionen sind karyogrammgetreu tabellarisch dargestellt (vgl. Tab.2).

1.4 Der Endophänotyp Exekutivfunktionen

1.4.1 Endophänotypen und Anwendung in der Schizophrenie- Forschung

Vielen Genen wurde eine potenzielle Suszeptibilität gegenüber Schizophrenie zugeschrieben, jedoch mangelt es an Replikationen der Ergebnisse.

Endophänotypenkonzept

Die Detektion eines einzigen Geneffektes bei einem komplexen genetischen Hintergrund gelingt durch die Betrachtung einer ähnlicheren Stichprobe mit entsprechend ähnlicher Ätiologie und somit weniger komplexer Genetik (Gottesman & Gould, 2003; Glahn et al., 2014). Einteilungen hinsichtlich Klassifikations-Subtypen, Ausprägung klinischer Kernsymptome, Grad der familiären Belastung oder frühem bzw. spätem Erkrankungsalter haben in anderen Erkrankungen teilweise eine stärkere genetische Determination gezeigt. Für entsprechende Einteilungen schizophrener Patienten konnte dies nicht bestätigt werden und so detektierte Suszeptibilitätsgene konnten nur inkonsistent repliziert werden (Cardno et al., 2001a, b, 2002a, b; Zobel & Maier, 2004; Harrison & Weinberger, 2005; Owen et al., 2005).

Genetisch simplere Phänotypen und mehr Erfolg bei der Suszeptibilitätsgensuche verspricht eine Einteilung hinsichtlich neurobiologischer Krankheitskorrelate bzw. Endophänotypen (Gottesman & Gould, 2003). **Ein Endophänotyp ist definiert** als quantitatives, heritables, merkmalsabhängiges Defizit, das typischerweise durch laborbasierende Methoden erfasst wird (Braff et al., 2007). Es ist somit ein biologisches Merkmal zwischen DNA-Sequenz und pathologischem Verhalten bzw. Symptomen. Er ist durch die gleichen genetischen Faktoren wie die Krankheit beeinflusst, bildet aber nur einen Teilaspekt der heterogenen Pathophysiologie ab. Er ist somit durch weniger Gene höherer Penetranz determiniert, die durch stärkere genetische Kopplung einfacher zu detektieren sind als generell bei der Schizophrenie (Zobel & Maier, 2004; Chan & Gottesman, 2008; Glahn et al., 2014).

Diskrete genetische Mutationen könnten durch spezifische Proteinänderungen diskrete neurobiologische Dysfunktionen, die auch bei Gesunden vorkommen können, bedingen. Aufgrund einer insgesamt größeren genetischen Vielfalt Gesunder ist die genetische Grundlage dieser speziellen Dysfunktionen in Gesunden sogar sensitiver zu identifizieren als in Erkrankten. Da diese Dysfunktion jedoch auch in Erkrankten zu beobachten ist, kann die zugrundeliegende Genetik im nächsten Schritt auch der Erkrankung zugeordnet werden (Meyer-Lindenberg & Weinberger, 2006; vgl. Abb.2).

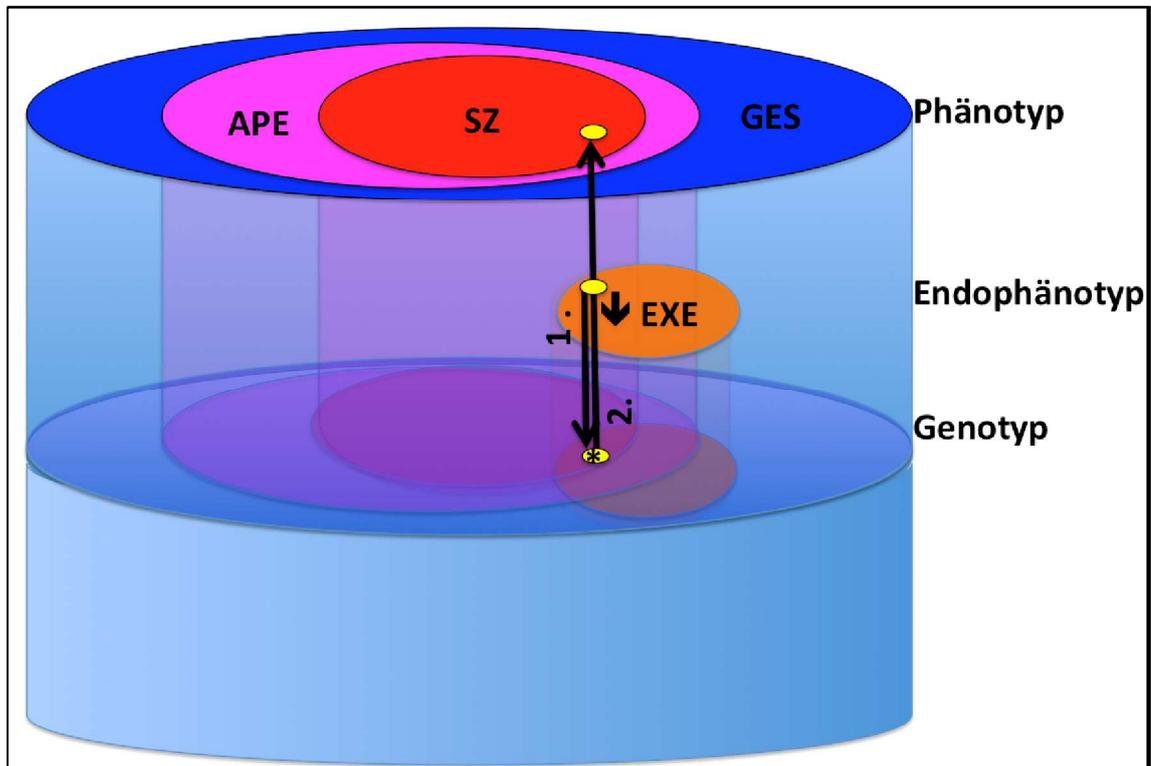


Abbildung 2: Exemplarische Darstellung des Endophänotypenkonzeptes für die in der vorliegenden Arbeit gewählten Parameter. APE=Andere psychiatrische Erkrankungen; EXE=Exekutivfunktionen (hier durch den WCST); GES=Gesunde Bevölkerung; SZ=schizophrene Patienten; ↓=schlecht; *=Allele der SNPs des GRIA4 Gens (adaptiert nach Gottesman & Gould, 2003; Zobel & Maier, 2004).

Das Endophänotypenkonzept ist besonders wertvoll, da es die Ebenen der Gene, der Zellen, der neuronalen Netzwerke und tatsächlichen Funktionsdefizite schizophrener Patienten miteinander verbindet. Man verspricht sich hierdurch die Pathophysiologie besser verstehen zu können. So könnten neue biologisch orientierte Klassifikationen komplexer Psychiatrischer Störungen wie die Schizophrenie geschaffen werden. Außerdem hofft man auf die Entwicklung individueller molekularer Therapieansätze und somit die Verbesserung der Behandlung (Gottesman & Gould, 2003; Zobel & Maier, 2004; Thaker, 2007; Glahn et al., 2014).

Endophänotypen werden bereits erfolgreich bei der Suche nach Suszeptibilitätsgenen vieler komplexer nicht-psychiatrischer und psychiatrischer Erkrankungen angewandt (Braff et al., 2007; Glahn et al 2014).

Endophänotypenkriterien

Essentiell für die erfolgreiche Anwendung ist die Auswahl geeigneter Endophänotypen. Als Qualitätsmerkmal guter Endophänotypen gelten folgende Kriterien (Gottesman & Gould, 2003; Zobel & Maier, 2004; Meyer-Lindenberg & Weinberger, 2006; Gur et al., 2007; Chan & Gottesman, 2008):

- 1. Assoziation:** Eine Krankheitsassoziation sollte gegeben sein, das heißt eine zur Symptomatik beitragende Komponente bilden und zwar möglichst stärker als mit anderen Erkrankungen.
- 2. Stabilität:** Vor allem eine Zeitstabilität, das heißt eine Unabhängigkeit des Endophänotyps von der Akuität der Krankheit sollte gegeben sein. Eine Normabweichung sollte schon vor Erkrankungsbeginn detektierbar sein.
- 3. Heritabilität:** Die Erblichkeit bzw. Heritabilität des Endophänotyps sollte gegeben sein und möglichst dem Mendelerbgang folgen. Zumindest sollte die genetische Determination einfacher sein als die der Erkrankung. Also durch weniger Gene, stärkerer Penetranz und weniger durch die Umwelt beeinflusst sein.
- 4. Kosegregation:** Eine Kosegregation sollte innerhalb von Familien mit der Erkrankung zu beobachten sein. Den Endophänotyp beeinflussende Gene sollten auch die Erkrankung beeinflussen und somit potenzielle Suszeptibilitätsgene bilden. Die Ausprägung sollte dabei möglichst abhängig von dem Verwandtschaftsgrad sein und somit mit dem genetisch vermittelten Krankheitsrisiko assoziiert sein. Der Endophänotyp sollte am stärksten bei Betroffenen, milder bei Verwandten und noch geringer bzw. gar nicht bei Kontrollen zu finden sein.

Kritisch zu hinterfragen ist weiterhin die quantitative, reliable und einfache Messbarkeit des Endophänotyps. Die internationale Reliabilität und Vergleichbarkeit wurde als mäßig beschrieben (Meyer-Lindenberg & Weinberger, 2006). Eine mögliche Verschleierung der Endophänotypenausprägung durch die Erkrankung und damit potenziell einhergehenden anderen, überlagernden Defiziten sollte bedacht werden (Braff et al., 2007). Außerdem sollte der Endophänotyp tatsächlich genetisch simpler bzw. heritabler als die Erkrankung an sich sein, um das Erkennen möglicherweise zu Grunde liegender Genvarianten wirklich wahrscheinlicher zu machen. Einen hohen Grad genetischer Ähnlichkeit des Endophänotyps mit der Erkrankung objektivierbar, und damit Rückschlüsse auf die Erkrankung zulässig, macht die Ermittlung eines kürzlich entwickelten krankheits- und endophänotypspezifischen Rangwertes (Glahn et al., 2014).

Endophänotypen der Schizophrenie

Als im Zusammenhang mit der Schizophrenie diskutierte Endophänotypen sind **neuroanatomische** wie eine Gehirnvolumenreduktion generell, Defizite der grauen Substanz global und lokal, sowie cerebelläre, temporale und hippocampale Verbindungsanoma-

lien zu nennen. Als besonders gut repliziert hervorzuheben ist hierbei die Hypofrontalität (Davidson & Heinrichs, 2003; Minzenberg et al., 2009).

Als **neurophysiologische** Endophänotypen der Schizophrenie haben sich auf EEG-Muster oder Bildgebung stützende Korrelate defizitärer Informationsverarbeitung oder sensorische Reizfilterung angeboten (Greenwood et al., 2007, 2016; Swerdlow et al., 2014).

Neuropsychologische Endophänotypen wie beispielsweise Defizite in Tests der Aufmerksamkeit, des Gedächtnis oder der Exekutivfunktionen scheinen sich jedoch besonders gut zu eignen. Sie sind direkter Ausdruck neurobiologischer Befunde ohne bereits Symptom zu sein (Gold, 2004; Ross et al., 2006; Gur et al., 2007). Bestätigend konnten in bildgebenden Untersuchungen anatomische Korrelate gefunden werden. Es zeigte sich eine Minderung der grauen und weißen Substanz sowie ein Hypometabolismus entsprechender Gehirnareale beim Lösen kognitiver Aufgaben bei schizophrenen Patienten. Teilweise gelang dabei eine Korrelation mit der Testleistung (Bilder et al., 1995; Davidson & Heinrichs, 2003; Antonova et al., 2004; Honea et al., 2005; Ross et al., 2006; Chan & Gottesman, 2008; Irani et al., 2012; Roalf et al., 2015).

Zwar wurden die kognitiven Defizite in Schizophrenen auch als eher globaler Natur und weniger domänenspezifisch bezeichnet (Dickinson et al., 2004, 2006, 2011; Seidman et al., 2015), so wurde die Erfüllung der Endophänotypenkriterien dennoch mehrfach bestätigt (Harvey et al., 2003; Delawalla et al., 2006; Snitz et al., 2006; Greenwood et al., 2007, 2016). Dabei stellten sich Exekutivfunktionsdefizite im Vergleich teilweise besonders konsistent, heritabel und stabil dar (Bilder et al., 2000; Kalkstein et al. 2010; Rajji & Mulsant, 2008; Chen et al., 2009).

Es wurden **Faktorenanalysen** durchgeführt, um der Frage nachzugehen inwiefern eigene oder gleiche Funktionen mit den unterschiedlichen Tests abgebildet werden. Eine Datenreduktion durch die Kombination einzelner Messungen, alle kognitiven Domänen repräsentierend wurde sich erhofft. So wurden fünf bis sieben bedeutende relativ unabhängige neurokognitive Domänen wie verbales Gedächtnis, visuelles Gedächtnis, Verarbeitungsgeschwindigkeit, Arbeitsgedächtnis oder Exekutivfunktionen identifiziert (Green et al., 2004, Nuechterlein et al., 2004; Dickinson et al., 2011; Seidman et al., 2015).

Die erfolgreiche Anwendung von Endophänotypen, insbesondere der neuropsychologischen, steigt in der Schizophrenieforschung exponentiell an (Kalkstein et al., 2010; Greenwood et al., 2011, 2016; Braff, 2015).

Die Endophänotypen Hypothese bestätigend konnten mittels einer Metaanalyse kognitiver GWAs und Schizophrenie Fall-Kontrollstudien überlappende Risikoallele für reduzierte kognitive Fähigkeit und Schizophrenie gefunden werden (Lencz et al., 2014).

In GWAs identifizierte genetische Varianten schizophrenierelevanter Endophänotypen wie kognitiver Defizite kommen gehäuft in und in unmittelbarer Nähe von funktionellen Gennetzwerken wie dem Glutamatrezeptor-/NMDA-Netzwerk und Immun-/MHC-Netzwerk vor (Ohi et al., 2014).

1.4.2 Funktionen, neurobiologische Grundlagen und Messung der Exekutivfunktionen

Exekutivfunktionen dienen in erster Line der Kontrolle und Regulation anderer kognitiver Prozesse und Emotionen und ermöglichen es Verhalten unter Berücksichtigung der Umweltbedingungen zu steuern. Sie bilden damit das **oberste Kontrollzentrum situationsangemessenen Handelns** (*Supervisory Attentional System, SAS*; Chan et al., 2008).

Funktionen

Exekutivfunktionen fassen **mehrere Funktionen** zusammen. So sind sie an der Regulation intellektueller Funktionen und Aktionen, kognitiver Flexibilität und Initiierung, abstraktem Denken, Regelerfassung, Fehlerkorrektur oder Fehlerfinden, Problemlösen, Planen und Entscheidungstreffen beteiligt und ermöglichen somit Bewältigung neuer gefährlicher oder schwieriger Situationen außerhalb von Routine, Erlerntem oder Automatischen Abläufen. Außerdem lassen sich das Setzen von Prioritäten und Zielen, motivationale Funktionen wie Willensbildung und Initiative, Abweichen von gewohnten Antworten und Widerstehen von Versuchungen, unter Exekutivfunktionen zusammenzufassen. Auch eine Rolle beim Arbeitsgedächtnis ist ableitbar (Norman & Shallice, 2000).

Neurobiologische Grundlagen

Funktionsvoraussetzung ist hauptsächlich ein intakter PFC aber auch ein abgestimmter Regelkreis zu anderen kortikalen und subkortikalen Arealen (Förstl, 2002; Goldberg, 2002; Szameitat et al., 2002; Zelazo & Müller, 2002; Hale & Fiorello, 2004). Tatsächlich bilden Exekutivfunktionen die primäre Funktion des PFC (Miller & Cohen, 2001), wobei der **DLPFC** den Hauptteil auszumachen scheint (Goebel, 2007). Dieser Teil des Cortexes ist eng mit sensorischen Assoziationsgebieten des Cortexes sowie mit subkortikalen Modulen des Limbischen Systems, Thalamus und mit den Basalganglien verbunden.

Auf molekularer Ebene ist die äußere Pyramidenzellschicht mit den mittelgroßen Pyramidenzellen von Bedeutung und als Neurotransmitter scheint Dopamin eine besonders große Rolle zu spielen. Erwähnenswert im Hinblick auf die Schizophrenie als neu-

ronale Entwicklungsstörung ist, dass der DLPFC die zuletzt myelinisierte Hirnregion im menschlichen Gehirn darstellt (Zelazo & Müller, 2002; Lindahl et al., 2008).

Vorspannungssignale beeinflussen die neuronalen Aktivitäten. Durch aufgaben- bzw. zweckspezifische Veränderung des Amplitudenverhältnisses von Sensor- oder Motoneuronen können Aktivitätsmuster, die Zwecke repräsentieren, kognitiv kontrolliert werden. Er ermöglicht dabei eine angemessene Zuordnung, zwischen Input, innerem Zustand und Output, die nötig ist um eine bestimmte Aufgabe zu erfüllen (Miller & Cohen, 2001).

Bestätigend kann eine erhöhte PFC- Aktivität bei Konzentration auf einen bestimmten auditorischen oder visuellen Reiz (Hillyard & Anllo-Vento, 1998; Liu et al., 2003), sowie kurz vor erwartetem Stimulus (Kastner et al., 1999) detektiert werden.

Selektive Aufmerksamkeit funktioniert durch selektive Erhöhung der Grundspannung und damit Sensibilisierung gewisser Neuronen, die dann bei entsprechenden Reizen eher erregt werden (Desimone & Duncan, 1995). Angemessene Handlungen werden aufgrund von Integration von verarbeiteten sensorischen Signalen mit Gedächtnisinhalten und emotionalen Bewertungen des Limbischen Systems initiiert bzw. durch aktive kognitive Inhibition unangemessene Handlungen unterdrückt (Aron, 2007).

Beobachtung der Handlungsergebnisse und Selbstkorrektur werden durch Interaktionskaskaden zwischen PFC, DLPFC und prämotorischem Cortex in Übereinstimmung mit vergangenem und aktuellem Kontext sowie laufenden sensomotorischen Assoziationen erklärbar (Förstl, 2002; Goldberg, 2002; Stuss & Knight, 2002; Zelazo & Müller, 2002; Koechlin et al., 2003).

Es gibt Hinweise dafür, dass Exekutivfunktionen sehr kontext-abhängig sind (Miller & Cohen, 2001; Sakagami et al., 2001; Hasegawa et al., 2004), wie beispielsweise das Verhalten im Straßenverkehr bei Recht- oder Linksverkehr (Miller & Cohen, 2001).

Es gibt kein konkretes Verhalten, das an Exekutivfunktionen gebunden ist (Rabbitt, 1997).

Messung

Die Messung und damit Vergleichbarkeit der Exekutivfunktionsleistung gelingt durch funktionelle Prüfung mittels neurokognitiver Tests, ergänzt durch entsprechende Neurophysiologie und –anatomie (Greene et al., 2008).

Die Testung der kognitiven Kontrolle durch Situationen, in denen erhöhte Grundspannung gewisser Neuronen aufgabenangepasste Antworten fördert ist ein wichtiger Bestandteil einer großen Auswahl an psychologischen Konstrukten, wie selektive Aufmerksamkeit, Fehlermonitoring, Treffen von Entscheidungen, Inhibierung von Gedächtnis und unangemessenen Antworten und Daueraufmerksamkeit (Miller & Cohen, 2001; Kalkstein et al., 2010; Barnes et al., 2011).

1.4.3 Prüfung der Endophänotypenkriterien für einige Exekutivfunktionen

Die Grundlage der Kriterientestung sollen hier die dafür häufig genutzten neuropsychologischen Tests bilden: der *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST; Heaton et al., 1993), der *Trail Making Test* (TMT; Reitan, 1992), der Stroop Test (Golden, 1978), sowie der Wortflüssigkeitstest (*Verbal Fluency Test*, VFT; Spreen & Strauss, 1998; Szöke et al., 2006). Eine erfolgreiche Bearbeitung braucht außer individuell verschiedener kognitiver Basisfähigkeiten auch exekutive Kontrollfunktionen (Palmer & Heaton, 2000; Szöke et al., 2005; Reichenberg, 2010; vgl. Tab.3).

1. Assoziation

Eine Assoziation der Exekutivfunktionsdefizite mit der Schizophrenie ist gegeben. Sie gehören mit einer Prävalenz von bis zu 94% zu den häufigsten kognitiven Beeinträchtigungen schizophrener Patienten (Kaiser et al., 2005).

Knowles et al., 2010; Reichenberg, 2010; Westerhausen et al., 2011; Fioravanti et al., 2012) und zwar unabhängig von generellen kognitiven Defiziten (Evans et al., 1997).

Auch ist eine stärkere Assoziation zur Schizophrenie als zu anderen Erkrankungen gegeben. Die Abgrenzbarkeit des Endophänotyps zu Patienten anderer psychiatrischen Erkrankungen wurde in einer Metaanalyse bestätigt (Johnson-Selfridge & Zalewski, 2001) auch, wenn diese Angehörige schizophrener Patienten waren (Mirsky et al., 1995).

Die Exekutivfunktionsdefizite von Patienten mit Aufmerksamkeitsdefizit Erkrankung (*Attention deficit and hyperactivity disorder*, ADHD) konnten von denen mit Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis abgegrenzt werden (Oie & Rund, 1999; Asarnow et al., 2002; Groom et al., 2008).

Die Abgrenzung zu anderen psychotischen Erkrankungen scheint allerdings eher quantitativ als qualitativ zu sein. So sind die Defizite mit einer mittleren Effektstärke zwar am stärksten und konsistentesten in an Schizophrenie erkrankten beschrieben, für depressive Patienten war die Effektstärke jedoch nur geringfügig kleiner und für bipolare Patienten klein (Zanelli et al., 2010). Teilweise konnte sogar lediglich psychotisch vs. nichtpsychotisch ungeachtet der Krankheitsdiagnose voneinander abgegrenzt werden, sodass ein klinisches Kontinuum mit überlappenden kognitiven Charakteristiken für Psychosen angenommen wurde (Mulet et al., 2007; Ivleva et al., 2012).

2. Stabilität

Insgesamt können die Exekutivfunktionsdefizite schizophrener Patienten als begrenzt beeinflusst und somit stabil beschrieben werden (Reichenberg, 2010).

Metaanalysen bestätigten in Bezug auf die **Zeit** eine Stabilität für Junge bis Mittelaltes nach Erstmanifestation über Zeiträume zwischen einem und zehn Jahren mit nur wenig

Tabelle 3: Darstellung der Ergebnisse Endophänotypenkriterien der Exekutivfunktionen prüfender Studien, exemplarisch anhand vier häufig genutzter neuropsychologischer Tests der Exekutivfunktionen (bis Juli 2013).

a) Metaanalysen

Studie	ET/NA	Studien- Design	S T R	T M T	V F T	W C S	WCST - DIM	1 a	1 b	2 a	2 b	2 c	2 d 1	2 d 2	2 d 3	3 a	3 b	4 a	4 b	Ergebnisse
Johnson-Selfridge & Zalewski, 2001	US	SZ/KON/APE <=>SYM,MED?	x	x	x	x	KK nWDH-F													SZ<KON (ES:-1.6/-1,4->ø:-1,5); SZ<APE; <=>NS,PS, +/-MED;<#>MED-DOS
Frangou, 2010	GB	SZ(FEE/EEE)/ KON																		SZ(FEE)<KON; (m-g ES); SZ(FEE=EEE); KON altersabhängig- SZ nicht altersabhängig.
Fioravanti et al., 2005	IT,G B	SZ(ERW)/KON <=>A,ED,STAT	x	x		x	KK													SZ(ERW)<KON <#>A,ED,STAT(AKU=STAB)
Valgimigli et al., 2013	IT	"SZ"(JUN,PRO)																		geringe Kognitive Defizite in Exekutivfunktionen
Owens et al., 2012	GB, DE, CN	SZ/SZ-A/KON		x	x															SZ<SZ-A<KON
Scala & Lasalvia, 2010		SZ/SZ-A/KON																		SZ<SZ-A<KON
Bokat & Goldberg, 2003	US	SZ/KON			x 13															SZ<KON
Dickinson et al., 2007	US	SZ/KON	x	x	x	x	KK WDH-F													SZ<KON
Doughty & Done, 2009	GB	SZ/KON			x															SZ<KON
Fioravanti et al., 2012	IT	SZ/KON				x														SZ<KON (ES:-1,1)
Heinrichs & Zakzanis, 1998	CA	SZ/KON	x 6	x 15	x 29	x 43														SZ<KON (ES:-1,1/-0,8/-1,2/-0,9->ø:1,0)

Studie	ET/ NA	Studien- Design	S T R	T M T	V F T	W C S	WCST - DIM	1 a	1 b	2 a	2 b	2 c	2 d 1	2 d 2	2 d 3	3 a	3 b	4 a	4 b	Ergebnisse
Henry & Crawford, 2005	GB	SZ/KON	x		x	x														SZ<KON
Knowles et al., 2010		SZ/KON		x 24	x 9	x 22	KK WDH-F													SZ<KON (ES:0,9/1,1/0,9(1/0,8->ø1,0)
Laws, 1999		SZ/KON				x 20	KK WDH-F													SZ<KON (ES:WCST-KK:-0.9/WCST-WDH-F: 0,2->ø:0,6); Hinweis:WDH-Fehler/ Antwort besser: d=0,53)
Mesholam-Gately et al., 2009		SZ(EE)/KON																		SZ<KON
Westerhausen et al., 2011		SZ/KON	x																	SZ<KON (ES:0,4-0,6->ø:0,5)
Rajji & Mulsant, 2008		SZ(SEE)/KON+Z	x	x	x	x														SZ(SEE)<KON, ALTER: Leistungsabfall mit 65 J
Krabbendam et al., 2005		SZ/BP	x 11	x 11	x 11	x 17	KK WDH-F													SZ<BP (ES: 0,6/0,6/0,7/0,3->ø0,6)
Nieto & Castellanos, 2011		SZ(FEE)/ BP(FEE)																		SZ(FEE)<≈BP(FEE) ->ähnlich aber milder - >Kontinuum-Psychose.
Daban et al., 2006	GB	SZ/BP		x 14	x 12	x 19	KK WDH-F													SZ<=BP; TMTB:57%: SZ=BP; 43%: SZ<BP;VFT:42%: SZ=BP; 50%: SZ<BP; WCST: 47%: SZ=BP, k ES; 42%: SZ<BP; 16%: KK:SZ<BP/WDH-F:SZ=BP
Bozikas & Andreou, 2011	GR	SZ(EE) +ZEIT																		SZ(EE)=SZ(EE)+1-10 Jahre
Kurtz, 2005		SZ(JUN/MIT/ALT) +ZEIT <=> A, DAU?																		SZ(JUN/MIT)=SZ(JUN/MIT)+5J SZ(ALT)>SZ(ALT)+2,5J ...ab 65 <#>DAU(EE=CHR)
Rund, 1998		SZ(EE)+ZEIT	x	x	x	x														SZ(EE)>=SZ(EE)+ZEIT. Stabilität. VFT>WCST
Szöke et al., 2008		SZ+ZEIT	x 8	x 27	x 25	x 22	KK WDH-F%													SZ<SZ+12M; KON<KON+12M außer für VFT- Untertest (ES:0,6/0,2-0,3/0-0,2// -KK:0,1/-WDH-F%:0,2)
Kurtz et al., 2001		SZ+INT				x	KK WDH-F													SZ<SZ+INT (gES:0,96)
Keefe et al., 1999		SZ +MED(A/B)																		SZ=SZ+Typika<SZ+Atypika
Meltzer & McGurk, 1999		SZ+MED(A/B)	x	x	x	x														SZ<SZ+Typika<SZ+Atypika; SZ<SZ+Clozapin (mES,VFT:gES) SZ<SZ+Risperidon/Olanzapin

Studie	ET/NA	Studien- Design	S T R	T M T	V F T	W C S	WCST - DIM	1 a	1 b	2 a	2 b	2 c	2 d 1	2 d 2	2 d 3	3 a	3 b	4 a	4 b	Ergebnisse
Woodward et al., 2005		SZ-MED																		SZ+Typika<SZ+Atypika
Rajji et al., 2009		SZ(EE/FEE/SEE)	x	x	x	x														FEE<EEE=SEE; TMTB,WCST: SZ(FEE< EEE) < KON; WCST: SZ(FEE<SEE) (ES:FEE=EEE=SEE/EEE <FEE/EEE=FEE,EEE<SEE,FEE=SEE/EEE=SEE<FEE
Nieuwenstein et al., 2001		SZ <=>SYM?				x	WDH-F													<=>DS,NS-Korrelation (r=0,25; r=0,27) <#> PS(r=0,06)
Dibben et al., 2009	UK	SZ <=>SYM?																		<=>NS,DS
Thoma & Daum, 2005		<=>SYM?	x	x	x	x														<=>NS,DS
Jameson et al., 2011	USA	SZ-A/KON				x 23	KK WDH-F													SZ-A<KON
Snitz et al., 2006		SZ-A/KON	x	x	x	x	KK WDH-F													SZ-A<KON(ES=0,1-0,4/0,4/0,5-0,7/0,4->ø0,4)
Szöke et al., 2005	(F)	SZ-A/KON	x 15	x 22	x 27	x 41	KK WDH-F													SZ-A<KON, (ES=0,4/0,5/0,7-0,9//WDH-F:0,3/KK:0,3->ø0,5)
Sitskoorn et al., 2004	(NL)	SZ-A/KON	x	x	x	x	KK WDH-F													SZ-A<KON (ES=0,5)
Zanelli et al., 2010		SZ/BP/DEP/APE/ KON (EE +PSY) <=> SYM?		x	x															TMTB: DEP<SZ<BP+APE; VFT: SZ<DEP <BP+APE <=>NS, Realitätsverzerrung für TMTB<#> Depressive Symptome

b) Einzelne Studien

Studie	ET/NA	Studien- Design	S T R	T M T	V F T	W C S	WCST - DIM	1 a	1 b	2 a	2 b	2 c	2 d 1	2 d 2	2 d 3	3 a	3 b	4 a	4 b	Ergebnisse
Mirsky et al., 1995	IR	SZ/SZ-A (+/- APE)/KON	x			x	KK													SZ<SZ-A(+APE<-APE)<KON
Szöke et al., 2006	FR	SZ/SZ- A/KON/BP/BP-A		x		x	WDH-F													TMTB:SZ<SZ-A<KON,BP+BP-A<KON WCST:SZ<SZ-A=BP=BP-A=KON

Studie	ET/NA	Studien- Design	S T R	T M T	V F T	W C S	WCST - DIM	1 a	1 b	2 a	2 b	2 c	2 d 1	2 d 2	2 d 3	3 a	3 b	4 a	4 b	Ergebnisse
Seidman et al., 2002b	US	SZ/KON/BP(PSY)		x		x	KK													SZ<BP(PSY)<=KON
Oie & Rund, 1999	NO	SZ(JUN,JEE)/ KON/ADHD		x		x	KK													SZ<ADHD<KON
Altshuler et al., 2004	US	SZ(MAN)/ KON/ BP				x														SCZ<BP<KON
Hawkins et al., 1997	US	SZ(+/- NS)/KON/BP		x	x															SZ(+NS<-NS)=BP<KON; TMT: SZ<BP<KON; VFT:SZ<BP=KON
Depp et al., 2007	US	SZ(ALT)/KON/BP		x	x	x														TMTB: SZ<BP<KON; VFT,WCST:SZ=BP<KON
McGrath et al., 1997	AU	SZ(AKU)/KON/B P(MAN) +Zeit	x	x	x	x	KK WDH-F													SZ+BP<KON 0+: Stroop: SZ=BP<KON; TMTB:SZ<KON,SZ<BP; +4W: Stroop: SZ=BP<KON; WCST-KK:SZ<BP (BP verbessert); SZ: Stroop, TMTB: SZ<SZ+4W VFT,WCST: SZ=SZ+4W
Hill et al., 2004 a	US	SZ(-MED)/KON +ZEIT+MED	x	x	x	x	WDH-F%													SZ(-MED)=SZ+6W/+6M/+1J/+2J +MED
Pietrzak et al., 2009	US	SZ(CHR)/KON +ZEIT																		SZ(CHR)=SZ(CHR)+Stunden=SZ(CHR)+30T
Andersen et al., 2011	DK	SZ(EE,- MED)/KON +ZEIT+MED		x		x														SZ(EE,-MED)<SZ+6M+Quetiapin
El Hamaoui et al., 2006	FR	SZ/SZ-A(GES)/ KON<=>A, DAU, ED, MED, S, SCHW,SYM?				x														SZ<SZ-A(GES)>KON <=>A,DAU,ED,MED,NS,PS,S,SCHW
Ragland et al., 1996	US	SZ(CHR)/KON <=>MED,SYM, SCHW?				x														SZ(CHR)<KON <=>SCHW <=>MED
Breton et al., 2011	FR	SZ/SZ-A/KON <=>MED,NS,DS, PS,A-EE?	x			x	KK WDH-F nWDH-F													Stroop, WCST-nWDH-F: SZ<SZ-A<KON; WCST-WDH- F/-KK: SZ<SZ-A=KON; <=>DS <=>MED,NS,PS,AEE

Studie	ET/NA	Studien- Design	S T R	T M T	V F T	W C S	WCST - DIM	1 a	1 b	2 a	2 b	2 c	2 d 1	2 d 2	2 d 3	3 a	3 b	4 a	4 b	Ergebnisse
Mohamed et al., 1999	US	SZ(EE)/KON <=>SYM,MED?	x	x	x	x	KK WDH-F													SZ<KON(ES:0,3/1,4/0,8/-KK:0,8,-WDH-F:1,9) <#>MED <=>NS
Moritz et al., 2002	DE	SZ(AKU:EE/CHR)/KON	x	x	x	x	KK WDH-F													SZ(AKU:EE=CHR)<KON
Hawkins et al., 2004	US	"SZ"(PRO)/SZ(C HR/EE)/SZ- A(ZWI)/KON	x	x	x															"SZ"(PRO)<KON; Stroop, TMTB: "SZ"(PRO)<=SZ- A(ZWI);VFT:SZ(PRO)< SZ-A(ZWI); Stroop, TMTB: SZ (CHR<PRO);VFT:SZ(CHR=PRO); TMTB: SZ(EE<PRO)
Albus et al., 1996	DE	SZ(AKU,EE/STA B?,CHR)/KON	x	x		x	KK													SZ(STAB?,CHR<AKU,EE)<KON
Delawalla et al., 2006	US	SZ/SZ-A(GES)/ KON/ KON- A(GES)<=>SYM?		x	x															SZ<SZ-A<KON=KON-A <=>NS <#>DS,PS
Chen et al., 2009	US	SZ/SZ-A(GES)/ KON/ KON- A(GES)<=>SYM?		x	x	x	WDH-F													SZ<SZ-A(GES)<KON=KON-A(GES) <=>NS,DS
Mahurin et al., 1998	US	SZ(AKU)/KON <=>SYM?	x	x	x	x	KK WDH-F													SZ(AKU)<KON <=>Withdrawl-retard/Reality distorsion/conceptual disorganisation (BPRS-Scale)
Polgar et al., 2010		SZ(+/-DEF)/KON				x	KK WDH-F% nWDH-F%													SZ(+DEF<-DEF)<KON
Sanfilipo et al., 2002	US- w	SZ(MÄN)/KON <=>SYM?			x															SZ<KON <=>NS
Hoff et al., 1998	US	SZ(EE/CHR)/ KON <=>S?	x	x	x	x	KK													SZ<KON <#> S
Stratta et al., 1997b	IT	SZ/KON <=>SYM?				x	KK WDH-F													SZ<KON <#>SYM
Sachdev et al., 1999	AU	SZ(FEE/SEE)/ KON			x	x														SZ(FEE=SEE)<KON
Jeste et al., 1995	US	SZ(FEE/SEE)/ KON		x		x														TMTB: SZ(FEE)=SZ(SEE)<KON WCST-WDH-ANT:SEE<FEE<KON
Laurent et al., 2001	FR	SZ/SZ-A/KON <=>SCHIZOTYP				x														SZ<SZ-A=KON

Studie	ET/NA	Studien- Design	S T R	T M T	V F T	W C S	WCST - DIM	1 a	1 b	2 a	2 b	2 c	2 d 1	2 d 2	2 d 3	3 a	3 b	4 a	4 b	Ergebnisse
Fucetola et al., 2000	US	SZ(JUN/MIT/ALT) / KON(JUN/MIT/ALT)		x		x	KK													SZ(JUN)<KON(JUN); SZ(MIT)<KON(MIT); SZ(ALT)<KON(ALT) <=>A!: SZ>KON
Owens et al., 2011		SZ(MZ/DZ)/SZ-A(MZ/DZ)/KON(MZ/DZ)/KON-A(MZ/DZ)		x	x															SZ<SZ-A<KON ->TMTB, VFT: signifikant heritabel, genetische SZ-Überlappung
Lin et al., 2013	TW	SZ(SX-FAM/MX-FAM)/SZ-A(SX-FAM)/KON				x	KK WDH-F nWDH-F													SZ<SZ-A+KON; MX-FAM<SX-FAM; WCST:SZ-A(ELT,MX-FAM)<KON; WCST-WDH-F,#F, WDH-ANT: SZ-A(GES,MX-FAM)<KON; WDH-Risiko: MX-FAM>SX-FAM; Heritabilität: MX-FAM(0-21)=SX-FAM(0-17)
Egan et al., 2001a	US	SZ/SZ-A(GES)/KON		x	x	x	KK WDH-F													SZ<SZ-A(GES)<KON
Goldberg et al., 1995	US	SZ(MZ:KONK/DISKON)/SZ-A(DISKON)	x	x	x	x	KK													SZ(KONKON)=SZ(DISKON)<<SZ-A(DISKON)<KON(Z)
Han et al., 2010	CN	SZ(EF)/SZ-A/KON	x	?	x	x	WDH-F													SZ(EF)<<SZ-A<KON , besonders für den WCST
Krabbendam et al., 2001	NL	SZ/SZ-A/KON	x	x	x															SZ<SZ-A<KON
Quinones et al., 2009	CU	SZ(MX-FAM)/SZ-A/KON		x																SZ(MX-FAM)<SZ-A<KON
Cole et al., 2011	US	SZ/ SZ-A(GES)/KON				x														SZ<SZ-A(GES)<KON KON jünger als SZ und SZ-A
Kuha et al., 2007	FR	SZ/SZ-A/KON		x																SZ<SZ-A<KON
Erol et al., 2012	TR	SZ(FAM/SPO)/SZ-A(FAM/SPO)/KON	x	x	x	x	KK													SZ(FAM+SPO)<SZ-A(FAM<SPO)<KON; Stroop: SZ-A(SPO)<KON; TMTB, VFT, WCST: SZ-A(SPO)=KON; Stroop,TMTB,VFT: SZ(FAM<SPO); WCST:SZ(FAM=SPO)
Ismail et al., 2000	SE	SZ/SZ-A/KON		x	x	x	KK WDH-F%													SZ<KON; TMTB,VFT: SZ<SZ-A<=KON; WCST: SZ=SZ-A<=KON

Studie	ET/NA	Studien- Design	S T R	T M T	V F T	W C S	WCST - DIM	1 a	1 b	2 a	2 b	2 c	2 d 1	2 d 2	2 d 3	3 a	3 b	4 a	4 b	Ergebnisse
Harris et al., 1996	US	SZ/ SZ-A(ELT: FAM/SPO)/KON		x																SZ=SZ-A(ELT:FAM<SPO)<KON
Hu et al., 2011	CN	SZ(EE)/SZ- A/KON				x	KK WDH-F													SZ(EE)=SZ-A<KON
Saoud et al., 2000	FR	SZ/SZ- A(GES)/KON				x	KK WDH-F%													SZ=SZ-SA(GES)<KON
d'Amato et al., 1998	FR	SZ/SZ-A/KON				x														SZ=SZ-A<KON
Ma et al., 2007	Han- CN	SZ(EE)/SZ- A(GES/ELT)/KON	x	x	x	x	KK WDH-F													SZ<SZ-A(ELT=GES)>KON; SZ<KON (ES:0,4/0,8/0,6//0,7(WDH-F:0,9; KK:0,6)->ø>0,6); SZ<SZ-A(ELT):(ES:0,2/0,3/0,2/0,2(WDH-F:0,1/KK:0,3)- >ø0,2 ; SZ<SZ-A(GES): (0,2/0,4/0,2/0,4(WDH- F0,2/KK:0,5->ø0,3; SZ-A(GES...ELT):(0/0/0,1/0,2(WDH- F:0/KK:0,3))->ø0 ->meist SZ-A(GES=ELT); SZ- A(ELT)<KON:(0,2/0,4/0,4/0,6(WDH-F:0,7/KK:0,4)- >ø0,4; SZ-A(GES)<KON:(0,2/0,4/0,4/0,6(WDH- F:1/KK:0,1)->ø0,4
Rybakowski & Borkowska, 2002	PL	SZ/ SZ-A(ELT)/ KON	x	x		x	KK WDH-F% nWDH- F%													Stroop:SZ=SZ-A(ELT) TMTB,WCST: SZ<SZ-A(ELT); Stroop-Teil,WCST-KK: SZ-A(ELT)<KON Stroop- Teil,WCST-WDH-F%,WCST-nWDH-F%:SZ- A(ELT)=KON; WCST-KK: VATER<=>(KIND)
Keefe et al., 1994	US	SZ/ SZ-A (+SZTYP/ - SZTYP)/ KON		x	x	x	WDH-F													TMTB,VFT: SZ<SZ-A<KON WCST-WDH-F: SZ<SZ-A=KON
Laurent et al., 2000b	FR	SZ/SZ-A/KON		x	x	x														VFT,TMTB: SZ<SZ-A<KON; WCST: SZ<SZ-A=KON
Scarone et al., 1993	IT	SZ/SZ- A(GES)/KON				x	KK WDH-F													SZ<SZ-A(GES)=KON
Goldberg et al., 1990	US	SZ(MZ:KONK/ DISKON)/ SZ-A (DISKON)/ KON(Z))		x	x	x														SZ(MZ,DISKON)<SZ-A(MZ,DISKON)=KON(Z); insbesondere frontotemporal

Studie	ET/NA	Studien- Design	S T R	T M T	V F T	W C S	WCST - DIM	1 a	1 b	2 a	2 b	2 c	2 d 1	2 d 2	2 d 3	3 a	3 b	4 a	4 b	Ergebnisse
Hughes et al., 2005	GB	SZ/SZ- A(GES)/KON																		SZ<SZ-A(GES)=KON
Yurgelun-Todd & Kinney, 1993	US	SZ/SZ- A(GES)/KON		x		x														SZ<SZ-A(GES)=KON
Sevik et al., 2011	TR	SZ/SZ- A(GES)/KON		x	x	x	KK WDH-F													SZ<SZ-A(GES)=KON
Chen et al., 2000	CN	SZ/SZ-A(GES)/ KON			x	x	KK WDH-F													VFT:SZ<SZ-A<KON; WCST-KK: SZ<SZ-A<KON; WCST-WDH-F:SZ<SZ-A=KON
Birkett et al., 2008	GB, IS, US	SZ(FAM/SPO)/ SZ-A(FAM/SPO)/ KON		x	x	x	KK WDH-F%													TMTB:SZ(FAM=SPO)=SZ-A(FAM<SPO)<KON; VFT:SZ(FAM=SPO)<SZ-A(FAM<SPO)=KON; WCST- KK: SZ(FAM=SPO)<=SZ-A(FAM=SPO)<KON; SZ(FAM)<KON:ES:1,1/0,9/0,8(KK:1,2/WDH-F%:0,2) - >ø0,9; SZ(SPO)<KON: ES:0,8/0,6/0,8 (KK:1/WDH-F%: 0,4) ->ø0,7; SZ-A(FAM): ES:0,7/0,6/0,6 (KK:0,8/WDH- F%: 0,2)->ø0,6; SZ-A(SPO): ES: 0,7/0,1/0,5 (KK:0,7/WDH-F%:0,2) ->ø0,4
Dieci et al., 1997	IT	SZ/KON				x	KK WDH-F nWDH-F													SZ<KON
Riley et al., 2000	GB	SZ(EE+MED) /KON	x	x	x	x	KK WDH-F													
Shan et al., 2013	CN	SZ/KON				x	KK WDH-F													SZ<KON
Morice & Delahunty, 1996	AU	SZ/KON				x	WDH-F													SZ<KON
Hepp et al., 1996	DE	SZ/KON	x																	SZ<KON
Crawford et al., 1993	AU	SZ/KON			x															SZ<KON
Bilder et al., 2000	US - w	SZ(EE)/KON <=>S?		x	x	x														SZ<KON <≠>S
Wobrock et al., 2009	DE	SZ(EE/CHR)/ KON/ BP <=>S?	x	x	x	x														Stroop,WCST-WDH-ANT: SZ(EE+CHR)=KON; TMTB, VFT, WCST-VERS: SZ(EE+CHR)<KON; Stroop, TMTB, VFT: SZ=BP; WCST: SZ(EE+CHR)<BP! Stroop, TMT: <=> S -> F besser

Studie	ET/NA	Studien- Design	S T R	T M T	V F T	W C S	WCST - DIM	1 a	1 b	2 a	2 b	2 c	2 d 1	2 d 2	2 d 3	3 a	3 b	4 a	4 b	Ergebnisse
Everett et al., 2001	CA	SZ/KON + INT?				x	KK WDH-F% nWDH- F% WDH- F													SZ<KON, SZ=SZ+5-10Min+INT; WCST-KK,-WDH- F:SZ<KON; WCST-nWDH: SZ=KON; WCST-WDH-F: SZ<SZ+5-10Min+INT
Stratta et al., 1997a	IT	SZ/SZ-A/KON <=>S,MED-				x	KK WDH-F													WCST-KK, ...: SZ<SZ-A=KON; WCST-SET-F: SZ= SZ-A= KON; <#>S,MED-DOS
Saykin et al., 1991	US	SZ(CHR,-MED)/ KON	x	x		x	KK													Stroop,TMTB:SZ(CHR,-MED)<KON WCST:SZ(CHR,-MED)<=KON
Martinez-Aran et al., 2002	GB	"SZ"(REM)/ BP(REM)		x	x	x	KK WDH-F													"SZ"(REM)=BP(REM) WCST-KK: SZ(REM)<BP(REM)
Seidman et al., 2006	US	SZ-A(JUN)/ KON/ AFF-PSY-A		x	x															SZ-A(JUN)<KON; AFF-PSY-A<=KON; SZ-A= SZ AFF- PSY-A
Burdick et al., 2006	US	SZ(CHR)/ BP +ZEIT		x	x	x	WDH-F													WCST-WDH-F.: SZ(CHR)>SZ(CHR)+5J; VFT,TMTB:SZ=SZ+5J; BP#SZ
Wolf et al., 2002		SZ-A(KIN+/- PSY)/ KON/ AFF- A(KIN)				x	KK WDH-F													SZ-A(KIN:+PSY=-PSY)<KON+AFF-A(KIN)
Asarnow et al., 2002	US	SZ(FEE)- A(ELT)/KON/ADH D-A(ELT)		x																SCZ-A(ELT) < ADHD-A(ELT) = KON
Rady et al., 2012	EG	SZ/DEP (CHR,PSY)				x	KK WDH-F%													WCST-KK:SZ=DEP(CHR,PSY) WCST-WDH-F%: SZ<DEP(CHR,PSY)
Cuesta et al., 1995	GB, US	SZ/AFF(PSY)<=> A,ED, DAU, NS				x	KK WDH-F% nWDH-F WDH-F													SZ=SA; WCST-WDH <=>A,ED,DAU,NS(nur für schizos) WCST-nWDH<#>A,ED,DAU,NS
Waford & Lewine, 2010	US	SZ/BP/DEP(maj) <=>SYM?				x	WDH-F%													SZ=BP=DEP(maj) <=>NS
Franck et al., 2013	FR, CH,	SZ+ZEIT+ INT(A/B)?				x	WDH-F													SZ<SZ+3M<SZ+9M+INTA= INTB unabhängig von Behandlungsgruppe

Studie	ET/NA	Studien- Design	S T R	T M T	V F T	W C S	WCST - DIM	1 a	1 b	2 a	2 b	2 c	2 d 1	2 d 2	2 d 3	3 a	3 b	4 a	4 b	Ergebnisse
Verdoux et al., 1995	FR	SZ(CHR,AKU,- MED)/KON +/- MED?	x		x	x	KK													SZ<KON; Stroop, WCST-KK,-F, VFT: SZ<SZ+3Mon +MED; WCST-WDH:SZ<= SZ+3Mon+MED Stroop: SZ=SZ+3Mon+MED <=>Zeit: KON> MED>+MED
Addington et al., 1991	CA	SZ(CHR,AKU)/S Z(CHR,AKU)+ZEI T			x	x	KK													SZ(AKU,CHR)=SZ(AKU,CHR)+6M <=>NS <#>AEE
Sweeney et al., 1991	US	SZ(POST-AKU)+ ZEIT<=> Behandlung, EE, CHR?		x	x	x														TMTB,WCST: SZ(POST-AKU)<SZ(POST-AKU)+1J VFT:SZ(POST-AKU)=SZ(POST-AKU)+1J <#>Behandlung, EE oder CHR
Lopez-Luengo & Vazquez, 2003	GB	SZ(+/-INT)				x	KK WDH-F%													SZ(-Aufmerksamkeitstraining <+6MAufmerksamkeitstraining)
Nopoulos et al., 1994	US	SZ(EE,AKU)/ KON+ZEIT <=>MED-DOS?	x	x																Stroop,TMTB: SZ<SZ+1J/2J <#>MED-DOS
Schuepbach et al., 2002	US	SZ(EE,-MED)/ KON+MED? <=>SYM?			x															SZ(EE,-MED)=SZ(EE)+1M+MED <=>NS <#>PS
Green et al., 2002	US	SZ+ZEIT+MED(A /B)				x	KK WDH-F													SZ<SZ+6x/2J; Risperidon<#>Haloperidol
Heinrichs & Awad, 1993	CA	SZ(CHR)<=> A,DAU,SCHW?				x	KK													<=>A,DAU,SCHW
Berman et al., 1997	US	SZ(CHR,stat?) <=>SYM?		x	x	x	KK WDH-F													VFT, WCST: <=>NS <#>PS TMTB: <#>NS,PS
Basso et al., 1998	US	SZ <=>SYMP?		x	x	x	KK WDH-F%													<=>NS <#>DS,PS
Hammer et al., 1995	US	SZ(CHR) <=>SYM?		x	x	x	WDH-F nWDH-F													TMTB, VFT, WCST-WDH-F:<=>NS WCST-WDH-F: <=>PS (+PS->-WDH-F),
Friedman et al., 2008	US	KON(MZ/DZ)	x																	Exekutivfunktionen korrelieren, weil sie einen heritablen gemeinsamen Faktor unabhängig vom IQ haben
Swan & Carmelli, 2002	US	KON/ KON(MZ/DZ)	x	x	x															Heritabilität; VFT am schlechtesten

Studie	ET/NA	Studien- Design	S T R	T M T	V F T	W C S	WCST - DIM	1 a	1 b	2 a	2 b	2 c	2 d 1	2 d 2	2 d 3	3 a	3 b	4 a	4 b	Ergebnisse
Kremen et al., 2007	US	KON(MZ/DZ)/ KON-A(MZ/DZ)				x	KK WDH-F													KON-A(MZ)=KON-A(DZ)
Cosway et al., 2000	GB	SZ-A(JUN,+/- PSY)/ KON	x		x															SZ-A(+PSY<-PSY)<KON
Toomey et al., 1998	US	SZ-A/KON				x	KK													SZ-A<KON
Ozan et al., 2010	TR	SZ-A(KIN)/KON			x	x	KK													SZ-A<KON
Klemm et al., 2006	D	SZ-A(JUN)/KON				x	KK WDH-F%													SZ-A(JUN)<KON
Cannon et al., 2000	FI	SZ/SZ- A(MZ/DZ)/KON	x	..														SZ-A(MZ=DZ); stärkere Korrelation in MZ als DZ
Byrne et al., 1999	GB	SZ-A(JUN)/KON	x		x															SZ-A(JUN)<KON
Appels et al., 2003	NL	SZ-A/KON		x	x	x	KK WDH-F% WDH-F													VFT: SZ-A(ELT)<KON TMT, WCST:SZ-A(ELT)=KON
Gochman et al., 2004	US	SZ(FEE)-A (GES/ELT)/ KON		x																SZ-A(GES)<KON SZ-A(ELT)=KON
Faraone et al., 2000	US	SZ-A (SXFAM/ MXFAM)/KON <=>S?				x	KK													SZ-A(MXFAM=SXFAM)=KON; für andere Domänen positiv
De la Serna et al., 2011	DE	SZ-A(KIN/GES)/ KON	x			x	KK WDH-F													SZ-A(KIN=GES)=KON
Dollfus et al., 2002	FR	SZ/SZ-A(ELT)/ KON	x	x	x															Stroop,VFT: SZ+SZ-A(ELT)<KON TMTB: SZ+SZ-A(ELT)=KON
Mulet et al., 2007	GB	PSY(SZ/andere psychotische)/ PSY-A/KON	x	x																PSY(SZ=andere psychotische)<PSY-A<KON
Ivleva et al., 2012	US	SZ/SZ-A(+/- PSY)/BP/BP-A(+/- PSY)		x	x	x														SZ=BP<SZ-A; SZ+BP= SZ-A(+PSY)+BP-A(+PSY)<SZ- A(-PSY)+ BP-A(-PSY); TMTB:SZ<SZ-A(+PSY)

Suchbegriffe: EXECUTIV*, SIBLING*, ENDOPHENO*, SCHIZOPHREN*, WCST*, TMT*, VFT*, STROOP* und Suche in Referenzen von Übersichtsarbeiten und Metaanalysen. Bedingungen: mindestens eine Stichprobe schizophrener Patienten oder deren Angehörigen, sowie mindestens einen der vier aufgeführten Tests zugrunde liegend. Ausschluss anderer psychiatrischer Diagnosen bei Kontrollen.

Legende**Allgemeines:**

ET/NA= Ethnizität/ Nationalität; Schrift: dick und unterstrichen=sehr große Stichproben (≥ 100); dick=große Stichproben (≥ 50); x=betrachtete Tests (ggf. + Anzahl Studien)

Kriterium erfüllt	Hinweis auf Kriterium-Erfüllung	Keine Tendenz	Hinweis auf Kriterium-nicht-Erfüllung	Kriterium nicht erfüllt
-------------------	---------------------------------	---------------	---------------------------------------	-------------------------

Untersuchte Tests (nach Royall et al., 2002):

Stroop (STR)	TMTB (TMT)	VFT (VFT)	WCST (WCS)	WCST-Dimensionen (WCST-DIM)
Aufmerksamkeitssteuerung; Antwortinhibition	Kognitive Flexibilität	Konzeptgenerierung; Regelfindung		Vermerk, falls eie der drei in dieser Arbeit Anwendung gefunden habenden Dimensionen differenziert betrachtet wurde
Anteriorer Gyrus Cinguli; Orbitofrontal		DLPFC		

Kriterien:

Assoziation		Stabilität			Heritabilität		Cosegregation	
1a: mit der Schizophrenie	1b: Gegenüber anderen Erkrankungen	2a: bezüglich der Zeit	2c: bezüglich der Medikation	2d: bezüglich Zustand/Akuität: 1)Akuität; 2)Symptome/ Subtyp; 3) Sonstiges	3a: in Gesunden	3b: in an Schizophrenie erkrankten	4a: mit der Familie	4b: mit dem genetischen Risiko
SZ/KON	SZ/ "Erkrankungen"	..+Zeit Tendenzen durch: Alter, JUN, ALT	.+MED	1)EE/CHRAKU/STAB/SCHW 2)"Symptome" 3)DAU/AEE		gut: SZ-A< SZ	gut: SZ<SZ-A	gut: SZ<SZ-A< KON; Zwillings- studien SXFAM/ MXFAM

Zusammenhänge: <=>=Korrelation; <≠>=keine Korrelation; </>=signifikant schlechtere bzw. bessere Ergebnisse; <=>=tendenziell schlechtere bzw. bessere Ergebnisse; ES=Effektstärke ($\leq 0,2$ =klein; $\leq 0,4$ =mittel; $\geq 0,4$ =groß); KOR=Korrelationskoeffizient r (0=kein linearer Zusammenhang; 0-0,5=schwacher linearer Zusammenhang; 0,5-0,8=mittlerer linearer Zusammenhang; 0,8-1=stark linearer Zusammenhang; 1=perfekt linearer Zusammenhang). **Stichprobengruppen:** - A=Angehörige; AFF=Affektive Erkrankung; APE=andere psychiatrische Erkrankung; BP=Bipolarität; DEP=Depressiv; KON=gesunde Kontrollprobanden; SZ=Schizophrenie erkrankte; „SZ“=nicht Schizophrenie-Diagnose erfüllend (Erkrankungen des schizophrenen Spektrums, sich in der Prodromalphase oder in Remission befindlich). **Angehörige:** DZ=dizygote Zwillinge; ELT=Eltern; GES=Geschwister; KIN=Kinder; MZ=monozygote Zwillinge; ZWI=Zwillinge (nicht differenziert). **Eigenschaft:** AKU=akut bzw. stationär; ALT=alt; CHR=chronisch; EE=Erste Episode; FAM=familiär; JUN=jung; MIT=mittleres Alter; MXFAM=multiplex Familie; SPO=sporadisch; STAB=stabil bzw. ambulant; SXFAM=simplex Familie; STAT=Status: AKU/STAB. **Zeit:** J=Jahr; M=Monat; S=Stunde. **Symptome:** DS=Disorganisationssymptom; NS=Negativsymptomatik; PS=Positivsymptomatik. **Sonstiges:** A=Alter; AEE=Alter bei Erstmanifestation; FEE=früh erste Episode; EEE=Erwachsenenalter erste Episode; MED=Medikation; MED-DOS: Medikamentendosierung; S=Geschlecht; SCHW=Schweregrad; SEE=späte Erstmanifestation; Z=Zeitraum

Progression (Rund, 1998; Kurtz, 2005; Bozikas & Andreou, 2011). Eine große Metaanalyse einen Zeitraum von einem Jahr betrachtend ergab für fast alle Tests eine Verbesserung der Testergebnisse. Dies wurde auf einen Trainingseffekt zurückgeführt (Szöke et al., 2008).

Defizite sind unabhängig vom **Alter** über die gesamte Lebensspanne präsent (Rajji & Mulsant, 2008; Kalkstein et al., 2010). Wenn auch sie sich bei Heranwachsenden Gesunden im Gegensatz zu schizophrenen Patienten altersabhängig verbessern (Frangou, 2010) und im Alter bei Gesunden später verschlechtern als bei Erkrankten (Kurtz, 2005).

Defizite liegen sowohl bei medizierten als auch bei unmedizierten Patienten vor und sind nach bis zu zweijähriger **Medikation** zuvor unmedizierter als nicht signifikant verbessert beschrieben (Schuepbach et al., 2002; Hill et al., 2004a). Es wurden jedoch bessere Ergebnisse für Medizierte gegenüber Unmedizierten (Johnson-Selfridge & Zalewski, 2001) sowie mit Atypika gegenüber mit Typika behandelten Patienten (Keefe et al., 1999; Meltzer & McGurk, 1999; Woodward et al., 2005) beschrieben. Die Medikationsdosis korreliert nicht mit den Testergebnissen (Johnson-Selfridge & Zalewski, 2001).

Auch der Einfluss der **Akuität** der Erkrankung auf die Exekutivfunktionsleistung ist gering. Die Defizite kommen unabhängig davon vor, ob der Patient gerade in der ersten psychotischen Episode, einer späteren psychotischen Episode oder bereits chronisch erkrankt und stabil medikamentös eingestellt ist (Fioravanti et al., 2005; Kurtz, 2005; Meshulam-Gately et al., 2009). Schon von Patienten in der Prodromalphase sind die Exekutivfunktionen gegenüber gesunden Kontrollen eingeschränkt (Valgimigli et al., 2013).

Negativsymptome und Disorganisationssymptome konnten konsistenter mit den Exekutivfunktionsleistungen assoziiert werden als Positivsymptome (Johnson-Selfridge & Zalewski, 2001; Nieuwenstein et al., 2001; Thoma & Daum, 2005; Dibben et al., 2009). Insgesamt ist die Assoziation jedoch als schwach anzusehen und es ist von unabhängigen Krankheitsprozessen auszugehen (Nieuwenstein et al., 2001).

Ein Einfluss des **Erstmanifestationsalters**, möglicherweise Hinweis auf den Schweregrad gebend, konnte nicht gefunden werden (Rajji & Mulsant, 2008; Rajji et al., 2009; Frangou, 2010).

Das **Geschlecht** wirkt sich nicht auf die Exekutivfunktionen aus (Hoff et al., 1998; Bilder et al., 2000; El Hamaoui et al., 2006).

3. Heritabilität

Eine Heritabilität in der **gesunden Population** wurde sowohl für Geschwister (Delawalla et al., 2006; Chen et al., 2009) als auch für monozygote und dizygoten Zwillinge beschrieben (Swan & Carmelli, 2002; Friedman et al., 2008; Owens et al., 2011).

Für eine Heritabilität in **schizophrenen Patienten** sprechen konsistent signifikante Unterschiede mit einer Effektstärke im kleinen bis mittleren Bereich zwischen Angehörigen von an Schizophrenie erkrankten und gesunden Kontrollprobanden (Sitskoorn et al., 2004; Szöke et al., 2005; Snitz et al., 2006; Scala & Lasalvia, 2010; Jameson et al., 2011; Owens et al., 2012). Sowohl in einer rein kaukasischen Metaanalyse als auch in einer sehr großen chinesischen Studie wurde die Effektstärke sogar als mittelgroß beschrieben (Ma et al., 2007; Owens et al., 2012). Im Speziellen galt die Abgrenzung zu Kontrollprobanden auch für Angehörige schizophrener Patienten ohne andere psychiatrische Erkrankungen (Mirsky et al., 1995; Cosway et al., 2000; Wolf et al., 2002), jedoch wurde in europäischen Studien, bei mangelhafter Abgrenzbarkeit, auch schon von der Verwendung als Endophänotyp abgeraten (Szöke et al., 2006).

4. Kosegregation

Metaanalysen ergaben Differenzen der Exekutivfunktionsleistungen zwischen Angehörigen und tatsächlich Erkrankten. Dies macht einen Einfluss gleicher Gene auf die Erkrankung und den Endophänotyp wahrscheinlich (Scala & Lasalvia, 2010; Owens et al., 2012). War die Effektstärke in einer großen Studie zwar klein (Ma et al., 2007), so konnte auch in Familien mit insgesamt hohem genetischen Risiko noch ein Unterschied gefunden werden (Quinones et al., 2009). Speziell gab es nur sehr wenige Ausnahmen, die keinen signifikanten Unterschied fanden. Beispielsweise konnte sie in einer Studie bei familiärer Schizophrenie nicht signifikant abgegrenzt werden (Harris et al., 1996).

Weiterhin wurde in Metaanalysen und sehr großen Studien Kaukasier und Chinesen betrachtend eine Ausprägung der Beeinträchtigung **dem genetisch vermittelten Krankheitsrisiko** bzw. dem Verwandtschaftsgrad entsprechend für die Exekutivfunktionsleistung bestätigt (Egan et al., 2001a; Han et al., 2010; Scala & Lasalvia, 2010; Cole et al., 2011; Owens et al., 2012). Eine große Zwillingsstudie fand zudem eine mit der gemeinsamen Genmenge übereinstimmende Abstufung zwischen monozygoten und dizygoten Zwillingen (Owens et al., 2011).

Zusammenfassend können die Endophänotypenkriterien als erfüllt bewertet werden. Wenn auch einzelne Kriterien für einzelne Tests abweichen so ergänzen sie sich insgesamt gut.

Weitere Qualitätsmerkmale

Gute psychometrische Bestandteile bedingen eine gute **Validität** (Weinberger, 1999; Almasy & Blangero, 2001; Waldman, 2005; Meyer-Lindenberg & Weinberger, 2006).

In schizophrenen Patienten sind **strukturelle und funktionelle Korrelate der Exekutivfunktionen** verändert und entsprechen teilweise selbst den Endophänotypenkriterien.

Für abnorm befunden wurde beispielsweise die PFC-Dicke (Pearlson & Marsh, 1999; Falkai et al., 2001; Elliott, 2003; Lenroot et al., 2009). Auch die Aktivität des DLPFCs schizophrener Patienten speziell während Exekutivfunktionen prüfender- nicht in weniger komplexen- Tests, wurde beschrieben (Berman et al., 1988; Davidson & Heinrichs, 2003). Auch Unterschiede bezüglich Neurochemie bzw. Neurotransmitter konnten besonders im DLPFC gefunden werden (Berman et al., 1988; Casanova et al., 1990; Bunney & Bunney, 2000). Die Variationen der Aktivität und Verbindungsstärke zu anderen Gehirnregionen korrelieren jedoch nur moderat mit den Leistungsvariationen (Kawasaki et al., 1993; Volz et al., 1998; Minzenberg et al., 2009; Goghari, 2011; Su et al., 2013). Dies lässt Kompensationsmechanismen bzw. höhere emotionale und kognitive Ansprüche vermuten (Minzenberg et al., 2009; Wilmsmeier et al., 2010).

Für Exekutivfunktionsdefizite wurde im Gegensatz zum Volumen des PFC eine substanziale genetische Überlappung mit der Liabilität zur Schizophrenie gefunden (Owens et al., 2012). Viele Teilaspekte der Exekutivfunktionen konnten mit dem monoaminergen, besonders dem **dopaminergen** System assoziiert werden. Beispielsweise wurde das Dopamin-Beta-Hydroxylase-Gen (DBH) mit Daueraufmerksamkeit und das DRD2-Gen mit Fehlererkennen und -bewältigen in Verbindung gebracht. Für das DRD3-Gen gelang eine Assoziation mit Exekutivfunktionen in gesunden Probanden und an Schizophrenie erkrankten (Bombin et al., 2008). Varianten vom Dopamin-Transportergen (DAT1, 5p15) und Dopamin-Rezeptor-D4-Gen (DRD4, 11p15) zeigten signifikante Varianz bezüglich Verhalten und Inhibierungskontrolle. Ein DARPP-32 Haplotyp wurde mit frontostriatalen Funktionen, funktionellen Verbindungen des PFC und Schizophrenie in Verbindung gebracht (Meyer-Lindenberg et al., 2007). Auch Gene des **adrenergen und serotonergen** Systems konnten mit Exekutivfunktionen assoziiert werden (Eisenberg & Berman, 2010; Barnes et al., 2011).

Funktionen an **Synapsen** vermittelnde Gene wie das DLG2-Gen, Ionenkanal-Cluster an der PSD bildend, wurde mit kognitiver Flexibilität und Aufmerksamkeit assoziiert (Nithianantharajah et al., 2013). SNPs des Complexin-2-Gens (CPLX2, 5q35) - synaptische Lieferung von Vesikeln vermittelnd- konnten mit Exekutivfunktionen assoziiert werden (Begemann et al., 2010).

1.5 Das Glutamaterge System und das GRIA4-Gen

Der Neurotransmitter Glutamat kommt ubiquitär im Gehirn vor und gilt als häufigster exzitatorischer Neurotransmitter des ZNS (Goff & Coyle, 2001). Das GRIA4-Gen kodiert für die Untereinheit GLUR4 des ionotropen Glutamatrezeptors AMPAR. In der vorliegenden Arbeit wird eine Assoziation dieses Gens mit der Schizophrenie und dem Endophänotyp Exekutivfunktion untersucht.

1.5.1 Vorkommen, Aufbau und Funktion der Glutamatrezeptoren

Bei Glutamatrezeptoren unterscheidet man metabotrope und ionotrope, welche sowohl neuronal als auch glial vorkommen und beispielsweise über intrazelluläre Signaltransduktionsketten oder Änderung der Membranleitfähigkeit wirken und miteinander interagieren (Traynelis et al., 2010).

Ionotrope Glutamatrezeptoren bilden Rezeptor-Ionenkanal-Komplexe welche Ligandengesteuert spezifisch für Natrium (Na^+) und ggf. Calcium (Ca^{2+}) permeabel werden um die neuronale Erregung zu beeinflussen. Die spezifisch am stärksten bindenden Glutamat-Analoga sind dabei namensgebend und sie werden entsprechend N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptoren (NMDAR) oder Alpha-Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazol-Propionsäure-Rezeptoren (AMPAR) genannt (Goff & Coyle, 2001). Sie dienen schneller exzitatorischer Neurotransmission und ermöglichen somit schnelle Informationsübertragung im ZNS sowie Synaptische Plastizität (Iasevoli et al. 2013; Chater & Goda, 2014).

Sie modulieren im sich entwickelnden Gehirn die neuronale Migration, den Neuritenauswuchs, die Synaptogenese und das Pruning von überzähligen Neuronen (Goff & Coyle, 2001). Ihnen wird eine Rolle beim Lernen und der Gedächtnisformation zugeschrieben (Martin & Morris, 2002; Lynch, 2004; Chater & Goda, 2014).

Pathophysiologisch wurden ionotrope Glutamatrezeptoren bereits mit chronischen und neuropathischen Schmerzen, Medikamententoleranz und -abhängigkeit, sowie neuronalem Zelltod und neuronalen Degenerationsformen in Zusammenhang gebracht (Dingledine et al., 1999; Meldrum, 2000; Traynelis et al., 2010).

Das **Funktionelle Zusammenspiel** der unterschiedlichen ionotropen Glutamatrezeptoren beeinflusst langfristig die Effizienz von Synapsen (vgl. Abb.3). Die NMDARs sind spannungsabhängig und im Ruhezustand durch Magnesium (Mg^{2+}) geblockt. Nur eine starke Glutamatausschüttung bewirkt eine Öffnung der AMPARs und es kommt zu einem schnellen kurzen Na^+ -Einstrom für wenige Millisekunden. Dieser bewirkt durch Depolarisation eine Entblockung der NMDARs und erlaubt einen Kationenstrom durch selbige. Sie sind im Gegensatz zu AMPARs neben Na^+ auch Ca^{2+} -permeabel, welches

wiederum die Verfügbarkeit und Effektivität sowohl für NMDARs als auch für AMPARs triggert. Erneute, auch schwächere Erregung führt künftig zur Entblockung und Weiterleitung der Erregung. Durch kurzzeitige hohe exzitatorische Aktivitäten entstehen so langfristig effiziente Synapsen. Man spricht von einer Langzeitpotenzierung (LTP). Ca^{2+} -Strom, der nicht für eine LTP ausreicht, führt hingegen zu einer Langzeitdepression (LTD; Cummings et al., 1996; Benke et al., 1998; Luscher & Malenka, 2012). AMPARs bilden somit die Grundlage der komplexen glutamatergen Funktionen im ZNS.

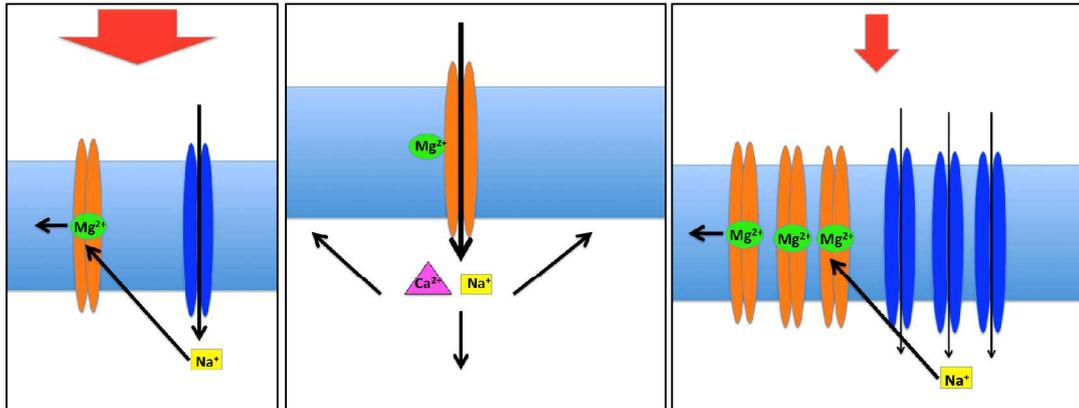


Abbildung 3: Schematische Darstellung des funktionellen Zusammenspiels der ionotropen Glutamaterezeptoren Ca^{2+} =Calcium; Mg^{2+} =Magnesium; Na^{2+} =Natrium. (adaptiert nach Luscher & Malenka, 2012).

1.5.2 Spezielle Betrachtung der AMPA-Rezeptoren

AMPARs sind die häufigsten Rezeptoren des Nervensystems und kommen vornehmlich im Cortex und Striatum vor (Palmer et al., 2005). Oberflächliche cortikale Schichten, speziell auch der DLPFC (O'Connor et al., 2007), sind dabei besonders reich an AMPARs (Noga et al., 2001). Sie sind dort an der postsynaptischen Dichte (PSD, *post-synaptic density*) exzitatorischer Synapsen aktivitätsabhängig lokalisiert (He et al., 2011). Erfahrungsabhängige AMPAR-Insertion bzw. –Entfernung aus der Synapse (AMPAR-Verkehr) wurden mit der Formation neuronaler Schaltkreise und Verhaltensänderung in Verbindung gebracht (Kessels & Malinow, 2009).

Aufbau

AMPARs sind Rezeptor-Ionenkanal-Komplexe, die sich aus vier Untereinheiten (GLUR1-GLUR4) zusammensetzen (Dingledine et al., 1999).

Diese jeweils etwa 100 kDa schweren Untereinheiten bestehen aus vier Transmembran-Domänen. Einem kanalformenden Reentrant-Loop, einer extrazellulären N-terminalen Domäne (NTD) und einer intrazellulären C-terminalen Domäne (CTD; Hollmann et al., 1994; Bennett & Dingledine, 1995; Wo & Oswald, 1995; vgl. Abb.4).

Bei 900 Aminosäuren mit einer Sequenzähnlichkeit von 70% unterscheiden sich die Untereinheiten und sind selektiv modulierbar. Eine Zusammenlagerung vierer Un-

tereinheiten in unterschiedlichen Kombinationen zu einem Homo- bzw. Heterotetramer bildet den AMPAR (Zhu et al., 2000; Shi et al., 2001). Somit ist eine feine Abstimmung der kinetischen Eigenschaften, Leitfähigkeit und Permeabilität der AMPARs möglich (Palmer et al., 2005). Auch kann Einfluss auf die synaptische Lokalisation genommen werden (Falsafi et al., 2012), wobei auch spezielle teilweise untereinheitenspezifische Hilfsproteine eine Rolle spielen (Kim et al., 2010).

Die Modulation der einzelnen Untereinheiten geschieht auf verschiedenen Ebenen: Posttranskriptional durch alternatives Spleißen und nukleäres RNA-Editing und post-translational durch Glykolysierung und Phosphorylierung. AMPARs unterscheiden sich je nach Neuronenpopulation, Region und Entwicklungsgrad (Martin et al., 1993; Tolle et al., 1993; Bochet et al., 1994; Ripellino et al., 1998; Seifert et al., 2003; Traynelis et al., 2010; Lalanne et al., 2016).

Einbau

Der Einbau der AMPARs in die PSD ist über eine Signalkaskade reguliert. Zunächst werden sie auf **Transkriptionsebene** an der 5'Promotor-Region durch *cAMP response element binding protein* (CREB) und Mitogen aktivierte Proteinkinase (MAPK) reguliert (Perkinton et al., 1999).

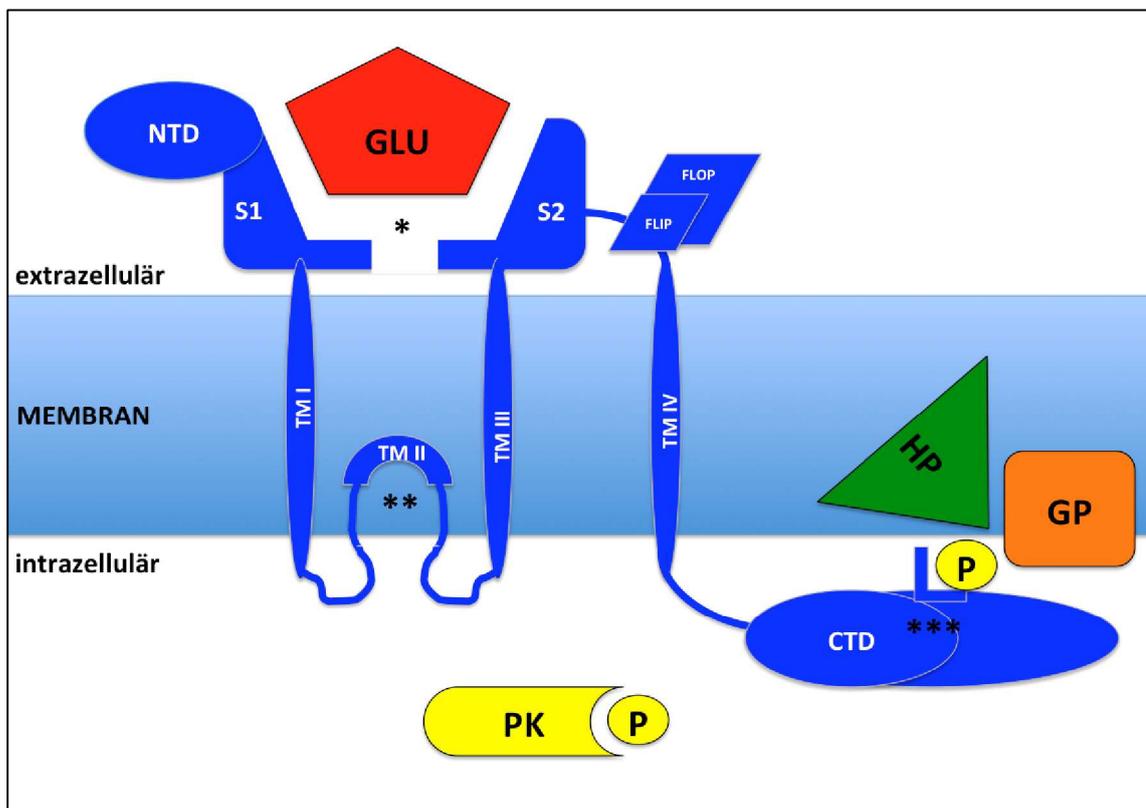


Abbildung 4: Schematische Darstellung einer AMPAR-Untereinheit CTD=C-terminale Domäne (lang- bzw. kurzschwänzig); FLIP/FLOP=Flip-Flop-Domäne; GP=Grundgerüstprotein; HP=Hilfsprotein; NTD=N-terminale Domäne; P=Phosphat; PK=Proteinkinase; S1/2=Globuläre Domänen der Aminosäure-Bindestasche; TM=Transmembrandomäne; *=Ligandenbindestelle; **=Kanalbildende Schleife; ***=Proteininteraktionsdomäne (adaptiert nach University of Bristol, 2013).

Am **Endoplasmatischen Retikulum** (ER) werden dann hauptsächlich über untereinheitenspezifische Assoziationsaffinitäten der NTDs die Anordnung der Untereinheiten zu Tetrameren, meist Heterotetrameren (oft GLUR1+GLUR4 und GLUR2+GLUR3), determiniert und damit maßgeblich die physiologischen Eigenschaften des Kanals bestimmt (Greger et al., 2002; Rossmann et al., 2011). Aber auch zentral wirksame Medikamente und Substanzen wie Alkohol, Nikotin und Antipsychotika könnten die Zusammensetzung der Untereinheiten modifizieren (Breese et al., 1995; Fitzgerald et al., 1995).

Von der **perisynaptischen Membran** aus gelangen die AMPARs dann in die PSD (Borgdorff & Choquet, 2002; Park et al., 2004). Die Membraninteraktion ist hauptsächlich über die CTD geregelt. Diese besitzen streng untereinheitenspezifische Proteininteraktionsdomänen (PDZ) über welche sie phosphorylierungsabhängig teilweise über Hilfsproteine mit unterschiedlichen Grundgerüstproteinen interagieren (Carvalho et al., 2000; Song & Huganir, 2002; Correia et al., 2003; Nuriya et al., 2005). Es werden Cluster, unter anderem zu NMDARs gebildet (Hsu et al., 2008), AMPAR-Verkehr reguliert und eine Stabilisierung an der PSD erreicht (Bats et al., 2007).

Abhängig von der untereinheitenspezifischen Länge der CTDs kommen zwei **AMPAR-Verkehrswege in die PSD** in Frage. Ein regulierter Weg, über den nach NMDAR-Aktivierung langschwänzige CTDs (wie GLUR1 und GLUR4) in die Synapse eingebaut werden (Hayashi et al., 2000). Calciuminflux bedingte CaMKII Aktivierung bedingt zum einen über Phosphorylierung von Synapsen assoziierten Proteinen (SAP97) einen PSD-Membraneinbau und zum anderen über RAS-Protein-Aktivierung eine vermehrte AMPAR-Lieferung in die perisynaptische Membran (Fukunaga et al., 1993; Wu et al., 2002; Zhu et al., 2002; Mauceri et al., 2004; Waites et al., 2009). Der Einbau langschwänziger AMPARs in die PSD bewirkt eine Stärkung- deren Endozytose in die Zelle hingegen eine Schwächung der synaptischen Übertragung. So gelingt über die Veränderung der AMPAR-Anzahl in der PSD eine Initiierung bzw. Löschung von Erinnerungen (Kessels & Malinow, 2009).

Im konstitutiven Weg werden Langschwänzige durch Kurzschwänzige wie GLUR2 und GLUR3 ersetzt (Zhu et al., 2000; McCormack et al., 2006). AMPARs bleiben in der Synapse (Malinow et al., 2000; Shepherd & Huganir, 2007). Dadurch werden Erinnerungen behalten. Dieser Prozess ist routinemäßig immer aktiv und dient auch dem Ersatz geschädigter Rezeptoren. Kurzschwänzige werden konstitutiv aktivitätsunabhängig eingebaut ohne die Synapsenstärke zu beeinflussen (Kessels & Malinow, 2009).

Transmembrane AMPAR Regulierende Proteine (TARPS) sind dabei essentiell für die Immobilisierung in der PSD (Chen et al., 2000; Tomita et al., 2003) und spielen damit auch eine Schlüsselrolle in Synaptischer Plastizität (Payne, 2008).

Leitfähigkeit

Einflüsse auf die Leitfähigkeit nimmt die **Ligandenbindung**. Jeder AMPAR hat vier Bindestellen, eine pro Untereinheit (Mayer, 2005). Die Glutamatbindung erfolgt über eine konservierte Aminosäurebindetasche (Oh et al., 1993, 1994; Sun et al., 1998). Diese wird aus zwei globulären Domänen (S1 und S2) gebildet. Dabei ist S1 eine Sequenz, die sich an die erste Transmembran-Domäne Richtung N-Terminus anschließt und S2 der Loop zwischen der dritten und vierten Transmembrandomäne (Armstrong et al., 1998; Dingledine et al., 1999). Durch Ligandenbindung nähern sich S1 und S2 an und geben das Kanallumen frei. Sobald zwei Bindestellen besetzt sind öffnet sich so der Kanal (Platt, 2007) und zwar stärker- dann auch einen stärkeren Strom ermöglichend- je mehr Bindestellen besetzt sind (Rosenmund et al., 1998). Danach schließt er sich durch Desensitivierung bzw. Winkeländerung an der Bindestelle sehr schnell wieder automatisch (Armstrong et al., 2006).

Die Selektivität der Permeabilität wird durch Kanalmodifizierung reguliert. Dabei werden die Permeationseigenschaften der AMPARs hauptsächlich durch Anwesenheit einer Untereinheit beeinflusst (Dingledine et al., 1999). Lediglich bei einer Untereinheit, GLUR2, ist der schleifenbildende Teil posttranskriptional modifizierbar. Die mRNA wird dabei so modifiziert, dass der schleifenbildende Teil Calcium impermeabel wird. Man spricht von **RNA-Editing** (Herbert, 1996; Cull-Candy et al., 2006). Fast alle AMPARs besitzen editierte Versionen dieser Untereinheit. Sie sind also Ca^{2+} -impermeabel und bieten so einen Exotoxizitätsschutz (Kim et al., 2001). Für die Restlichen gilt dies nicht. Sie sind immer unedited und relativ stark Ca^{2+} -permeabel (Burnashev, 1996).

Alternatives Spleißen beeinflusst über die Kanalschlussraten die Dauer der Permeation. In dem Loop zwischen der dritten und der vierten Transmembrandomäne an der gegenüberliegenden Seite der Ligandenbindungsstelle befindet sich eine α -helikale Struktur: die Flip-Flop-Domäne (Dingledine et al., 1999). Man unterscheidet eine Flip- von einer Flop-Form, die sich in Ab- bzw. Anwesenheit eines alternativ gespleißten Exons in dieser Domäne unterscheiden. Jede der vier Untereinheiten kommt in einer dieser Isoformen der Polypeptidkette vor (Sommer et al., 1990). Die Flop-Form bewirkt den Einbau von 38 Aminosäureresten in diese Domäne. Dies hat eine schnellere Desensitivierung zur Folge (Sommer et al., 1990). Die Flip-Variante hat dementsprechend eine langsamere Desensitivierungskinetik, also eine längere Kanalöffnung und damit einen größeren Kationenstrom (Mosbacher et al., 1994).

Flip- und Flop-Varianten sind entwicklungsabhängig exprimiert (Stine et al., 2001). So gibt die pränatale Flip-Form einen dauerhaften Strom als Antwort auf eine Glutamataktivierung (Eastwood et al., 1997). Für alle AMPAR-Untereinheiten wurde ein konstantes Flip-Vorkommen, jedoch ein zunächst niedrigen Flop-Spiegel, der dann postnatal an-

steigt und die Form in reifen Rezeptoren auszumachen scheint, gefunden (Monyer et al., 1991).

Tabelle 4: Eigenschaften der AMPAR-Untereinheiten im Vergleich

AMPAR-Untereinheit	Gen	Besondere Eigenschaften				sonstige Eigenschaften
		CTD	Ca ²⁺ -permeabel	Aktivierung/Desensitivierung	Heteromer bevorzugt mit	
GLUR1	GRIA1 (5q33)	lang	ja	schnell/ schnell	GLUR4	ähnliche HP+GP wie GLUR4
GLUR2	GRIA2 (4q32-q33)	kurz	nein	sehr schnell/ schnell	GLUR3	ersetzt GLUR4
GLUR3	GRIA3 (Xq25)	kurz	ja	schnell/ schnell	GLUR2	
GLUR4	GRIA4 (11q22)	lang	ja	sehr schnell/ am schnellsten	GLUR1	wird durch GLUR2 ersetzt

Weiterhin wird durch **allosterische Modifikation der NTD** Einfluss auf Kanalaktivität und Desensitivierung genommen (Krupp et al., 1998; Villarroel et al., 1998; Dingledine et al., 1999; Masuko et al., 1999; Fayyazuddin et al., 2000; Low et al., 2000; Zheng et al., 2001).

Die Untereinheiten unterscheiden sich zum Teil stark (vgl. Tab.4). Jede Untereinheit ist individuell und das kodierende Gen könnte ein potenzielles Suszeptibilitäts-gen der Schizophrenie darstellen.

1.5.3 Assoziationen des glutamatergen Systems mit der Schizophrenie

Eine glutamaterge Unteraktivität kortikaler Neurone bei schizophrenen Patienten bildet eine der Haupthypothesen (Ohi et al., 2014; Hu et al., 2015). Die ausgeprägten Interaktionen der Glutamatrezeptoren hinsichtlich der Aktivität, der Funktion oder des Einbaus (Moghaddam et al., 1997; Anand et al., 2000; Goff & Coyle, 2001; Hsu et al., 2008) erschweren eine scharfe ursächliche Zuordnung bei Dysfunktion (O'Connor et al., 2007), und Assoziationen der NMDAR bzw. AMPAR mit der Erkrankung machen auch die jeweils anderen Subtypen diesbezüglich interessant.

Außerdem ist die Glutamathypothese **konform** mit anderen Hypothesen. Besonders mit der Dopaminhypothese (Carlsson & Carlsson, 1990). Symptome und dopaminerge Abweichungen sind durch Dysfunktion der ionotropen Glutamatrezeptoren plausibel erklärbar (Gaspar et al., 2009). Antagonisierung bzw. Agonisierung der Glutamatrezeptoren geht mit dopaminergem Runter- bzw. Hochregulierung im PFC (Healy & Meador-Woodruff, 1996a, 1996b; Jedema & Moghaddam, 1996; Jentsch & Roth, 1999) bei einer erhöhten bzw. verminderten subcortikalen Dopaminfreisetzung (Deutch et al., 1987; Jentsch & Roth, 1999; Larson et al., 1996; Johnson et al., 1999) einher. AMPARs scheinen über bidirektionale Beeinflussung der CAMKII-Aktivität in Cortex und Striatum einen wichtigen Konvergenzpunkt zwischen beiden Transmittersystemen zu

bilden und eine Stabilisierung der cortikalen Exzitabilität zu ermöglichen (Makino et al., 2003; Yuen et al., 2010).

Pathophysiologisch erklärte eine Dysfunktion schizophrener neuroarchitektonische Abnormalitäten wie abnorme neuronale Migration (Akbarian et al., 1993a, 1993b), reduzierte synaptische Verbindungen (McGlashan & Hoffman, 2000) sowie möglicherweise eine Rolle spielende Exzitotoxizität (Obrenovitch & Urenjak, 1997; Parsons et al., 1998). Eine erhöhte Glutamataktivität in der Frühphase der Erkrankung machte einen möglichen glutamatbedingten exzitotoxischen Effekt- eine NMDA- Hypofunktion bedingend- im Zusammenhang mit der Schizophrenie plausibel. Die Studienlage diesbezüglich ist sehr inkonsistent und stützt sich auf Tiermodelle (Plitman et al., 2014). AMPARs sind essentiell für Plastizität bzw. Entwicklung des ZNS (Carroll et al., 2001; Malenka, 2003; Rappaport et al., 2005; Din et al., 2010). Veränderte synaptische Plastizität und damit Informationsverarbeitung spielt eine wichtige Rolle bei der Schizophrenieerkrankung (Crabtree & Gogos, 2014).

Konkret wurde in den letzten Jahren in vielen post-mortem und in-vivo Rezeptorstudien Evidenz für eine abnorme Glutamattransmission in schizophrenen Patienten gefunden. So wurde beispielsweise die Glutamatkonzentration im Liquor als verändert und Abweichungen in der Glutamatrezeptor-Dichte, -Komposition bzw. -Expression im Vergleich mit Gesunden beschrieben. Diese waren in bei der Schizophrenie im Fokus stehenden Gehirnregionen besonders ausgeprägt (Heckers et al., 1999, 2000; Lewis & Lieberman, 2000; Tsai & Coyle, 2002; Tamminga et al., 2003; Hashimoto et al., 2005; Stone et al., 2007; Kegeles et al., 2012; Hu et al., 2015).

Beschriebene Abweichungen der AMPAR-Dichte variieren teilweise je nach Rezeptor-Untereinheit, Gehirnregion und Studie (Rubio et al., 2012). Eine niedrige Dichte wurde für den medialen Temporallappen, Hippocampus und DLPFC beschrieben (Gao et al., 2000; Meador-Woodruff & Healy, 2000; Goff & Coyle, 2001; Tsai & Coyle, 2002; Vawter et al., 2002; Corti et al 2011). Auch hinsichtlich der Spleißunterschiede der AMPAR-Untereinheiten bei schizophrenen Patienten ist die Studienlage inkonsistent (Eastwood et al., 1997; Healy et al., 1998; O'Connor et al., 2007). Es ist zu bedenken, dass Antipsychotika sowohl die AMPAR-Level (Fitzgerald et al., 1995; Tascetta et al., 1999; Noga et al. 2001; Schmitt et al., 2004), als auch den Spleißstatus der Untereinheiten zu beeinflussen scheinen (Eastwood et al., 1996, 1997; McCoy et al., 1998; O'Connor et al., 2007).

Auch funktionelle PFC Defizite schizophrener Patienten konnten mit einer NMDAR-Hypofunktion assoziiert werden (Rotaru et al., 2011).

Des Weiteren scheinen **Antipsychotika** signifikant Expression und Interaktion der Untereinheiten ionotroper Glutamatrezeptoren zu beeinflussen (Schmitt et al., 2004) und

ein Nicht-Auftreten bzw. Verschwinden der Schizophrenie-Symptome zu bewirken bzw. die Kognition zu verbessern. Für Atypika, stärker agonistisch an glutamatergen Rezeptoren wirkend als Typika, ist entsprechend ein größerer Einfluss auf die Symptomatik registriert worden (Bakshi et al., 1994; Johansson et al., 1994; Bakshi & Geyer, 1995; Swerdlow et al., 1996; Bakshi & Geyer, 1997; Tsai et al., 1998; Goff & Coyle, 2001). Auch wurde ein Einfluss auf die NMDAR-Neurotransmission (Lidsky et al., 1993; Arvanov et al., 1997) und chronische Veränderung der Zusammensetzung der Rezeptoruntereinheiten festgestellt. Diese war zudem Medikamenten-, Subtyp-, und Regionspezifisch (Fitzgerald et al., 1995; Tascadda et al., 1999; Schmitt et al., 2004). Im Tiermodell wurde eine NMDA-Hypofunktion mit schizophrenieähnlichen Veränderungen der globalen Fähigkeiten der funktionalen Gehirnetzwerken wie einer schlechten funktionellen Integration des PFC, Hippocampus und Thalamus sowie eine gestörte Interaktion schizophrener Neurotransmittersysteme assoziiert (Dawson et al., 2014).

NMDAR-Antagonisten können Positiv- und Negativ-Symptome auslösen. Für eine Antagonisierung über einen längeren Zeitraum wurde eine Symptomverstärkung, schizophrenie-spezifischere, teilweise nicht mehr reversible kognitive Defizite beschrieben (Krystal et al., 1994, 1999; Malhotra et al., 1996; Jentsch & Roth, 1999; Newcomer et al., 1999; Katayama et al., 2007; Rubio et al., 2012; Jodo, 2013).

Spezielle **AMPA-Agonisten**, AMPAKINE, haben additive bis synergistische Effekte mit Antipsychotika (Hoffman & Donovan, 1995; Johnson et al., 1999). Sie bewirken eine erhöhte Menge und Dauer des glutamatinduzierten AMPAR-gesteuerten Ionenstromes (Arai et al., 1996), eine erhöhte neuronale Aktivität, verbesserte LTP und glutamaterge Antwort (Staubli et al., 1994a, 1994b; Sirvio et al., 1996) im gleichen Verhältnis wie die AMPAR-Kinetik Veränderung (Arai et al., 1996). Entsprechend wird eine Verbesserung der Schizophrenie-Symptome besonders der Negativsymptomatik, sowie kognitiver Defizite der Lern- und Gedächtnisleistung, Aufmerksamkeit und Ablenkbarkeit beobachtet (Staubli et al. 1994a, 1994b; Arai et al., 1996; Ingvar et al., 1997; Goff, 1999; Goff & Coyle, 2001). Auch für allosterische AMPAR-Agonisten wurden Symptomverbesserungen beschrieben (Javitt, 2004; Damgaard et al., 2010; Lopez-Munos & Alamo, 2011). Im Tiermodell konnten über NMDAR-Antagonisten induzierte Gedächtnisdefizite, mit einer vermehrten AMPAR-Stimulierung einhergehend, durch AMPAR-Antagonisten rückgängig gemacht werden (Moghaddam et al., 1997).

Gene des glutamatergen Systems und mit diesem im Zusammenhang stehende bilden gute Kandidaten für Suszeptibilitätsgene der Schizophrenie (Ibrahim et al., 2000; Maki-no et al., 2003; Coyle, 2006; Ghosh et al., 2011).

Es liegen bereits Ergebnisse hinsichtlich der Rolle der AMPAR-Untereinheiten bei der Schizophrenieerkrankung vor (vgl. Tab.5). Ein SNP des GRIA1-Gens, welches für

GLUR1-Untereinheit kodiert, die bevorzugt mit GLUR4 im Heterotetramer angeordnet ist, konnte mehrmals mit Schizophrenie assoziiert werden (Magri et al., 2006; Leon et al., 2011; Kang et al., 2012). Die Genregion um GRIA2, konnte mit psychiatrischen Erkrankungen inklusive Schizophrenie und Negativsymptomen assoziiert werden. Eine Isoform der Untereinheit GLUR2, welche von GRIA2 kodiert wird, hat ähnliche Eigenschaften bezüglich einer Membranassoziation und damit Lokalisation an der Synapse wie GLUR4 (Köhler et al., 1994). Haplotyp-Assoziationen fielen jedoch negativ aus (Magri et al., 2008; Crisafulli et al., 2012). Ein SNP und ein Haplotyp des GRIA3-Gens auf dem X-Chromosom konnte frauenspezifisch stark mit der Schizophrenie assoziiert werden (Magri et al., 2008). Teilweise gelang sie jedoch nicht (Guo et al., 2004; Magri et al., 2008; Crisafulli et al., 2012).

In Studien, die teilweise zwar keine Schizophrenie-Assoziation fanden, konnte der Schweregrad bestimmter Symptome dennoch mit Genvarianten assoziiert werden (Crisafulli et al., 2012; Kang et al., 2012). So konnte ein SNP des GRIA2-Gens mit einer Verbesserung der Symptomschwere (*Positive and Negative Syndrome Scale*, PANSS) assoziiert werden (Crisafulli et al., 2012). Auch gibt es Hinweise auf einen Einfluss der Genvarianten glutamaterger Rezeptoren auf die Wirkung von Antipsychotika (Giegling et al., 2011).

Tabelle 5: Assoziationen der AMPAR-Untereinheiten mit der Schizophrenie im Vergleich

AMPA-Untereinheit		Assoziationsstudien		Sonstige Assoziationen	Expression
		SNP	HAP		
GLUR1	pos	598 KOR, 391 KOR	598 IT	HALL, SCHW, MED, EPI	DLPFC↑↓
	neg	652 DE	391 KOR, 652 DE		
GLUR2	pos				DLPFC↓
	neg				
GLUR3	pos	572 IT(wbl)	572 IT(wbl)	MED, EPI	
	neg				
GLUR4	pos		200 JN		DLPFC↑
	neg	391 KOR, 572 IT, 764 IT, 200 JN	391 KOR, 572 IT	MED	

Andere psychiatrische Erkrankungen, die genetisch mit der Schizophrenie zu überlappen scheinen, zeigten für einzelne Untereinheiten eine Assoziation. Aktuell werden konkrete epigenetische Aspekte mit Expressionsunterschieden in Zusammenhang gebracht und diskutiert (Kordi-Tamandani et al., 2013; Tang et al., 2013).

1.5.4 Die AMPAR-Untereinheit GLUR4 und das Gen GRIA4

Das Gen GRIA4 befindet sich auf Chromosom 11q22 mit dem Genlokus: 105.480.721bp- 105.852.819bp. Es erstreckt sich über 371 kb und besteht aus 16

Exons und 15 Introns. Das Gen kodiert für die aus 882 Aminosäuren bestehende AMPAR-Untereinheit GLUR4 (Genecards, 2013).

Das Vorkommen der Untereinheit GLUR4 variiert hinsichtlich Zellart (neuronal und glial), ZNS-Region und Entwicklungsgrad (Monyer et al., 1991; Condorelli et al., 1993; Grunder et al., 2000; Ravindranathan et al., 2000; Zhu et al., 2000; Ghosh et al., 2001; Vandenberghe et al., 2001; Tsuzuki et al., 2001; Gomes et al., 2007), wobei sie ausschließlich in heteromeren Verbindungen mit GLUR1 vorzukommen scheinen (Ripellino et al., 1998).

Früh in der Entwicklung wurde beispielsweise in hippocampalen Synapsen bei spontaner neuronaler Aktivität die spezifische Lieferung GLUR4-haltiger AMPARs beobachtet (Zhu et al., 2000). Hier kommt ihnen eine besondere Rolle in der Regulation schneller exzitatorischer Transmission zu (Carvalho et al., 1999; Esteban et al., 2003). Anschließend können NMDARs aktiviert werden und im weiteren Verlauf die AMPARs durch GLUR2 beinhalten ausgetauscht werden. So scheinen sie eine entscheidende Rolle in der Entwicklung funktionaler Neuronenschaltkreise zu spielen (Sagata et al., 2010).

Auch in früher, postnataler hippocampaler Astroglia bzw. Oligodendrozyten kommen sie vor (Zhu et al., 2000; Itoh et al., 2002; Seifert et al., 2003; Sagata et al., 2010). Nach Aktivierung metabotroper Glutamatrezeptoren konnte nur für GLUR4 eine gliale transkriptionale Beeinflussung durch selbige verzeichnet werden (Lopez et al., 1998). Hier scheinen sie eine regulatorische Rolle der synaptischen Funktion und langfristige Änderungen des ZNS zu bewirken (Lopez et al., 1998).

Während im Laufe der Entwicklung die GLUR4 Anzahl ähnlich bleibt, verdoppelt sich der Flop-Anteil für GLUR4 und GLUR4c (Mosbacher et al., 1994; Longone et al., 1998). In späteren Entwicklungsstadien scheinen sie dann in Neuronen die seltenste Untereinheit zu bilden (Monyer et al., 1991; Tsuzuki et al., 2001). Sie sind besonders in Regionen schneller Neurotransmission exprimiert (Mosbacher et al., 1994; Carvalho et al., 1999). So wird GLUR4 häufig zusammen mit GLUR2 im Cerebellum oder Thalamus, teilweise sogar exklusiv, exprimiert. Seltener wird GLUR4 im Neocortex reifer Individuen exprimiert (Monyer et al., 1991; Sagata et al., 2010).

Aber auch bei adulten Individuen scheinen sie bei kognitiven Prozessen wie Lernen und Gedächtnisformation eine Rolle zu spielen (Mokin et al., 2007; Zushida et al., 2007; Keifer et al., 2008). Bestätigend wurde ein hippocampaler Anstieg des GLUR4-Anteils bei sinkendem GLUR3-Anteil im Zusammenhang mit Gedächtnistraining bzw. Lernen beschrieben und konnte mit Latenz und Geschwindigkeit korreliert werden (Falsati et al., 2012). Auch gibt es Hinweise dafür, dass GLUR4 essentiell für höhere kognitive Funktionen, wie das räumliche Arbeitsgedächtnis und die Fähigkeit unwichtige Informationen auszufiltern sei (Sagata et al., 2010). Im Zusammenhang mit Konditi-

onieren wurde der Einbau von GLUR4/GLUR1-haltigen AMPARs, besonders GLUR4-Flop, beschrieben (Zheng et al., 2012).

Weiterhin werden sie selektiv in Sinneszellen wie in auditorischen Zellen des Cochleannukleus zur Geräuschlokalisierung (Raman et al., 1994, Rubio & Wenthold, 1997) oder der Retina beschrieben (Qin & Pourcho, 1999; Carvalho et al., 2002). Auch in spinalen Motoneuronen wird bevorzugt GLUR4 exprimiert (Smith et al., 1991; Tomiyama et al., 1996).

Besondere Eigenschaften im Detail

GLUR4 zeichnet sich durch besondere Eigenschaften der **Leitfähigkeit** aus. Zum einen gilt sie mit GLUR2 zusammen als schnell aktivierbare AMPAR-Untereinheit (Li et al., 2005). Mit einer Desensibilisierung im Submillisekundenbereich stellt sie gleichzeitig die am schnellsten desensibilisierende AMPAR-Untereinheit dar (Silver et al., 1992; Carvalho et al., 1999; Li et al., 2005). Eine entscheidende Rolle der Regulation der synaptischen Plastizität über schnelle präzise exzitatorische Transmission scheint plausibel (Carvalho et al., 1999; Esteban et al., 2003).

Die Desensibilisierung ist bei GLUR4 durch Editing und Alternatives Spleißen modulierbar. Editing findet an der GLUR4-prä-mRNA im 13. Exon durch die *Adenosine deaminase acting on RNA* (ADAR) statt. Eine schnellere Erholung von der Desensibilisierung wird erreicht und das Spleißen wird beeinflusst. Selbiges determiniert im Folgenden wiederum die Geschwindigkeit der Desensibilisierung. Eine dauerhafte Antwort auf schnelle Stimulation wird ermöglicht (Lomeli et al., 1994). Liegt sie bei homomeren GLUR4-Flop konstant bei ungefähr einer Millisekunde, dauert sie bei GLUR4-Flip hingegen viermal länger (Mosbacher et al., 1994).

Wie alle Untereinheiten außer GLUR2 ermöglichen sie nach Ligandenbindung neben Na^{2+} -Strömen auch Ca^{2+} -Ströme (Fletcher et al., 1995). Die meisten GLUR kommen jedoch in heteromeren Verbindungen mit GLUR2 vor und sind somit Ca^{2+} -impermeabel. Nicht so GLUR4, welches ausschließlich im Zusammenhang mit GLUR1 vorzukommen scheint.

Die **Membranassoziation** GLUR4-haltiger AMPARs (vgl. Abb.5) ist an Phosphorylierung der PDZ Serin842 hauptsächlich durch PKA (Carvalho et al., 1999; Esteban et al., 2003; Luchkina et al., 2016) oder der PDZ Threonin830 hauptsächlich durch PKC gebunden (Carvalho et al., 1999). Damit entsprechen die Phosphorylierungsorte denen von der GLUR2 Isoform GLUR2c (Köhler et al., 1994).

Einen besonderen Interaktionspartner bildet beispielsweise die PKC γ . Selbige tritt direkt und ohne Adaptorprotein mit Ser842 in Kontakt (Carvalho et al., 2002; Correia et al., 2003) und scheint sogar für den Oberflächentransport von GLUR4-haltigen AMPARs nötig zu sein (Gomes et al., 2007). Zum anderen konnten spezifische Interaktio-

nen zu den beiden Proteinen α -Actinin-1 und Ras GTPase aktivierend ähnliches Protein (IQGAP1) gezeigt werden (Nuriya et al., 2005).

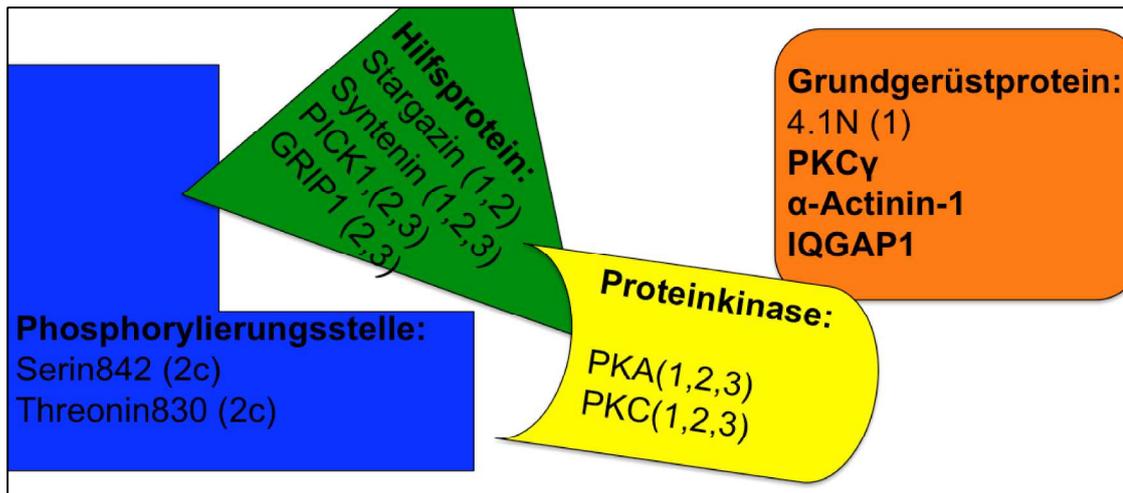


Abbildung 5: Übersicht direkter Interaktionspartner von GLUR4 GRIP1=*Glutamate receptor-interacting protein 1*; IQGAP1=*Ras GTPase-activating-like protein*; PICK1=*PKC α -bindendes Protein*; PKA/PKC/PKC γ =*Proteinkinase A/C/C γ* ; Zahlen in Klammern=andere mit diesen interagierende GLUR, die mit selbigen interagieren; Schrift: dick=exklusiv für GLUR4 beschriebene Interaktionspartner.

Des Weiteren tritt es mit Grundgerüstproteinen teilweise über TARPS, wie beispielsweise die Untereinheit 2 eines spannungsabhängigen Calciumkanals (CACNG2, *Calcium channel, voltage-dependent, gamma subunit 2*; Chen et al., 2000), Syntenin (Hirbec et al., 2002), Glutamatrezeptor interagierendes Protein 1 (GRIP1; Hirbec et al., 2002), Proteinkinase-C-alpha bindendes Protein 1 (PICK1; Hirbec et al., 2002) und 4.1N-Protein (Coleman et al., 2003), in Verbindung. Eine Rolle bei spezifischer Synapsenlieferung ist jedoch unwahrscheinlich (O'Brien et al., 1999).

Die Länge der CTD, welche die Art des Synapsenverkehrs beeinflusst, ist bei GLUR4 interessanterweise modifizierbar. Haben sie normalerweise, wie GLUR1 eine lange CTD (Coleman et al., 2003) und somit einen Einfluss auf die Stabilität der Synapse gibt es aber auch eine Spleißvariante, GLUR4c, mit kurzer CTD, welche 30% der gesamten GLUR4-Untereinheiten im Erwachsenenalter ausmachen. Sie könnte daher eine wichtige Rolle in der Regulierung der Kanaleigenschaft sowie dem Verkehr von AMPAR in erwachsenen Gehirnen spielen (Kawahara et al., 2004).

Die NTD von GLUR4 scheint nur eine subtile Rolle zu haben, wie etwa die Zusammenstellung heteromerer Rezeptoren und synaptische Proteininteraktionen (Pasternack et al., 2002). Zusätzliche NTD-Eigenschaften wurden bei GLUR4 nicht gefunden. Zelloberflächentransport, Agonist getriggerte Kanalaktivierung und -stabilisation oder Kanaleigenschaft oder Modifizierung schneller Desensitivierung und allosterische Potenzierung scheinen auch ohne selbige Domäne möglich (Pasternack et al., 2002, 2003).

Assoziationen

Das Gen GRIA4 wurde bereits hinsichtlich vieler Erkrankungen und Einflüsse untersucht und mit ihnen in Verbindung gebracht. Für die vorliegende Arbeit interessante Zusammenhänge, das ZNS, psychiatrische Erkrankungen und Umwelteinflüsse betreffend, seien hier erwähnt.

Bei der Epilepsie, einer **ZNS-Erkrankung** abnormer neuronaler Aktivität, wurden Zusammenhänge zwischen Autoantikörpern gegen die NTD (Dambinova et al., 1997) und damit einhergehenden verminderten Vorkommen in Hippocampus und Cortex (Grigorenko et al., 1997), sowie schwächeren Synapsen aufgrund eines GLUR4-Defizites hergestellt (Paz et al., 2011).

Für Neurodegenerative Erkrankungen wie beispielsweise Alzheimer konnten abnorme GLUR4-Level in exzitatorischen Synapsen gefunden werden (Jacob et al., 2007). Auch mentale Retardierung wurde mit abnormalen GLUR4 in Zusammenhang gebracht (Poot et al., 2010).

Vermehrte Expression nach neuronalem Schaden könnte eventuell Reparaturmechanismen widerspiegeln. So wird GLUR4 nach Ischämie von reaktiver Mikroglia exprimiert (Gottlieb & Matute, 1997). Außerdem ist eine allgemeine Hochregulation als Antwort auf Hypoxie beobachtet worden (Sivakumar et al., 2010), sowie Hinweise auf vermehrte Expression bei Bewegungstherapie nach ischämischem Schlaganfall (Tang et al., 2007).

Auch eine protektive Rolle GLUR4-positiver Mikroglia bei Multipler Sklerose, einer chronisch entzündlichen Entmarkungserkrankung des ZNS (Newcombe et al., 2008), sowie Vorkommen in ZNS-Tumoren und Einfluss auf invasives Wachstum in neoplastischer Glia (Ishiuchi, 2009; Brocke et al., 2010) passen dazu.

Assoziationsstudien mehrerer SNPs des GRIA4-Gens hinsichtlich **psychiatrischer Erkrankungen** wie Bipolarität und Depression waren nicht signifikant (Chiesa et al., 2012a, b).

Es gibt Hinweise dafür, dass **Umweltreize** signifikant höhere GLUR4-Level im Hippocampus bedingen (Naka et al., 2005) und beispielsweise auch Stress deren Expression verändert (Yue et al., 2007).

Es wurde beobachtet, dass Virus-Infektionen zu Autoantikörpern gegen GLUR4 führen (Koustova et al., 2001). Außerdem scheint eine HPV-bedingte Promotor-Hypermethylierung negativ mit der Expression des GRIA4-Gens zu korrelieren (Kostareli et al., 2013).

Chronischer Alkoholkonsum korreliert mit erhöhter GRIA4-Gen-Flop-Variante bei verminderter AMPAR-Anzahl insgesamt. Eine Transkriptionsregulation durch Alkohol wäre also denkbar (Acosta et al., 2011).

Auch Drogen beeinflussen das Vorkommen. So wurde im PFC beispielsweise teilweise Kokain- und Amphetaminkonsum mit der Runterregulierung von GLUR4 und teilweise entsprechender Hochregulation anderer Untereinheiten assoziiert (Lu et al., 1997; Ghasemzadeh et al., 1999; Hemby et al., 2005a, b; Zavala et al., 2007).

Es gibt Hinweise auf Zusammenhänge zwischen der **Stoffwechselerkrankung** Diabetes und der GRIA4-Gen-Expression der Retina (Lau et al., 2013).

Somit scheinen viele in der Ätiopathogenese der Schizophrenie eine Rolle spielende Einflüsse sich auch auf die Expression und Funktion der vom GRIA4-Gen kodierten Untereinheit GLUR4 auszuwirken.

Exotoxizität, die auch eventuell in Schizophrenie-Ätiologie eine Rolle spielen könnte, wurde mit GLUR4, Ca²⁺-Permeabilität ermöglichend, in Verbindung gebracht (Carriedo et al., 1996). Regionen schneller Neurotransmission und gleichzeitig vermehrten GLUR4-Vorkommens wurden für besonders Exzitotoxizitätsanfällig befunden (Page & Everitt, 1995; Carriedo et al., 1996; Carvalho et al., 1999; King et al., 2006; Santos et al., 2006). Da GLUR4-Flip-Formen besonders betroffen zu sein scheinen und niedriger GLUR4-Anteil mit relativer Exotoxizitätsresistenz assoziiert wurde (Yamaya et al., 2002) lässt dies wiederum einen Schutz durch schnelle Desensitivierung annehmen (Yoshioka et al., 1996).

Genregion und Schizophrenie

Tabelle 6: Genetische Schizophrenie-Studien der chromosomalen Region des GRIA4-Gens (11q14-11q25)

Chr	11q14	11q21-22	11q22-23	11q23-24	11q25
	GRM5, Tyrosinase, NAALADaseII		DRD2, GRIA4	NRGN, FXYD6	B3GAT
	BAC(GB)	GWK(GB)	FRAG(TR)	ASS(HAN-CN, GB)	CAB (GB)
	CAB(GB)	KOP(CA,JP)	KOP(RU, GB)	GWA(EUR)	
	GWA (NZ)	KOP(AU)	KOP(GB)	GWK	
			KOP(US)	ASS(JP)	
11q	MIC(IL)				
	KOP(GB, FI,US)				
11	KOP(IE)				

grün=Assoziation, rot=keine Assoziation.

Hinsichtlich der chromosomalen Region des GRIA4-Gens (vgl. Tab.6) konnten in GWK- bzw. GWA-Metaanalysen mehrere mögliche Schizophrenie-Suszeptibilitätsloki auf **Chromosom 11** (Gurling et al., 2001; Badner & Gershon, 2002; Lewis et al., 2003; Stefansson et al., 2009; Ohi et al., 2012) u.a. in asiatischen (Hong et al., 2001; Nanko et al., 2003; Yamada et al., 2004; Yue et al., 2011) und europäischen Populationen (Thome et al., 1996; Craddock & Lendon, 1999; Jeffries et al., 2003; Jacewicz et al., 2006; Rietschel et al., 2012; Szatkiewicz et al., 2013) nachgewiesen werden. Eine Me-

taanalyse zeigte sie jedoch lediglich für Asiaten, nicht für Europäer (Watanabe et al., 2007). Eine andere zeigte stärkere Zusammenhänge für Europäer als für Afroamerikaner (Suarez et al., 2006).

Zu den am stärksten mit Schizophrenie in Verbindung gebrachten Chromosomenaberrationen gehört eine Translokation $t(1;11)(q42;q14)$ (St Clair et al., 1990; Blackwood et al., 2001). In der Nähe des Bruchpunktes liegende Gene könnten Suszeptibilitätsgene darstellen. Als vielversprechende Kandidatengene in unmittelbarer Nähe boten sich mehrere des Glutamatttransmittersystems an (Semple et al., 2001). Eine aktuelle GWA-Metaanalyse dieser Region war jedoch negativ (Debono et al., 2012). Vielmehr bestätigte sich die von St Clair et al. (1990) benannte Region 11q21-23 in der Umgebung des GRIA4-Gens. In einer Metaanalyse wurde ein starker Hinweis auf Kopplung für die Region **11q22-q24** mit Schizophrenie gefunden und im Rahmen von GWA-Metaanalysen wurde 11q24 für vielversprechend befunden (Stefansson et al., 2009). Insgesamt waren viele Kopplungsstudien dieses Bereiches negativ aber neuere sensitivere Assoziationsstudien, GWAs etc., teilweise positiv. Als andere Suszeptibilitätsgene sind DRD2 auf 11q23 (Kukreti et al., 2006) und NRG1 auf 11q24 (Williams et al., 2011a, b) zu nennen.

1.5.5 Zusammenhänge der GLUR4-Untereinheit/ des GRIA4-Gens mit der Schizophrenie bzw. Exekutivfunktionen

Die zusammenfassende Darstellung bisheriger Assoziationen mit Schizophrenie oder Exekutivfunktionen in Bezug auf die Nähe zu GLUR4 lässt die vorliegende Arbeit besonders interessant erscheinen (vgl. Abb.6).

Erwähnenswert bezüglich der **Schnittstellen** zwischen Schizophrenie und Exekutivfunktionen sind Studien neuronaler Bildgebung, post-mortem Analysen und genetische Assoziationsstudien. Für das Suszeptibilitätsgen der Schizophrenie DISC-1 konnte beispielsweise ein Einfluss auf die PFC-Funktion (Prata et al., 2008), für das RGS4-Gen eine Unterexpression im DLPFC Schizophrener und Korrelationen genetischer Risikovarianten mit funktionaler Aktivierung, Konnektivität und Gehirnvolumen in Gesunden bzw. an Schizophrenie erkrankten (Prasad et al., 2005; Buckholtz et al., 2007) gezeigt werden.

Eine Schizophrenie-Risiko bergende SNP-Variante des AKT1-Gens wurde ein Einfluss auf die PFC-Physiologie während Exekutivfunktionstest und die genetische Interaktion mit COMT beschrieben (Tan et al., 2007, 2008). Ein COMT-SNP konnte nur innerhalb Gesunder mit WCST-WDH-F und zwar stärker in Nicht-Kaukasiern assoziiert werden (Barnett et al., 2007).

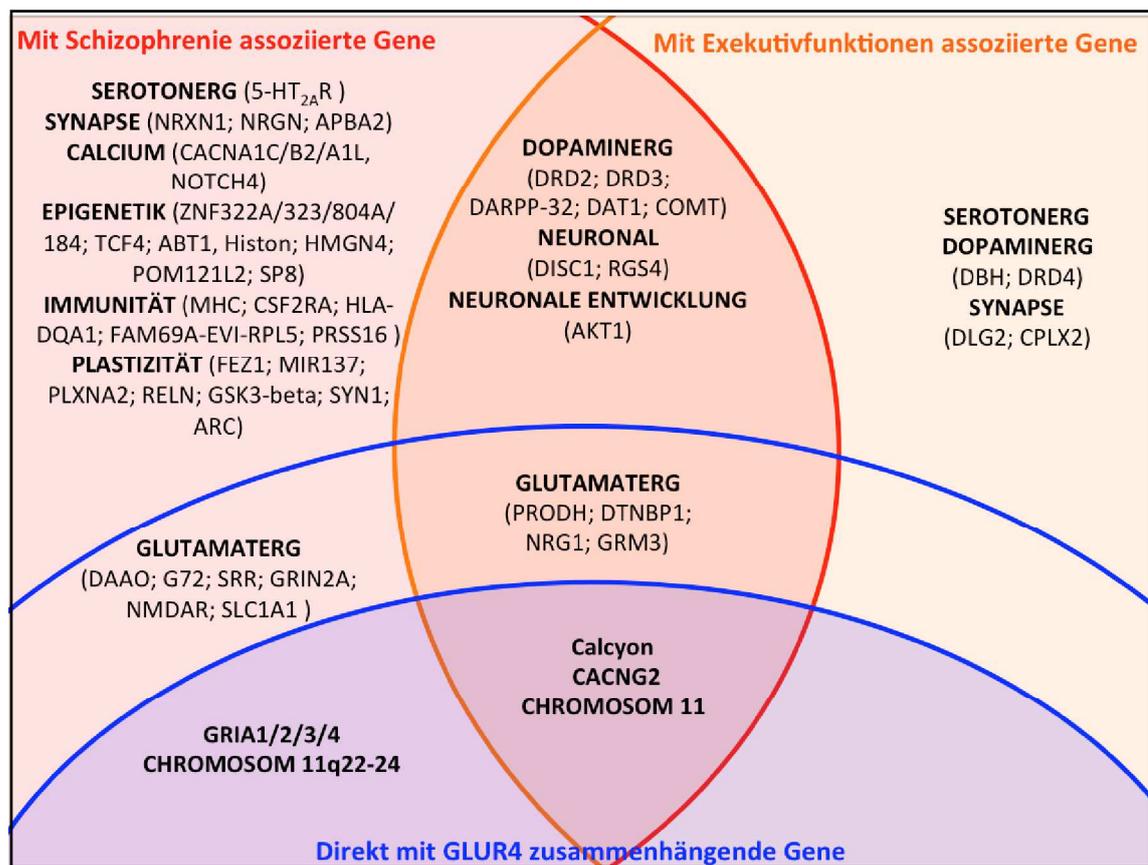


Abbildung 6: Genetische Einordnung des GRIA4-Gens bezüglich anderer pathophysiologisch mit GRIA4 zusammenhängender Gene der Schizophrenie und Exekutivfunktionen (In Anlehnung an den Text)

Ein Haplotyp des G72-Gens geht mit psychotischen Symptomen und vermindertem PFC-Volumen in Schizophrenen einher (Hartz et al., 2007). Entsprechend der Risikoallele für veränderte Gehirnaktivität und beeinträchtigte Funktionen des PFC korrelierten SNPs im NRG1-Gen (Kircher et al., 2009) und GRM3. Für GRM3 konnte zusätzlich konkret eine verminderte synaptische Glutamat-Neurotransmission und Vorkommen eines glialen Glutamattransporters im DLPFC beschrieben werden (Egan et al., 2004; Marenco et al., 2006). Auch der DAT-VNTR-Genotyp ist mit der Schizophrenie und schlechten Exekutivfunktionen assoziiert. Nur bei schizophrenen Patienten ist dabei eine größere DLPFC-Aktivierung zu erkennen (Prata et al., 2009). Ein SNP im PRODH-Gen SNP in Familien mit an Schizophrenie erkrankten konnte signifikant mit WCST-KK assoziiert werden (Li et al., 2008). Hohe Calcyonlevel, wiederum direkt **mit GLUR4 interagierend**, sind in Schizophrenie-Patienten beschrieben. Gleichzeitig beeinträchtigen sie die Exekutivfunktionen in der Adoleszenz irreversibel und verändern die Expression der AMPAR-Untereinheiten GLUR1, GLUR2 und GLUR3 dauerhaft (Vazdarjanova et al., 2011). CACNG2, GLUR4 Grundgerüst-Interaktion vermittelnd, konnte mit der Schizophrenie assoziiert werden. Die Assoziation war signifikant, wenn kein WCST-KK-Defizit bestand. Das Risikoallele geht außerdem mit einer erhöhten hippocampalen und präfrontalen Aktivität während Exekutivfunktionen messender Tests

einher (Liu et al., 2008). Das CACNG2-Gen konnte auch bei gemeinsamer Betrachtung mit bipolar Erkrankten (Wilson et al., 2006) oder dCNVs (Sutrala et al., 2007) assoziiert werden. Über DAAO -CACNG2 welches mit GLUR4, NRG1 welches mit NMDAR, und RASD2 welches mit Dopamin zu interagieren scheint, wird die Netzwerkhypothese und pathophysiologische Verknüpfung unterstrichen (Yang et al., 2013).

GLUR4-Schizophrenie-Assoziation

Das GRIA4-Gen ist in Gehirnen schizophrener Patienten im Vergleich mit Gesunden abnorm exprimiert (Meador-Woodruff & Healy, 2000). So scheint beispielsweise speziell im DLPFC schizophrener Patienten lediglich die Untereinheit GLUR4 und dessen Bindeproteine signifikant erhöht zu sein (Dracheva et al., 2005; Tucholski et al., 2013). Für den gesamten PFC schizophrener Patienten wurde jedoch auch schon vermindertes GLUR4-Vorkommen beschrieben (Beneyto & Meador-Woodruff, 2006).

Für Antipsychotika wurden Auswirkungen auf die Expression von GLUR4 beschrieben. Diese waren für Typika und Atypika verschieden. So wurde für Typika ein Abfall in Cortex und Striatum beschrieben, für Atypika hingegen nicht (Healy & Meador-Woodruff, 1997). Es wurden bereits Einflüsse von Varianten des GRIA4-Gens auf Effektivität und Nebenwirkungen von Antipsychotika beschrieben. Wobei sich zusätzlich die Ethnizität auswirkte. Beispielsweise ging eine mit schlechtem Ansprechen assoziierte Genvariante in Afroamerikanern mit einem besonders schlechten Ansprechen einher (Lavedan et al., 2009; Fijal et al., 2012).

Zusammen mit generellen Hinweisen auf ein abnormes glutamaterges System, und speziell AMPAR, scheint das GRIA4-Gen ein gutes Suszeptibilitätsgen für Schizophrenie (Makino et al., 2003).

GRIA4-Gen-Schizophrenie-Assoziation

Bisher konnten in einer japanischen Assoziationsstudie zwei Haplotypen des GRIA4-Gens mit der Schizophrenie assoziiert werden (Makino et al., 2003). Replikationsversuche, sowie die Betrachtung anderer SNPs in anderen Populationen scheiterten bisher (Guo et al., 2004; Magri et al., 2008; Crisafulli et al., 2012; Überblick und weitere Details vgl. Tab.7).

1. Assoziationsstudie von Makino et al. (2003)

Makino et al. untersuchten 2003 als erste Arbeitsgruppe GRIA4-Polymorphismen hinsichtlich einer Assoziation mit der Schizophrenie. Zwei Haplotypen konnten in der **japanischen** Stichprobe mit der Schizophrenie assoziiert werden (Makino et al., 2003).

Die Stichprobe nicht verwandter Japaner setzte sich aus 100 Schizophrenie-Patienten und 100 Kontrollprobanden zusammen. Sie waren durchschnittlich 50 bzw. 51 Jahre alt bei einem leichten Schwerpunkt der Patienten auf dem weiblichen bzw. der Gesunden auf dem männlichen Geschlecht. Die Patienten wurden aus Krankenhäusern der

Fukuoka und Oita Region rekrutiert und erfüllten die DSM-IV Kriterien. Die Kontrollgruppe stammte aus der Fukuoka Region und war psychiatrisch unauffällig.

Es wurden sechs SNPs, in ca 50 kb großen Intervallen auf das Gen GRIA4 verteilt, untersucht (rs1938960-Intron2, rs630567-Intron3, rs682708-Intron3, rs609239-Intron5, rs641574-Intron14, rs659840-Intron15). Für einen SNP (rs1938960) gab es eine Deviation vom Hardy-Weinberg-Equilibrium (HWE) bei den Kontrollen, sodass er aus der weiteren Analyse rausgenommen wurde. Für keinen SNP konnte ein signifikanter Unterschied in Genotyp oder Allelfrequenz gefunden werden. Für vier SNP-Paare wurde ein signifikantes LD gefunden. Zum einen für die beiden aus Intron3 (rs630567-rs682708) und zum anderen für Kombinationen der SNPs zwischen Intron 5 und 15 (rs609239-rs641574, rs609239-rs659840, rs641574-rs659840).

Für zwei Haplotypen wurden signifikante Assoziationen mit der Schizophrenie beschrieben. Sowohl für die Kombination der drei SNPs aus Intron 5, 14 und 15 (rs609239-Intron5, rs641574-Intron14, rs659840-Intron15) mit $p=0,009$ als auch für die beiden SNPs in Intron 14 und 15 alleine (rs641574-Intron14, rs659840-Intron15) mit $p=0,006$. Entsprechend könnte G-G-A bzw. G-A mit einer Odds Ratio (OR) von 3,11 Risikohaplotypen bilden. Es ist anzunehmen, dass wenigstens ein Suszeptibilitätsloкус in oder in unmittelbarer Nähe der GRIA4-Genregion der drei assoziierten SNPs in Intron 5-15 bei Japanern existiert (Makino et al., 2003).

Ein LD-Ausmaß von 66,9 kb in der GRIA4-Genregion und das nicht vorhandene LD zwischen einem SNP des Intron 3 und Intron 5 lässt annehmen, dass ein putativer rekombinanter Hotspot zwischen diesen liegt (Jeffreys et al., 2001).

2. Assoziationsstudie von Guo et al. (2004)

Der Versuch die drei positiven SNPs aus der Makino-Studie in der chinesischen Population zu replizieren scheiterte.

372 nicht verwandte an Schizophrenie erkrankte **Chinesen** und 392 Kontrollen, jeweils etwa zur Hälfte aus Shanghai und Jilin rekrutiert, wurden untersucht. Die durchschnittlich 42 jährigen Patienten ausgeglichener Geschlechterverteilung erfüllten die DSM-III-R Kriterien der Schizophrenie.

Obwohl die drei untersuchten SNPs (rs609239-Intron5, rs641574-Intron14, rs659840-Intron15) ebenfalls hohe LDs aufwiesen und ähnliche Allel- und Genotypenfrequenzen wie bei Japanern gefunden wurden, konnte weder ein SNP mit der Krankheit assoziiert werden, noch ein relatives Risiko für einen Haplotypen gefunden werden.

Somit scheinen die drei SNPs in der chinesischen Population keine große Suszeptibilitätsrolle zu spielen (Guo et al., 2004).

Tabelle 7: Gegenüberstellung der vorliegenden Studie mit den Referenz-Assoziationsstudien des GRIA4-Gens mit der Schizophrenie

a) Darstellung der Stichprobeneigenschaften und Ergebnisse der Studien.

Studie	ET/NA	Gruppe	Stichp. n	EM-Alter	Alter	Geschl. m/w;%	Weitere Angaben	Analyse	rs-Nummern	Genotyp - frequenz	Allell frequenz	Ergebnisse
Vorliegende Arbeit	KAU	SZ DSM-IV	126		39+/-11	64/36	Schulbildung Subtypen APE-Ausschluß	2 SNPs	rs1445604(i2)	1,26/0,53	0,93/0,34	keine SNP-Assoziation
		KON	298		48+/-15	49/51			rs10895853(i2)	1,21/0,55	1,23/0,27	
Crisafulli et al., 2012	KOR	SZ DSM-IV	221	28+/-11	38+/-13	57/43	PANSS APE Suizidalität Dauer Medikation	9 SNPs HAP	rs11226805	1,86/0,39	1,02/0,31	keine SNP-Assoziation; Starke LD in dreier Blöcken; keine HAP-Assoziation; keine PANSS-Assoziation
		KON	170		39+/-13	62/38			rs2166318	0,51/0,77	0,52/0,47	
Magri et al., 2008	IT	SZ DSM-IV-TR	330	24+/-7	41+/-12		APE-Ausschluß paranoid vs. nicht paranoid	3 SNPs HAP	rs11822168	0,53/0,76	0,31/0,71	Frequenzen ähneln CN + JP; keine SNP-Assoziation; 3HAP(>96% der Variabilität in IT); keine HAP-Assoziation; keine paranoid vs. nicht
		KON	252		43+/-16				rs1938956	0,93/0,62	0,47/0,49	
Guo et al., 2004	Han-CN	SZ DSM-III-R	372		42+/-14	48/52		3 SNPs HAP	rs10736648	1,39/0,49	0,81/0,36	keine SNP-Assoziation; keine HAP-Assoziation
		KON	392						rs528205	0,61/0,73	0,11/0,72	
Makino et al., 2003	JP	SZ DSM-IV	100		50	44/56		6 SNPs HAP	rs11226867	2,32/0,31	0,002/0,96	keine SNP-Assoziation; 4 LD-Paare; 2HAP-Assoziation; mind. 1 Suszeptibilitätslokus in oder unmittelbarer Nähe dieser 3 SNPs bei JP
		KON	100		51	56/44			rs667174	0,24/0,88	0,15/0,69	
									rs641574(i14)	0,39/0,82	0,12/0,72	
									rs609239(i5)	/0,461		
									rs641574(i14)	/0,194		
									rs659840(i15)	/0,349		
									rs609239(i5)	/0,98	/0,82	
									rs641574(i14)	/0,365	/0,30	
									rs659840(i15)	/0,563	/0,66	
									rs1938960(i2)	/0,00		
									rs630567(i3)	/0,65		
									rs682708(i3)	/0,65		
									rs609239(i5)	/0,35		
									rs641574(i14)	/0,53		
									rs659840(i15)	/1,00		

APE=andere psychiatrische Erkrankung; KON=Kontrollproband; SZ=Schizophrenie-Patient

b) Darstellung der Studienergebnisse entsprechend der jeweiligen SNP-Lokalisation im Gen.

Genbereich		Gen-Start/ 5'-Ende	Intron	Intron	Intron2		Intron	Intron	Intron	Intron3		Intron	Intron	Intron	Intron5	Intron14	Intron15	Gen-Ende/ 3'- Ende
Gen-Position		105480721	105482024	105483661	105498095	105529015	105630803	105640104	105642936	105666122	105708203	105719522	105734327	105753035	105768983	105812839	105848914	105852819
rs-Nummern			rs11226805	rs2166318	rs1445604	rs10895853	rs11822168	rs1938956	rs10736648	rs630567	rs682708	rs528205	rs11226867	rs667174	rs609239	rs641574	rs659840	
Vorliegende Studie	D-KAU	SNP			*	*												
		SNP	*	*			*	*	*			*	*	*		*		
Crisafulli et al., 2012	KOR		0,79				0,86				0,92							
		LD					0,21-0,64					0,06-0,41						
			0,07															
			0,12															
Magri et al., 2008	ITL	SNP													*	*	*	
Guo et al., 2004	HAN-CHN	SNP													*p>0,8	*p>0,3	*p>0,6	p>0,3
		LD	0,797															
		HAP	p>0,088															
Makino et al., 2003	JPN	SNP								*ns	*ns				*ns	*ns	*ns	
		LD					0,885				0,913							
			kein Linkage															
		HAP	+															

Farbe:rot=keine Assoziation; grün=Assoziation; *=untersuchter SNP; i=Intron; Farbliche Markierung identischer SNPs. (vgl. Kap.1.5; Kap.4.2.1; Abb.11)

3. Assoziationsstudie von Magri et al. (2008)

2008 wurde von der Arbeitsgruppe Magri et al. erstmals eine europäische Stichprobe hinsichtlich mit der Schizophrenie assoziierter GRIA4-Polymorphismen untersucht. Auch hier scheiterte der Versuch die drei von Makino in der japanischen Stichprobe für vielversprechend gehaltenen SNPs zu replizieren.

330 schizophrene Patienten und 252 Kontrollen über mindestens zwei Generationen nicht miteinander verwandter Italiener wurden betrachtet. Altersmäßig war die Stichprobe mit 41 vs. 43 Jahren ausgeglichen. Dass die Patienten überwiegend männlichen Geschlechts waren, wurde bei der statistischen Auswertung korrigiert. Die Patienten, wurden aus der *Brescia University & Spedali Civili* psychiatrischen Abteilung oder dem Psychiatrischen Rehasentrum IRCCS aus Brescia rekrutiert und erfüllten die DSM-IV-TR Kriterien für Schizophrenie. Andere Achse 1 Erkrankungen sowie Nikotin- und Kaffeeabusus führten zum Ausschluss. Subtypen und Erstmanifestationsalter (24 Jahre) wurden erfasst. Die Kontrollen waren lebenslang ohne DSM-IV-TR Achse 1 Diagnose bzw. Kaffee- oder Nikotinabusus. Auch war eine leere Familienanamnese für Psychosen oder Stimmungserkrankungen gefordert.

Es lagen keine Abweichungen vom HWE vor. Die Genotyp- und Allelfrequenzen der drei untersuchten SNPs (rs609239-Intron5, rs641574-Intron14, rs659840-Intron15) ähnelten denen der Japaner und Chinesen. Wie auch dort wurde für keinen SNP eine signifikante Assoziation gefunden. Auch eine Unterteilung hinsichtlich paranoid vs. nicht-paranoider Phänotypen brachte keine Assoziation.

Drei Drei-Marker Haplotypen konnten ausgemacht werden, die für mehr als 96% der Variabilität in der italienischen Population verantwortlich gemacht werden können. Eine erwartete Haplotyp-Assoziation mit der Schizophrenie blieb jedoch aus. Daher scheint keine Prädisposition für die Schizophrenie in der italienischen Stichprobe gegeben zu sein (Magri et al., 2008).

4. Assoziationsstudie von Crisafulli et al. (2012)

Auch in der 2012 veröffentlichten Assoziationsstudie, neun Polymorphismen des Gens hinsichtlich einer Assoziation mit der Schizophrenie untersuchend, war erfolglos.

Die rein koreanische Stichprobe bestand aus 221 Schizophrenie-Patienten und 170 gesunden Kontrollprobanden mit einem Durchschnittsalter von 38 Jahren schwerpunktmäßig männlichen Geschlechts. Die Patienten waren stationär in der Psychiatrie der Katholischen Universität Korea und erfüllten die DSM-IV-Kriterien. Zum Ausschluss führte eine aktuell schwere oder instabile medizinische oder neurologische Kondition, die Behandlung mit einem lang wirksamen Antipsychotikum sowie Alkohol oder Substanzabusus. Weiterhin wurden ausführliche Angaben über die Eigenschaften der schizophrenen Patienten erfasst. Der Schweregrad, mit PANSS angegeben, war zu

Beginn 94 und 77 bei Entlassung, das Erstmanifestationsalter lag bei 28. Weiterhin war die Familienanamnese hinsichtlich psychiatrischer Erkrankungen bei 17% positiv, bei 19% lag ein Suizidversuch vor und die Patienten waren durchschnittlich 38 Tage hospitalisiert. Medikamentös eingestellt waren sie zu 34% mit Risperidon, 24% mit Olanzapin, 15% mit Amisulprid, 6% mit Quetiapin und bei 17% fehlte diese Angabe. Zusätzlich wurden von 90% Lorazepam und 10% Alprazolam als anxiolytische Begleitmedikation eingenommen.

Neun über das Gen verteilte intronische SNPs wurden untersucht. Acht SNPs erstmalig (rs11226805, rs2166318, rs11822168, rs1938956, rs10736648, rs528205, rs11226867, rs667174). Lediglich der SNP in Intron 14 entspricht dem der Vorstudien (rs641574-Intron14). Alle SNPs waren im HWE. Die Genotyp- und Allelfrequenzen unterschieden sich nicht zwischen Patienten und Kontrollen. Auch wirkte sich keine Genvariante auf eine Verbesserung der PANSS unter Therapie oder eine andere betrachtete klinische oder soziodemografische Variable aus.

Es konnten drei Dreierblöcke starker LD ausgemacht werden (rs11226805-rs2166318-rs11822168, rs1938956-rs10736648-rs528205, rs528205-rs11226867-rs667174). Kein Haplotyp konnte jedoch mit Schizophrenie oder den anderen Parametern assoziiert werden (Crisafulli et al., 2012).

1.6 Fragestellung

Das GRIA4-Gen wurde bereits in einer Population positiv mit der Schizophrenie assoziiert. Eine andere europäische Studie (Magri et al., 2008) untersuchte SNPs Richtung 3'-Ende eines rekombinanten Hotspots ohne Erfolg. Der Gegenteil Richtung 5'-Ende in Kaukasier ist daher betrachtungswürdig.

Es liegen noch keine Studien vor, die eine Assoziation des GLUR4/GRIA4-Gens mit Exekutivfunktionen oder anderen Endophänotypen untersucht hätten. Allerdings lassen Zusammenhänge, SNP-, Haplotypen- und VNTR-Assoziationen, zwischen Exekutivfunktionen, Schizophrenie und dem Gen GRIA4 diese Untersuchung und Endophänotypenkonzept-Gedanken plausibel erscheinen. Auch konnten bereits mehrere Gene aus dem „GLUR4-Netzwerk“ mit Exekutivfunktionen assoziiert werden (vgl. Abb.6).

Die vorliegende Arbeit untersucht das Gen GRIA4 in einer kaukasischen Stichprobe, bestehend aus 126 Patienten mit einer Schizophrenie und 298 gesunden Kontrollen hinsichtlich Assoziationen mit der Diagnose Schizophrenie (nach DSM IV) und dem Endophänotyp Exekutivfunktionen, gemessen mit dem WCST. Für beide wird eine Assoziation erwartet. Die Assoziation wird entsprechend des Endophänotypenkonzeptes stärker für die Exekutivfunktionen als für die Schizophrenie vermutet (vgl. Abb.7).

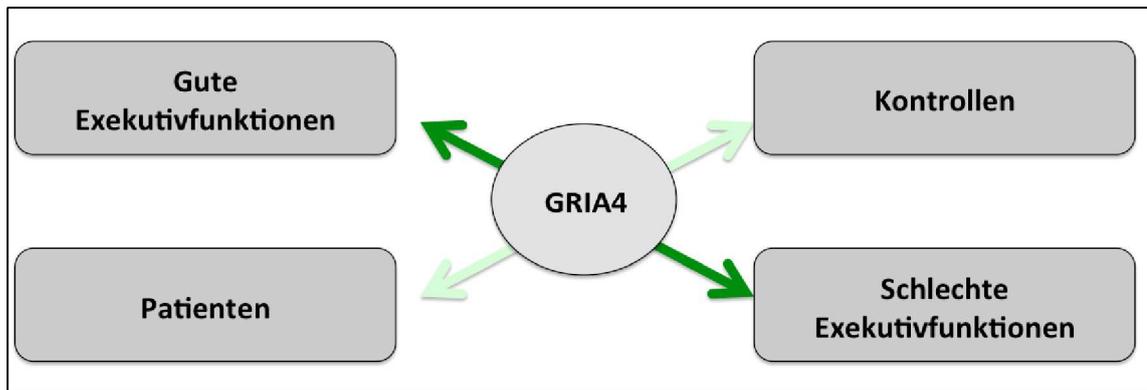


Abbildung 7: In der vorliegenden Arbeit untersuchte Assoziationen und entsprechend des Endophänotypenkonzeptes erwartete Ausprägungen. Farben: Hellgrün=schwache Assoziation; dunkelgrün=starke Assoziation.

2 Material und Methoden

Die Studie wurde mit Zustimmung der lokalen Ethikkommission durchgeführt. Sämtliche in diesem Teil beschriebene Anwendung von Methoden und die dadurch ermöglichte Datenerhebung fand in den Räumlichkeiten der Psychiatrischen Uniklinik München statt und geschah, insofern sie die Studienteilnehmer betraf, ausschließlich nach deren schriftlichen Einwilligung und unter Anonymisierung derer Daten.

2.1 Studiendesign

Es handelt sich um eine Fall-Kontroll-Assoziationsstudie im Rahmen einer Endophänotypenstudie in der 298 gesunde Kontrollprobanden und 126 schizophrene Patienten hinsichtlich der zwei SNPs rs1445604 und rs10895853 in dem für eine Untereinheit eines ionotropen Glutamaterezeptors kodierenden Gen GRIA4 untersucht wurden. Die eventuell mit diesen assoziierten Exekutivfunktionsleistungen wurden durch den Wisconsin Card Sorting Test (WCST) operationalisiert und analysiert.

2.2 Studienteilnehmer

2.2.1 Rekrutierung der gesunden Kontrollprobanden und schizophrenen Patienten

Neben der Freiwilligkeit der Teilnahme und dem Ausschluss einer Blutsverwandtschaft der Studienteilnehmer untereinander spielten bei der Auswahl der Studienteilnehmer je nach Gruppenzugehörigkeit unterschiedliche Aspekte eine Rolle. Erkrankungen wie HIV oder Hepatitis C führten in beiden Fällen zum Ausschluss.

Rekrutierung der gesunden Kontrollprobanden

Die gesunden Studienteilnehmer waren allesamt deutschstämmig. Bei ihnen lag weder eine Störung der Achse 1 und 2 laut DSM-IV, noch eine psychiatrische Familienanamnese vor. Dies konnte durch das im Folgenden beschriebene mehrphasige selektive Rekrutierungsverfahren sichergestellt werden.

Zunächst wurden potenzielle Kandidaten zufällig ausgewählt und auf dem Postweg kontaktiert.

Bei Interesse wurde ein standardisiertes Telefonscreening durchgeführt um eventuelle neurologische, psychiatrische und relevante somatische Erkrankungen sowie Drogen-

missbrauch und Alkoholabhängigkeit sowohl der entsprechenden Person als auch der Familienangehörigen auszuschließen.

Im Weiteren wurde den Probanden ein Anamnesebogen zugeschickt in dem nochmals schriftlich nach Daten wie Abstammung, Geburtsort, Alter, Größe, Gewicht, Händigkeit, Schulabschluss und Beruf, sowie nach allgemeinen und insbesondere studienrelevanten Erkrankungen wie beispielsweise Depression, Manie, Essproblemen, Zwängen oder Ängsten und Suizidversuchen gefragt wurde. In einigen Punkten wurden dabei Angaben bis hin zu Angehörigen dritten Grades abgefragt.

Stellten die Personen danach noch immer potenzielle Kontrollprobanden dar, wurden sie zu einem ausführlichen Interview eingeladen. Dieses umfasste das strukturierte Klinische Interview für DSM-IV (SKID I & II; Wittchen et al., 1997) zum Ausschluss möglicher neuropsychiatrischer Erkrankungen, das Family History Assessment Modules (FHAM; Rice et al., 1995) zum Erheben psychiatrischer Diagnosen der Verwandten, das Leipziger Ereignis- und Belastungsinventar (LEBI; Richter & Guthke, 1996) zum erfassen belastender Lebensereignisse und einen weiteren Anamnesebogen (A-NA II), der Auskunft über soziodemografische Parameter gab.

Der Mini- Mental- State- Test (MMST; Kessler et al., 1990), wurde zum Ausschluss dementieller Erkrankungen bei allen Probanden ab 60 Jahren durchgeführt. Wohingegen der Wortschatztest (WST; Schmidt & Metzler, 1992) und der Hamburg Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene in revidierter Form (HAWIE-R; Tewes, 1994) der Erfassung der allgemeinen Intelligenz dienen.

Durch Festlegen bestimmter Grenzwerte und Ausschlusskriterien gelang es so die Teilnehmer weiter zu selektieren. Beim WST mussten beispielsweise mindestens 26 und beim HAWIE-R in der Regel 80 Punkte erreicht werden, um nicht von der Studie ausgeschlossen zu werden.

Rekrutierung der schizophrenen Patienten

Nur kaukasische Patienten mit einer Schizophrenie vom paranoiden, desorganisierten, katatonen, undifferenzierten oder residualen Typus gemäß den Kriterien des DSM IV wurden in die Studie aufgenommen. Schizoaffektive Störungen, Störungen des Schizoaffektiven Formenkreises, drogeninduzierte und organische Psychosen wurden ausgeschlossen. Auch Autismus oder eine tief greifende Entwicklungsstörung in der Vorgeschichte führte zum Ausschluss.

Die Patienten wurden aus dem Pool der in der Psychiatrischen Uniklinik München Behandelten rekrutiert.

Im diagnostischen Interview wurden zunächst mithilfe von einem Anamnesebogen Informationen über die Lebensgeschichte, bisherige Erkrankungen, Suchtverhalten,

eventuelle Suizidversuche, Therapien, Medikationen, familiäre Verhältnisse, beruflichen Werdegang etc. erhoben.

Des Weiteren wurde mit den Strukturierten Klinischen Interviews (SKIDI und SKIDII s.o.) differentialdiagnostisch die genaue klinische Störung, sowie deren Erstmanifestation, Verlauf und Remissionsgrad eruiert. Epilepsie, Enzephalopathie, Lues II-Infektionen oder Schädelhirntraumata vor der Erstdiagnose führten hier zum Ausschluss.

2.2.2 Eigenschaften der untersuchten Stichprobe

Die Betrachtung der Alters-, Geschlechts- und Schulbildungsverteilung der beiden untersuchten Stichprobengruppen liefert folgende Tabelle (vgl. Tab.8).

Tabelle 8: Alters-, Geschlechts- und Schulbildungsverteilung der untersuchten Kontrollprobanden und Patienten

		Alter	Geschlecht n (%)		Schulbildung n (%)			Gesamt n
			M (SD)	männlich	weiblich	niedrig	mittel	
Stich- probe	Kontrollen	48,10 (14,91)	146 (49,0)	152 (51,0)	68 (22,8)	114 (38,3)	116 (38,9)	298
	Patienten	39,09 (10,51)	81 (64,3)	45 (35,7)	37 (29,4)	41 (32,5)	48 (38,1)	126
Gesamt n (%)			227 (53,5)	197 (46,5)	105 (24,8)	155 (36,6)	164 (38,7)	424

Die 298 Kontrollen waren zu 51% (n=152) weiblichen und zu 49% (n=146) männlichen Geschlechts und im Durchschnitt 48 (22-74) Jahre alt. Die 126 schizophrenen Patienten waren zu 35,7% (n=45) weiblichen und zu 64,3% (n=81) männlichen Geschlechts und im Durchschnitt 39 (19-70) Jahre alt. Damit liegt ein signifikanter Unterschied ($F=38,061$ und $p<0,001$) in der Altersverteilung der beiden untersuchten Gruppen vor. Die untersuchten Patienten sind im Mittel neun (9,01) Jahre jünger als die gesunden Kontrollprobanden.

Im zweiseitigen Chi-Quadrat (χ^2)-Test nach Pearson ist mit einem χ^2 -Wert von 8,326 und einer asymptotischen Signifikanz von 0,004 ein signifikanter Unterschied ($\chi^2=8,326$; $df=1$; $p=0,004$) in der Geschlechterverteilung zu verzeichnen. Unter den Patienten befinden sich im Verhältnis mehr männliche als weibliche Studienteilnehmer (81:45) als unter den Kontrollprobanden (146:152). Während 64,3% der Patienten männlich waren, waren es nur 49,0% der Kontrollen. Die OR hierfür liegt bei 0,534 (CI: 0,347-0,820).

Das Schulbildungsniveau ist sowohl zwischen als auch innerhalb der Gruppen homogen. Je knapp 40% (38,9% der Kontrollen und 38,1% der Patienten) haben Abitur. Das Realschul- zu Hauptschulabschlussverhältnis liegt bei den Kontrollen etwa bei 2:1 (38,3%:22,8%) wohingegen dieses Verhältnis bei den Patienten ausgeglichen ist

(32,5%:29,4%). Es liegen demnach keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Schulbildung vor ($\chi^2=2,34$; $df=1$; $p=0,31$).

2.3 Durchführung und Auswertung des Wisconsin Card Sorting Tests

Der Wisconsin Card Sorting Test ist ein sensibles Messinstrument für exekutive frontale Gehirnleistung in der neurologischen Diagnostik (Milner, 1963; Greve et al., 2005). Erfasst werden Aspekte wie selektive Aufmerksamkeit, Fehlermonitoring, Treffen von Entscheidungen, Inhibierung von Gedächtnis, Unterdrückung von Antworten und Daueraufmerksamkeit. Es wird die Fähigkeit Zuordnungsregeln zu erkennen, anzuwenden und sich unter bestimmten Bedingungen auf neue einstellen zu können, getestet (Heaton et al., 1993).

Testdurchführung

Der Test (Wisconsin Card Sorting Test: Computer Version 4 Research Edition) wurde von den Studienteilnehmern alleine und ohne zeitliche Begrenzung, jedoch in etwa zehn Minuten beanspruchend, an einem Laptop durchgeführt.

Der Test besteht aus 128 Karten mit zwei identischen Sätzen à 64 Karten. Jede Karte zeigt ein bis vier Dreiecke, Sterne, Kreuze oder Kreise in rot, grün, gelb oder blau. Zusätzlich gibt es vier Stimuluskarten, die ein rotes Dreieck, zwei grüne Sterne, drei gelbe Kreuze bzw. vier blaue Kreise zeigen und somit die drei Stimulusparameter Form, Farbe und Anzahl abbilden.

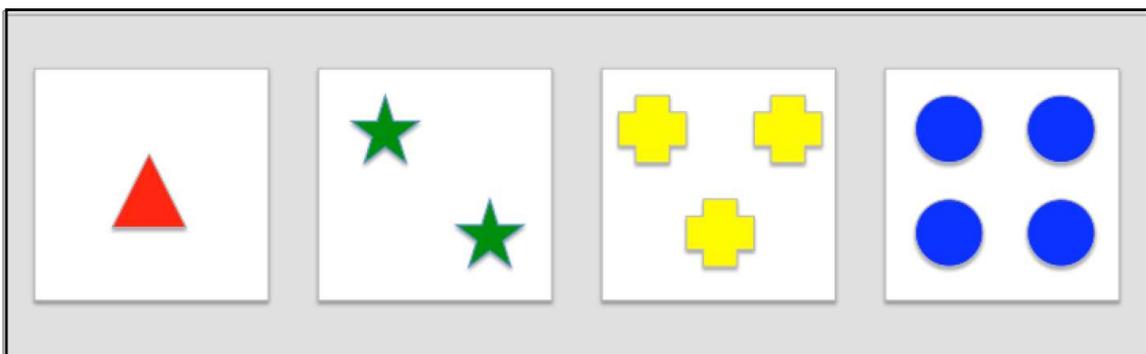


Abbildung 8: Stimuluskarten des WCST entsprechend der Präsentation am oberen Bildschirmrand in der Computerversion. (adaptiert nach „Wisconsin Card Sorting Test: Computer Version 4 Research Edition“).

Von den 128 Karten erscheint je eine in der Mitte des unteren Bildschirmrandes und muss von dem Getesteten einer der, während des gesamten Tests konstant am oberen Bildschirmrand horizontal präsentierten, Stimuluskarten zugeordnet werden (vgl. Abb.8).

Nach jedem Zug erscheint groß FALSCH oder RICHTIG auf dem Bildschirm. Über die Richtigkeit seiner jeweiligen Zuordnung muss die entsprechende Zuordnungsregel von der Testperson abgeleitet und im Folgenden 10 Mal hintereinander richtig angewandt

werden. Dann ändert sich die geforderte Zuordnungsvorschrift. Es muss ohne Ankündigung erkannt werden, dass und wie sie sich geändert hat und diese wieder 10 Mal richtig angewandt werden. Dann wird die Zuordnungsvorschrift wieder geändert. Dieses Schema wiederholt sich solange bis die Folge der sechs Kategorien Farbe-Form-Anzahl-Farbe-Form- Anzahl durchlaufen sind oder alle 128 Karten gezeigt wurden.

Testauswertung

Generelle Bedingungen in Bezug auf Reliabilität und Validität bilden ein Alter von 6,5 bis 89 Jahren, eine normal oder korrigierte Sicht sowie ein ausreichendes Hörvermögen. Die Vergleichbarkeit der Testdaten wird durch Berücksichtigung mitprotokolierter Einflussparameter wie Alter und Schulbildung gewährleistet. Der Vergleich zwischen Computer und Kartenversionen ist zulässig (Hellman et al., 1992; Artiola i Fortuny & Heaton, 1996).

Tabelle 9: Exemplarische WCST-Auswertung (adaptiert nach Heaton et al., 1993).

Kategorie	Zuordnungsmerkmale	Ein- bzw. Mehrdeutigkeit	Bezeichnung
Farbe			
	Farbe	eindeutig	10. richtig
Form	Farbe, Anzahl	mehrdeutig	nWDH-F
	Farbe, Form	mehrdeutig	1. richtig
	Farbe	eindeutig	WDH-F
	Farbe, Anzahl	mehrdeutig	WDH-F
	Farbe, Form	mehrdeutig	2. richtig
	Farbe	eindeutig	WDH-F
	Anzahl	eindeutig	nWDH-F/ Erstfehler
	Anzahl	eindeutig	WDH-F
	Anzahl	eindeutig	WDH-F
		Anzahl, Form	mehrdeutig

nWDH-F=„Nicht-Wiederholungsfehler“; WDH-F=Wiederholungsfehler

Wichtig für das richtige Verständnis der Testauswertung sind unter anderem die drei Dimensionen, die hinsichtlich der jeweiligen Zuordnung interessieren: **richtig vs. falsch, eindeutig vs. mehrdeutig und wiederholt vs. nicht wiederholt**. Außerdem interessieren die im Rahmen dieser Studie analysierten prozentualen „Wiederholungsfehler“ (WDH-F%) bzw. „Nicht-Wiederholungsfehler“ (nWDH-F%) und die komplett abgeschlossenen Kategorien (Komplette Kategorien, KK; vgl. Tab.9).

Entspricht die Zuordnung einer Karte der in der jeweiligen Kategorie geforderten Zuordnungsregel gilt die Antwort als richtig, anderenfalls als falsch. Nach zehn richtigen Antworten einer Kategorie gilt sie als komplett abgeschlossen. Da der Test spätestens nach 128 Karten beendet ist gilt: **KK** n mit $n \leq 6$.

Eine Zuordnung ist eindeutig, wenn aufgrund der richtigen oder falschen Zuordnung eindeutig auf die Zuordnungsregel geschlossen werden kann.

Jede falsche Zuordnung ist entweder ein Wiederholungsfehler (WDH-F) oder ein „Nicht-Wiederholungsfehler“ (nWDH-F). Jeder dem ersten eindeutigen Fehler folgende

eindeutige Fehler in Bezug auf das gleiche Merkmal als Wiederholungsfehler bezeichnet auch wenn zwischendurch richtige Zuordnungen erfolgen. Da die Testperson nicht weiß, dass sich die Zuordnungsvorschrift ändert passieren die meisten **WDH-F** nach einem Kategorienwechsel. Schon die erste eindeutig falsche oder mehrdeutige noch zur vorigen Kategorie passende Zuordnung wird hier als WDH-F bezeichnet. Gleiches gilt für mehrdeutige falsche Antworten, die zwischen zwei eindeutigen liegen oder bei denen das gleiche Zuordnungsprinzip über den gesamten Bereich zwischen zwei Eindeutigen beibehalten wird. Das sich wiederholende Zuordnungsprinzip gilt als geändert sobald drei Mal eindeutig nach einem anderen Prinzip zugeordnet wurde. Ab dem zweiten Mal spricht man hier von einem WDH-F.

Alle nicht auf diese Art und Weise entstandenen Fehler zählen zu den **nWDH-F**.

Um eine Aussage über die WCST-Leistung zu machen wurden unterschiedliche Vorschläge gemacht (Backhaus et al., 2008). So postulierten Bell et al. (1997) WDH-F, nWDH-F und Fehler um ein Set zu beenden zu betrachten. Polgar et al. (2010) kamen zu dem Ergebnis, dass sich die WCST-Leistung aus den nWDH-F auf der einen Seite und alle Dimensionen zusammen gefasst -die Exekutivfunktionen repräsentierend- auf der anderen Seite zusammensetzen würde. In der vorliegenden Arbeit wurden entsprechend KK, WDH-F und nWDH-F analysiert.

Tabelle 10: Zusammenfassung der wichtigsten Charakteristika der verwendeten Dimensionen des WCST (adaptiert nach Heaton et al., 1993; Bell et al., 1997).

	Aussage	Erklärung	Abhängige Variablen	Durchschnitt: 30-39/40-49 Jahre
KK	Effektivität der Exekutivfunktionen insgesamt	Komplette Kategorien: Anzahl insgesamt komplett abgeschlossener Kategorien	Alter Bildung Manifestationsalter	5,62/5,52 (SD=1,08/ 1,24)
WDH-F%	Umdenkgeschwindigkeit und Kontinuität	Prozentualer Wiederholungsfehler: jeder dem ersten eindeutigen Fehler folgende eindeutige Fehler oder mehrdeutige zwischen zwei eindeutigen; oft nach einem Kategorienwechsel beim Suchen der neuen Zuordnungskategorie	Krankheitsdauer Krankheits-schwere	8,89/9,74 (SD= 4,79/6,69)
nWDH-F%		Fehlerdichte der nicht WDH-F entsprechenden Fehler; oft direkt nach Kategorienwechsel nicht oder mitten in einem Block Fehler ohne zuvor negatives Feedback	Alter Bildung Kognition	8,68/9,0 (SD=8,70)

Anhand **KK** kann eine Aussage darüber getroffen werden wie effektiv die Aufgabe insgesamt bearbeitet wurde. Fehler lassen Rückschlüsse auf Umdenkgeschwindigkeit und Kontinuität zu. Dabei treten **WDH-F** meist nach Kategorienwechsel auf während die richtige Zuordnungskategorie gesucht wird. Sie ist abhängig von Alter, Bildung, Manifestationsalter, Dauer und PANSS. **nWDH-F** werden gemacht, wenn der Kategorien-

wechsel nicht sofort richtig erkannt wird oder ohne negatives Feedback auf einmal ein Fehler gemacht wird. Außerdem ist nWDH-F nur alters-, bildungs- und kognitionsabhängig (vgl. Tab.10).

Prozentwerte, Dichte der jeweiligen Fehlerart in Bezug auf die allgemeine Testleistung darstellend, sind besonders forschungsgesegnet und reflektieren die Leistung akkurater als Rohwerte (Heaton et al., 1993; Polgar et al., 2010).

2.4 Angewendete Laborverfahren

Zur Gewinnung des genetischen Materials wurde das, in gerinnungshemmende EDTA-Röhrchen abgenommene, venöse Blut im Ultra- Tiefkühlschrank (U725, *New Brunswick Scientific*) langfristig bei -80 °C bis zur weiteren Verarbeitung gelagert.

2.4.1 DNA- Extraktion

Die Extraktion der genomischen DNA erfolgte dann, nachdem das Blut wieder auf Raumtemperatur aufgetaut worden war, gemäß des vorgegebenen Protokolls mit dem *QIAamp Blood Maxi Kit* (QIAamp, 2005).

In einem 50 ml Zentrifugenröhrchen (Sarstedt, Nümbrecht) wurden je 500 µl Qiagen Protease (QIAGEN Protease, Qiagen) und 10 ml Vollblut des jeweiligen Studienteilnehmers mittels eines Vortexers (Reax, Heidoph) vermischt und 12 ml Guanidin-HCl-haltigen AL- Puffer (Qiagen) beigemischt. So wurden die Leukozyten lysiert und die DNA freigesetzt. Halbstündiges Inkubieren im Wasserbad (WB 14, Memmert GmbH u. CoKG, Schwabhausen) bei 70 °C maximierte den DNA Ertrag.

Nach Zugabe von 10 ml Ethanol (96-100%), um die Hydrathülle der DNA zu entfernen, und zweiminütigem Vortexen erfolgte der Transfer in eine, sich wiederum in einem 50 ml Sammelröhrchen (Qiagen) befindendes, *QIAamp Maxi Spin Column* (Qiagen).

Durch dreiminütiges zentrifugieren bei 3000 rpm (Centrifuge 5804, Eppendorf Vertrieb Deutschland GmbH) konnte die DNA auf die Silicagelmembran in der Säule überführt werden.

Da Proteine und RNA nämlich aufgrund der Salz- und pH-Werte nicht an die Membran binden, konnte die DNA dann im Folgenden von diesen bereinigt werden, und zwar durch Zugabe von zunächst 5 ml eines Waschpuffers AW1 (Guanin-HCL-haltigen Puffers, Qiagen) und einminütiger Zentrifugation bei 5000 rpm und anschließender Zugabe eines ethanolhaltigen Waschpuffers AW2 und fünfzehnminütiger Zentrifugation bei 5000 rpm.

Nach der Überführung in ein frisches 50 ml Röhrchen und zweimal fünfminütiger Inkubation mit 1 ml AE- Puffer (Tris-Puffer, pH>9,0, Qiagen), dessen Polarität die erneute Hydrathüllenlagerung und somit die Ablösung von der Membran bewirkte, und sich

anschließender fünf-minütiger Zentrifugation bei 5000 rpm, konnte die DNA eluiert werden.

Die in dem basischen Puffer gelöste DNA wurde anschließend bis zur weiteren Verarbeitung bei -20 °C bzw. -80 °C gelagert.

2.4.2 Einstellung der DNA-Konzentration

Der nächste Arbeitsschritt diente der Einstellung der DNA-Konzentration der Arbeitslösung auf 50 ng/µl mittels der sehr genauen Picogreen Fluoreszenzspektroskopie Methode.

Vorbereitend wurden zunächst je 5 µl DNA Stammlösung durch den Roboter (*Janus Automated Workstation*, Perkin Elmer) mit 45 µl H₂O (bidest.) auf einer 96 well Platte (*ABgene, 96 well plate*) vorgelegt und somit 1:10 vorverdünnt.

Die Konzentration der DNA- Proben konnte nun durch den Vergleich mit einer 8-Punkt- Standardverdünnungsreihe bekannter Konzentrationen (100 ng/µl, 50 ng/µl, 3,125 ng/µl, 1,5625 ng/µl, 0 ng/µl; Clontech) bestimmt werden.

Hierzu wurde mittels Roboter je well 50 µl H₂O (bidest.) und in Duplikaten je 5 µl Standardverdünnungsreihe in die ersten beiden bzw. vorverdünnte Proben- DNA in entsprechenden weiteren Spalten auf die Messplatte (*96 well flat bottom plate, black, Greiner*). Schließlich wurden noch je 145 µl PicoGreen- Verdünnung mit einer Dispense- Pipette auf die jeweilige DNA gegeben.

Zur Herstellung der PicoGreenverdünnung waren die PicoGreen Reagenzien (*PicoGreen ds DNA quantitation reagent, Molecular Probes*) zuvor 60 min bei Raumtemperatur aufgetaut worden, anschließend in lichtundurchlässigen Röhrchen mit einem der Stabilisierung dienenden Tris-EDTA-Puffer (1xTE:pH 7.4, Roth) 1:156 verdünnt und auf einem Vortexer homogenisiert worden.

Da das fluoreszierende Färbemittel PicoGreen nur an doppelsträngige DNA bindet, konnte nun direkt im Anschluss mit dem Photometer (Victor 3 Multilabelcounter 1420) hoch sensitiv durch Anregung bei 485 nm und Messung bei 535 nm Wellenlänge in 0,1 s pro well die Konzentration bestimmt werden. Mithilfe des Computers (Optiplex GX620 Pentium 4 HAT, Dell) wurde daraufhin das erforderliche Mischungsverhältnis berechnet und von dem Roboter schließlich durch Zugabe entsprechender Mengen destillierten Wassers automatisch eine Konzentration von 50 ng/µl eingestellt.

2.4.3 Genotypisierung

Die Genotypisierung wurde mit Hilfe des iPLEX-Verfahrens durchgeführt. Das Verfahren beruht auf der Bestimmung molekularer Massen von allelspezifischen Primerextensionsprodukten und ermöglicht eine reproduzierbare, automatisierte Genotypisie-

rung im Hochdurchsatz bei hoher Sensitivität und Genauigkeit. Das iPLEX-Verfahren besteht aus einer konventionellen Polymerase-Kettenreaktion (PCR), einer anschließend modifizierten PCR, der iPLEX-Reaktion, sowie der abschließenden Massendetektion im MassARRAY Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time-Of-Flight (MassARRAY MALDI-TOF MS).

DNA- Vervielfältigung mittels Konventioneller Polymerase- Kettenreaktion

Zunächst wurde mittels konventioneller Polymerase- Kettenreaktion (PCR) der Genombereich amplifiziert, in dem die zu untersuchenden SNPs liegen.

Tabelle 11: Primersequenzen der verwendeten SNPs

	rs1445604	rs10895853
1. PCR-Primer	ACGTTGGATGCTTATCCTATCCTCCAGGGC	ACGTTGGATGAGATGAGTTTGCTGCTTGCC
2. PCR-Primer	ACGTTGGATGTCTGGAGAATAGAGTAGGGG	ACGTTGGATGGAAGAAAGCTGTTTCAGGATG
Extend Primer	ACGTTGGATGGAAGAAAGCTGTTTCAGGATG	CTTGCCATGAGTTTATAGAA

Für diese Amplifizierung wurden mithilfe eines Pipettierroboters (Microlab 4000, Hamilton) in jedes *well* einer Mikrotiterplatte (384er- Format, Abgene) 12 ng DNA mit den passenden Oligonukleotidprimern (vgl. Tab.11), Puffern (0,625 µl PCR Puffer, Qiagen und 0,325 µl MgCl₂, 25 nM, Qiagen), Nukleotiden (0,1 µl dNTP, 500 µM, Abgene) und der thermostabilen DNA-Polymerase (0,1 µl Hotstar Taq, 5 U/µl, Qiagen) in Wasser (1,85 µl H₂O, ELGA) pipettiert.

Die eigentliche Amplifizierungsreaktion fand im Thermocycler (*GeneAmp, PCR System 9700*, Applied Biosystems) statt. Fünfundvierzig Mal werden dabei folgende Reaktionszyklen durchlaufen: Trennung der Doppelstränge durch Denaturierung der DNA bei 95° C (initial 5 min, dann je 30 s), forward und reverse- Primeranlagerung (*Annealing*) nach Abkühlung auf 56 °C (30 s) und Zweitstrangsynthese an Primern (*Elongation*) durch die Taq-Polymerase bei 72 °C (immer 1 min, final 10 min). Danach wurden die Template auf 4 °C abgekühlt.

Noch überschüssige Nukleotide mussten im Weiteren durch das Enzym Shrimp Alkaline Phosphatase (SAP) dephosphoryliert werden um die weiteren Reaktionen nicht zu stören. Dies geschieht in zwanzigminütiger Inkubation bei 37 °C mit 2 µl SAP Mix, bestehend aus 1,53 µl autoklaviertem Wasser, 0,17 µl SAP Puffer (10x) und 0,3 µl SAP Enzym in einer Konzentration von 1 U/µl pro PCR Ansatz. Im Anschluß wurde das SAP Enzym für 5 min bei 85°C inaktiviert.

Basenverlängerung/iPLEX

Im nächsten Schritt folgte die iPLEX-Reaktion, die für jedes Allel massenspezifische Primerextensionsprodukte erzeugt. Dabei kamen spezielle Didesoxynukleotide (0,2 µl iPLEX Abbruch-Mix, Sequenom) zum Einsatz, welche basenspezifisch mit funktionel-

len Gruppen unterschiedlicher Masse versehen sind. Jeweils eine solche Base kann sich an den unmittelbar vor dem zu untersuchenden SNP endenden, somit SNP-spezifischen Extend Primer (0,8 µl Primer Mix, 7 µM- 14 µM, Sequenom) anlagern. Dazu wurden, neben den Didesoxynukleotiden und dem Extend Primer, Puffer (0,2 µl iPLEX Puffer, Sequenom), Wasser (0,755 µl H₂O, Sequenom) und Enzyme (0,041 µl iPLEX Enzyme, Sequenom) in jedes *well* pipettiert und anschließend die Reaktion im Thermocycler durchgeführt.

Wie auch in den vorigen Arbeitsschritten wurde initial durch Erhitzen auf 94 °C für 30 s eine Denaturierung und damit Trennung der Doppelstränge bewirkt. Im Folgenden fanden fünf Annealing-Extensions-Zyklen statt. Diese bestanden aus je 5 s bei 52 °C die Anlagerung der Extend Primer (Annealing) und bei 80 °C deren Extension durch die jeweiligen Didesoxynukleotide (Extension). Nach je fünf dieser Zyklen schloß sich eine erneute Denaturierung für 5 s bei 94 °C an. Das ganze Prozedere wurde 40 Mal wiederholt, wobei die letzte Extensionsreaktion bei 72 °C für 3 min stattfand.

Basenanalyse/ MALDI TOF

Über die spezifische Masse der verwendeten Didesoxynukleotide, konnte nun mit dem MALDI TOF Prinzip (MALDI: *Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionisation*; TOF: *Time Of Flight*) das Allel des SNPs bestimmt werden.

Dazu mussten die Primerextensionprodukte zunächst mit einem Ionenaustauschharz (Spectroclean, Sequenom) entsalzt und dann mittels MassARRAY® Nanodispenser (Sequenom) auf einen 384-Format SpectroCHIP(Sequenom) aufgebracht werden. Dessen aus 3-Hydroxypicolinsäure bestehende Matrix verhindert die Auskristallisierung der Proben-DNA.

Die Matrix wurde nun in dem Hochvakuum des Massenspektrometers mit einem Laser beschossen, um das Probenmaterial zu verdampfen und gleichzeitig zu ionisieren. Abhängig von ihrem Masse/ Ladungsverhältnis wurde es dann im elektrischen Feld beschleunigt. Aufgrund seiner Flugdauer (daher TOF: *time of flight*; Zeit bis zum Auftreffen auf den Detektor) und dem Vergleich zu den Kalibrierungsnukleotiden konnte ein spezifisches Allel zugeordnet werden.

Dabei wird jeweils die dem Polymorphismus komplementäre Base detektiert. Ein detektiertes Didesoxycytosin würde beispielsweise bei der Analyse des SNP rs1445604 auf ein Adenin-Allel hindeuten.

Da es für beide biallelische SNPs nur zwei diskrete Massen gibt, kann anhand unterschiedlicher Peaks zwischen Homo- und Heterozygotie unterschieden werden.

2.5 Eigenschaften der analysierten SNPs

Es wurden zwei biallelische SNPs des GRIA4-Gens genotypisiert. Beide SNPs befinden sich auf dem langen Arm des Chromosoms 11 in der zweiundzwanzigsten Bande (11q22) innerhalb des zweiten Introns (Intron 2) des Gens GRIA4 (genauer Genlocus: 105.480.721bp- 105.852.819bp vom pter; vgl. Abb.9).

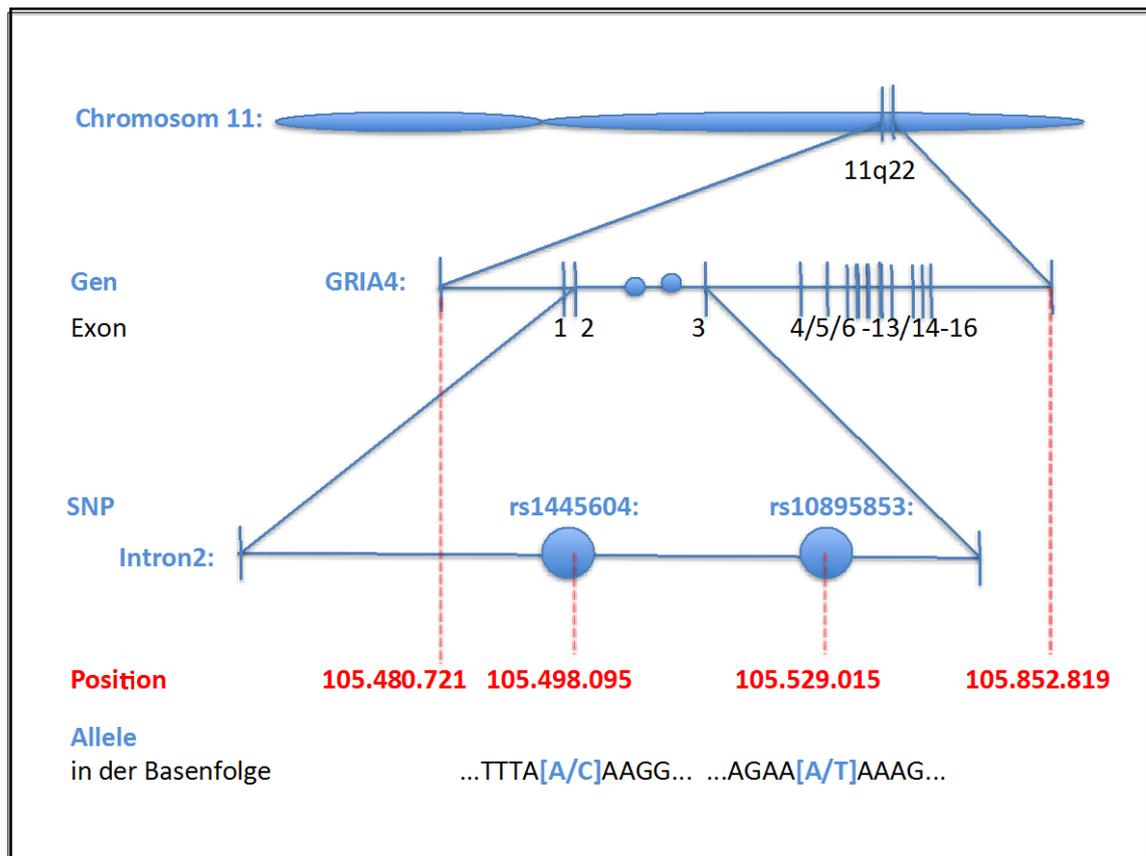


Abbildung 9: Übersicht über Eigenschaften und Lage des Gens GRIA4 und der untersuchten SNPs rs1445604 und rs10895853 A=Adenin; C=Cytosin; G=Guanin; T=Tymin (Positionen nach Genecards (2013)).

Der SNP rs1445604 befindet sich dort wiederum an der Chromosomenposition 105498095 und der SNP rs10895853 an der Chromosomenposition 105529015.

Die Genfrequenz der Stichprobe der vorliegenden Arbeit verteilt sich wie folgt. Für den SNP rs1445604 liegt der prozentuale Anteil der Genotypen bei 25,7 für AA, 49,1 für AC, 25,2 für CC; und der Allele bei 50,2 für A und 49,8 für C.

Für den SNP rs10895853 liegt der prozentuale Anteil der Genotypen bei 29,2 für AA, 48,3 für AT, 22,5 für TT und der Allele bei 53,3 für A und 46,7 für T.

2.6 Statistische Auswertungen

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe der SPSS 14.0 Software (*Statistical Package for Social Science*, Inc Chicago, 2005). Die Verteilung der Genotypen wurde bezüglich des HWE getestet. Mit dem zweiseitigen χ^2 - Test wurden die Häufigkeitsver-

teilung der Allele und Genotypen der beiden untersuchten Gruppen hinsichtlich signifikanter Unterschiede untersucht. Das Signifikanzniveau wurde auf $p \leq 0,05$ und der Trend zur Signifikanz auf $p \leq 0,1$ festgelegt. Bei der Allel- und gruppierten Genotypen-Analyse wurde mit der OR zusätzlich das Assoziationsmaß berechnet um die Stärke des ggf. erkannten Zusammenhangs auszudrücken.

Es interessierte für jeden genotypisierten SNP Assoziationen mit der Schizophrenie und WCST-Leistung. Es wurde jeweils die Genotypenverteilung, die gruppierten Genotypen, der Homozygoteneinfluss und die Allel-Verteilung der Stichprobe in Bezug auf Kontroll- bzw. Patientenzugehörigkeit betrachtet.

Mit einer multivarianten Varianzanalyse (MANOVA) wurde anschließend der Einfluss von Covariablen wie Gruppenzugehörigkeit, Schulbildung und Alter berechnet. Die Genotypen und Allele gingen hierbei als unabhängige Variable, die Testleistungen hingegen als abhängige Variable in die Berechnung mit ein.

3 Ergebnisse

Für rs1445604 ergab die Analyse der Verteilung sowohl innerhalb der gesamten Stichprobe ($F=0,019$; $df=1$; $p=0,698$) als auch jeweils der Patienten ($F=0,061$; $df=1$; $p=0,496$) bzw. Kontrollgruppe ($F<0,001$; $df=1$; $p=0,996$) eine Verteilung der Genotypen dem Hardy-Weinberg-Equilibrium (HWE) entsprechend (vgl. Tab.12).

Für rs10895853 ergab die Analyse der Verteilung sowohl innerhalb der gesamten Stichprobe ($F=0,029$; $df=1$; $p=0,551$) als auch jeweils der Patienten ($F=0,016$; $df=1$; $p=0,858$) bzw. Kontrollgruppe ($F=0,033$; $df=1$; $p=0,576$) eine Verteilung der Genotypen dem HWE entsprechend (vgl. Tab.12).

Tabelle 12: Genotyp- und Allelfrequenzen des SNPs rs1445604 und des SNPs rs10895853.

SNP	Genotypfrequenzen %			Allelfrequenzen %	
	AA	AC	CC	A	C
rs1445604	25,7	49,1	25,2	50,2	49,8
rs10895853	AA	AT	TT	A	T
	29,2	48,3	22,5	53,3	46,7

3.1 Analyse der Assoziation zweier in dem GRIA4-Gen liegenden SNPs mit der Schizophrenie

3.1.1 SNP rs1445604

Genotypen

Die Genotypen des SNPs rs1445604 sind AA, AC und CC. Die Analyse der Verteilung sowohl innerhalb der gesamten Stichprobe ($F=0,019$; $df=1$; $p=0,698$) als auch jeweils der Patienten ($F=0,061$; $df=1$; $p=0,496$) bzw. Kontrollgruppe ($F<0,001$; $df=1$; $p=0,996$) ergab eine Verteilung der Genotypen dem HWE entsprechend.

Tabelle 13: Analyse der Genotypen des SNPs rs1445604 bezüglich einer Assoziation mit Schizophrenie

Gruppe	SNP rs1445604 n(%)			Gesamt n
	Genotyp AA	Genotyp AC	Genotyp CC	
Kontrollen	72 (24,2)	149 (50,0)	77 (25,8)	298
Patienten	37 (29,4)	59 (46,8)	30 (23,8)	126
Gesamt n (%)	109 (25,7)	208 (49,1)	107 (25,2)	424

Sie liegen sowohl für die Einzel- als auch für die Gesamtstichprobe im HWE.

Es lagen keine Assoziationen zwischen den jeweiligen Genotypen und Schizophrenie vor ($\chi^2=1,259$; $df=2$; $p=0,533$; vgl. Tab.13).

Gruppierte Genotypen

Die Genotypen wurden betrachtet um die möglichen Auswirkungen von Homozygotie der jeweiligen Allele zu analysieren. Dazu wurden jeweils die homozygoten Genotypen (z.B. AA) mit denen in einer Gruppe zusammengefassten Heterozygoten und Homozygoten des anderen Allels (z.B. AC und CC) verglichen. Gleichzeitig werden in diesem dominanten Modell die Träger eines Allels (z.B. C-Träger) mit denen die es nicht tragen (z.B. Nicht-C-Träger) verglichen.

Im untersuchten SNP rs1445604 konnten keine signifikanten Unterschiede bei der Betrachtung der Homozygotenverteilung weder des einen noch des anderen Allels vermerkt werden. Sowohl Genotyp AA und AC vs. Genotyp CC ($\chi^2=0,193$; $df=1$; $p=0,66$; $OR=0,897$; $CI=0,552-1,457$) als auch Genotyp AC und CC vs. Genotyp AA ($\chi^2=1,256$; $df=1$; $p=0,262$; $OR=0,766$; $CI=0,481-1,221$) kommen in der Gesamtstichprobe und in den jeweiligen Untergruppen gleichmäßig vor (vgl. Tab.14).

Tabelle 14: Analyse der gruppierten Genotypen des SNPs rs1445604 bezüglich einer Assoziation mit Schizophrenie

Gruppe	SNP rs1445604 n(%)		Gesamt n
	Genotyp AA und AC	Genotyp CC	
Kontrollen	221 (74,2)	77 (25,8)	298
Patienten	96 (76,2)	30 (23,8)	126
Gesamt n (%)	317 (74,8)	107 (25,2)	424
Gruppe	Genotyp AA	Genotyp AC und CC	Gesamt n
	Genotyp AA	Genotyp AC und CC	
Kontrollen	72 (24,2)	226 (75,8)	298
Patienten	37 (29,4)	89 (70,6)	126
Gesamt n (%)	109 (25,7)	315 (74,3)	424

Allele

In dem biallelischen SNP rs1445604 war die Verteilung der Basen A und C innerhalb der Kontroll- und Patientengruppe in etwa ausgeglichen. Zwar kam bei den Kontrollen mit 50,8% Allel C und bei den Patienten mit 52,8% Allel A etwas häufiger vor, jedoch deutet dies nicht auf signifikante Assoziationen der jeweiligen Allele mit Schizophrenie hin ($\chi^2=0,927$; $df=1$; $p=0,336$; $OR=0,865$; $CI=0,644-1,162$; vgl. Tab.15).

Tabelle 15: Analyse der Allele des SNPs rs1445604 bezüglich einer Assoziation mit Schizophrenie

Gruppe	SNP rs1445604 n(%)		Gesamt n
	Allel A	Allel C	
Kontrollen	293 (49,2)	303 (50,8)	596
Patienten	133 (52,8)	119 (47,2)	252
Gesamt n (%)	426 (50,2)	422 (49,8)	848

3.1.2 SNP rs10895853

Genotypen

Auch die drei Genotypen des SNPs rs10895853 AA, AT und TT lagen im HWE. Die Analyse der Verteilung sowohl innerhalb der gesamten Stichprobe ($F=0,029$; $df=1$; $p=0,551$) als auch jeweils der Patienten ($F=0,016$; $df=1$; $p=0,858$) bzw. Kontrollgruppe

($F=0,033$; $df=1$; $p=0,576$) ergab eine Verteilung der Genotypen dem HWE entsprechend. Es lag auch bei diesem SNP keine Assoziationen zwischen den jeweiligen Genotypen und Schizophrenie vor ($\chi^2=1,212$; $df=2$; $p=0,545$; vgl. Tab.16).

Tabelle 16: Analyse der Genotypen der SNPs rs10895853 bezüglich einer Assoziation mit Schizophrenie

Gruppe	SNP rs10895853 n(%)			Gesamt n
	Genotyp AA	Genotyp AT	Genotyp TT	
Kontrollen	90 (30,6)	141 (48,0)	63 (21,4)	294
Patienten	32 (25,8)	61 (49,2)	31 (25,0)	124
Gesamt n (%)	122 (29,2)	202 (48,3)	94 (22,5)	418

Gruppierte Genotypen

Auch brachte die Untersuchung des SNP rs10895853 hinsichtlich des möglichen Homozygoten-Einflusses auf die Erkrankung keine signifikanten Unterschiede. Sowohl der Vergleich Genotyp AA und AT vs. Genotyp TT ($\chi^2=0,638$; $df=1$; $p=0,424$; $OR=1,222$; $CI=0,747- 2,001$) als auch Genotyp AT und TT vs. Genotyp AA ($\chi^2=0,975$; $df=1$; $p=0,324$; $OR=1,268$; $CI=0,791- 2,035$) machen einen Einfluss unwahrscheinlich (vgl. Tab.17).

Tabelle 17: Analyse gruppierteter Genotypen des SNPs rs10895853 bezüglich einer Assoziation mit Schizophrenie

Gruppe	SNP rs10895853 n(%)		Gesamt n
	Genotyp AA und AT	Genotyp TT	
Kontrollen	231 (78,6)	63 (21,4)	294
Patienten	93 (75,0)	31 (25,0)	124
Gesamt n (%)	324 (77,5)	94 (22,5)	418
Gruppe	SNP rs10895853 n(%)		Gesamt n
	Genotyp AA	Genotyp AT und TT	
Kontrollen	90 (30,6)	204 (69,4)	294
Patienten	32 (25,8)	92 (74,2)	124
Gesamt n (%)	122 (29,2)	296 (70,8)	418

Allele

Bei der Basenverteilung von A und T in dem biallelischen SNP rs10895853 überwog bei den Kontrollen Allel A mit 54,6% und bei den Patienten mit 50,4% Allel T. Dies entspricht jedoch auch keiner signifikanten Assoziationen der jeweiligen Allele mit Schizophrenie ($\chi^2=1,23$; $df=1$; $p=0,267$; $OR=1,183$; $IC=0,879- 1,592$).

Tabelle 18: Analyse der Allele des SNPs rs10895853 bezüglich einer Assoziation mit Schizophrenie

Gruppe	SNP rs10895853 n(%)		Gesamt n
	Allel A	Allel T	
Kontrollen	321 (54,6)	267 (45,4)	588
Patienten	125 (50,4)	123 (49,6)	248
Gesamt n (%)	446 (53,3)	390 (46,7)	836

Bei der Analyse des SNPs rs10895853 ist der Genotyp TT-Anteil bei den Schizophrenie-Patienten (25,0%) höher als bei den Kontrollen (21,4%). Gleichzeitig kommt auch das Allel T häufiger bei schizophrenen Patienten vor (49,6%: 45,4%).

Allel T kommt wiederum ohne Trend zur Signifikanz zu erreichen häufiger bei schizophrenen Patienten vor (vgl. Tab.18).

3.2 Analyse der Assoziation zweier Polymorphismen des GRIA4-Gens mit den Exekutivfunktionen (Wisconsin Card Sorting Test)

3.2.1 SNP rs144560

Genotypen

Die Genotypen des SNPs rs1445604 zeigten in der Regel keinen Haupteffekt. Bei der nWDH-F Dichte zeigte sich mit $p=0,046$ und $F=3,098$ jedoch ein signifikanter Unterschied. Während sie im Mittel bei dem heterozygoten Genotyp AC mit 13,35 am höchsten und dem homozygoten Genotyp CC bei 12,62 lag, lag bei solchen Studienteilnehmern mit dem homozygoten Genotyp AA mit 11,35 die niedrigste Fehlerkonzentration vor (vgl. Tab.19).

Tabelle 19: Analyse der Genotypen des SNPs rs144560 bezüglich einer Assoziation mit Exekutivfunktionen

	SNP rs1445604 n(%)			F	P
	Genotyp AA	Genotyp AC	Genotyp CC		
	n=109	n=208	n=107	df=2/410	
WDH-F %	12,78 (6,65)	12,53 (6,47)	12,67 (6,51)	0,149	0,862
nWDH-F %	11,35 (6,83)	13,35 (7,23)	12,62 (6,07)	3,098	0,046
KK n	5,33 (1,43)	5,14 (1,54)	5,32 (1,29)	1,423	0,242

Gruppierte Genotypen

Tabelle 20: Analyse gruppiertener Genotypen des SNPs rs144560 bezüglich einer Assoziation mit Exekutivfunktionen

	SNP rs1445604 M (SD)		F	P
	Genotyp AA	Genotyp AC und CC		
	n= 109	n= 315	df=1/414	
WDH-F %	12,78 (6,65)	12,58 (6,47)	0,161	0,688
nWDH-F %	11,35 (6,83)	13,1 (6,85)	2,518	0,113
KK n	5,33 (1,43)	5,2 (1,46)	0,628	0,428
	Genotyp AA und CA	Genotyp CC		
	n= 317	n= 107	df=1/414	
WDH-F %	12,62 (6,52)	12,67 (6,51)	0,017	0,896
nWDH-F %	12,66 (7,14)	12,62 (6,07)	1,752	0,186
KK n	5,21 (1,51)	5,32 (1,29)	1,582	0,209

Wie auch schon bei der Untersuchung 3.1.2 wurde der Genotypeinfluss nun dahingehend differenzierter betrachtet ob Homozygotie diesmal in Bezug auf das Testergebnis eine entscheidende Rolle spielt.

Es wurden jedoch auch hier keine Haupteffekte von gruppierten Genotypen auf Testergebnisse nachgewiesen. Somit scheint bei dem SNP rs1445604 Homozygotie keine Rolle zu spielen (vgl. Tab.20).

Allele

Die Allele zeigten keinen Haupteffekt auf die Testleistungen (vgl. Tab.21).

Tabelle 21: Analyse der Allele des SNPs rs1445604 bezüglich einer Assoziation mit Exekutivfunktionen

	SNP rs1445604 M (SD)		F df= 1/838	P
	Allel A n= 426	Allel C n= 422		
WDH-F %	12,66 (6,56)	12,6 (6,48)	0,054	0,816
nWDH-F %	12,32 (7,08)	12,98 (6,66)	0,061	0,805
KK n	5,24 (1,49)	5,23 (1,42)	0,012	0,913

3.2.2 SNP rs10895853**Genotypen**

Auch beim zweiten untersuchten SNP zeigten die Genotypen in der Regel keinen Haupteffekt (vgl. Tab.22).

Tabelle 22: Analyse der Genotypen des SNPs rs10895853 bezüglich einer Assoziation mit Exekutivfunktionen

	SNP rs10895853 M (SD)			F df= 2/406	P
	Genotyp AA n= 122	Genotyp AT n= 204	Genotyp TT n= 94		
WDH-F %	12,49 (6,26)	12,72 (6,85)	12,98 (6,46)	0,241	0,786
nWDH-F %	12,56 (6,37)	12,56 (7,2)	13,24 (6,71)	0,968	0,381
KK n	5,2 (1,5)	5,21 (1,46)	5,27 (1,49)	0,601	0,549

Gruppierte Genotypen

Tabelle 23: Analyse gruppierteter Genotypen des SNPs rs10895853 bezüglich einer Assoziation mit Exekutivfunktionen

	SNP rs10895853 M (SD)		F df=1/410	P
	Genotyp AA n= 122	Genotyp AT und TT n= 298		
WDH-F %	12,49 (6,26)	12,80 (6,72)	0,005	0,944
nWDH-F %	12,56 (6,37)	12,78 (7,05)	0,078	0,78
KK n	5,2 (1,5)	5,22 (1,47)	1,093	0,296
	Genotyp AA und TA n= 326	Genotyp TT n= 94	F df=1/410	P
WDH-F %	12,63 (6,62)	12,98 (6,46)	0,416	0,519
nWDH-F %	12,56 (6,89)	13,24 (6,71)	1,389	0,239
KK n	5,20 (1,48)	5,27 (1,49)	0,124	0,725

Es wurden keine Haupteffekte von gruppierten Genotypen auf Testergebnisse nachgewiesen und somit ist ein Homozygoteneinfluss unwahrscheinlich (vgl. Tab.23).

Allele

Die Allele zeigten keinen Haupteffekt auf die Testleistungen (vgl. Tab.24).

Tabelle 24: Analyse der Allele des SNPs rs10895853 bezüglich einer Assoziation mit Exekutivfunktionen

	SNP rs10895853 M (SD)		F	P
	Allel A	Allel T		
	n= 448	n= 392	df=1/830	
WDH-F %	12,6 (6,52)	12,84 (6,65)	0,186	0,667
nWDH-F %	12,56 (6,75)	12,89 (6,96)	0,309	0,578
KK n	5,2 (1,49)	5,23 (1,47)	0,623	0,43

3.3 Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse

Tabelle 25: Ergebnisübersicht der beiden untersuchten SNPs des GRIA4-Gens

SNP		Schizophrenie-Assoziation	Exekutivfunktion-Assoziation	
rs144560	Kontrollen	n	n	gute WCST-Leistung
	Patienten	n	Genotyp AC (nWDH-F%)	schlechte WCST-Leistung
rs 10895853	Kontrollen	n	n	gute WCST-Leistung
	Patienten	n	n	schlechte WCST-Leistung

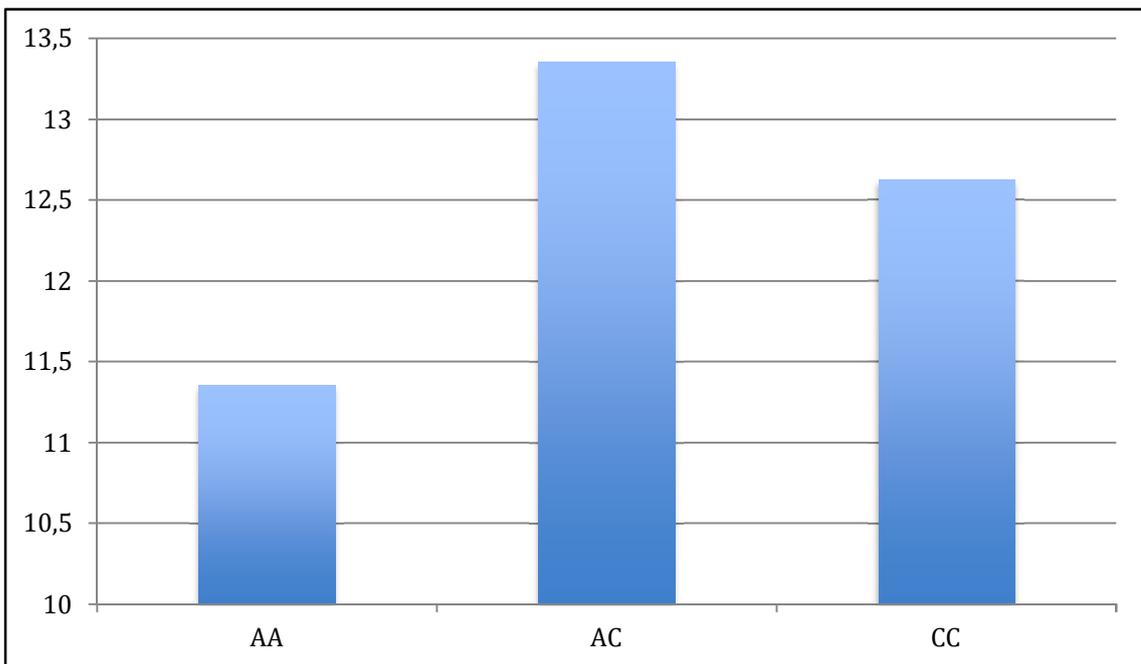


Abbildung 10: Grafische Darstellung der signifikanten Assoziation der Genotypenverteilung des SNPs rs144560 die Fehlerhäufigkeit des „Nicht-Wiederholungsfehlers“ analysierend. x-Achse: Genotypen, y-Achse: mittlere Fehlerhäufigkeit des nWDH%, AA=11,35; AC=13,35; CC=12,62; p=0,046.

4 Diskussion

4.1 Inhaltliche Diskussion

4.1.1 Assoziation des GRIA4-Gens mit der Schizophrenie

In der **vorliegenden Arbeit** ergab die Analyse zweier biallelischer Polymorphismen im Intron 2 des GRIA4-Gens weder für rs1445604 noch für rs10895853 eine signifikante Assoziation mit der Schizophrenie. Die Fall-Kontroll-Assoziationsstudie schloß 126 Schizophrene Patienten und 298 Kontrollprobanden ein. Es wurden dabei Genotypen, Homozygotie der jeweiligen Allele, sowie die Allelverteilung bei beiden SNPs untersucht. Die Genotypverteilung lag für die Kontrollgruppe, für die Patientengruppe und für die Gesamtstichprobe im Hardy-Weinberg-Equilibrium (HWE). Die Genotypfrequenzen waren dabei für den SNP rs1445604 mindestens 25,2% (CC) und für rs10895853 min-

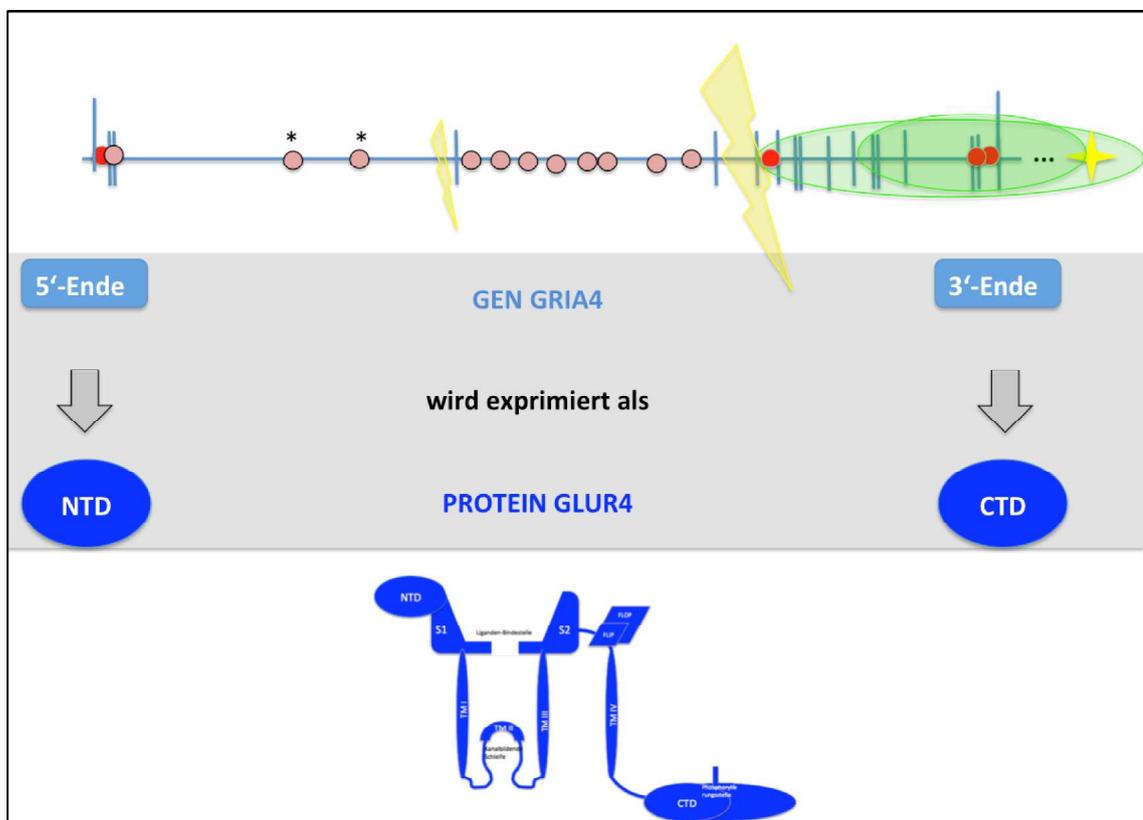


Abbildung 11: Übersicht über einzelne Aspekte der Assoziationsergebnisse und daraus ableitbare Interpretationsmöglichkeiten (kleine rote Kreise=SNPs, die in Referenzstudien nicht mit Schizophrenie assoziiert werden konnten; *=in vorliegender Arbeit untersuchte SNPs; grünes Oval=als Haplotyp in einer Referenzstudie mit Schizophrenie assoziiert; Blitze=potenzielle rekombinante Hotspots; vgl. Tab.7).

destens 22,5% (TT); und die der Allele entsprechend 49,8% (C) bzw. 46,7% (T). Es wurden weder für rs1445604 mit $p>0,262$ (Gruppierte Genotypen) noch für rs10895853 mit $p>0,267$ (Allele) eine signifikante Assoziation gefunden (vgl. Tab.25).

Die untersuchten SNPs liegen im zweiten Intron. Es ist somit nicht von einem direkten Einfluss der unterschiedlichen Basen auf die Aminosäuresequenz der Rezeptoruntereinheit GLUR4 auszugehen. Ein Kopplungsungleichgewicht der untersuchten SNPs mit benachbarten Exon-Abschnitten jedoch machte indirekt eine Assoziation mit einer Genprodukt-Modifikation plausibel. Diese wären entsprechend im 5' bzw. N-Terminalen Bereich zu suchen.

Es liegen **bisher** keine Untersuchungen derselben Polymorphismen vor. Auf dem Gen GRIA4 wurden bis heute jedoch schon zahlreiche SNPs (z.B. rs11226805, rs2166318, rs11822168, rs1938956, rs10736648, rs630567, rs682708, rs528205, rs11226867, rs667174, rs609239, rs641574, rs659840) teilweise mehrfach (rs609239, rs641574, rs659840) in vier Fall-Kontroll-Assoziationsstudien auf eine Assoziation mit Schizophrenie untersucht. Keine der vier Studien fand bei generell ähnlichen Genotyp- und Allelfrequenzen für einen einzelnen SNP eine Assoziation (Makino et al., 2003; Guo et al., 2004; Magri et al., 2008; Crisafulli et al., 2012; vgl. Abb.11, Tab.7).

Makino et al. (2003) konnten drei bzw. zwei SNPs als Haplotypen mit der Schizophrenie assoziieren. Der Haplotyp der SNPs rs609239 in Intron5, rs641574 in Intron14 und rs659840 in Intron15 ($\chi^2=18,9$; $df=7$; $p<0,009$) bzw. nur die letzten beiden ($\chi^2=12,54$; $df=3$; $p=0,006$) sind in einer japanischen Stichprobe, 100 Schizophrenie-Patienten und 100 Kontrollprobanden untersuchend, mit der Schizophrenie assoziiert worden. Dies gab einen Hinweis auf einen Suszeptibilitätsloкус in unmittelbarer Nähe dieser Haplotypen in der japanischer Population (Makino et al., 2003). Bei abweichenden Haplotypfrequenzen konnten die Ergebnisse der Arbeitsgruppe von Makino (2003) in weiteren Studien nicht repliziert werden.

Die Ergebnisse deuten bei variierenden LDs jedoch konsistent auf einen **rekombinanten Hotspot** zwischen dem dritten und fünften Intron hin. Mit der Schizophrenie assoziierte Haplotypen und die in der vorliegenden Arbeit untersuchten SNPs sind durch diesen rekombinanten Hotspot getrennt. Der assoziierte Bereich liegt in Richtung 3'-Ende bzw. C-terminal. Die SNPs der vorliegenden Arbeit liegen in Richtung 5'-Ende bzw. N-terminal. Dieser Genabschnitt konnte von Crisafulli et al. (2012) in einer koreanischen Stichprobe nicht mit der Schizophrenie assoziiert werden. Die Assoziation mit dem Endophänotyp Exekutivfunktionen in der vorliegenden Studie kann als erster Hinweis auf einen Zusammenhang mit der Schizophrenie in der kaukasischen Population gedeutet werden.

Vergleich der positiven Referenzstudie mit der vorliegenden Arbeit

Die erste und einzige eine Assoziation beschreibende Studie wurde von Makino et al. (2003) publiziert. Die Studie schloß 100 Patienten mit einer DSM-IV Schizophrenie-Diagnose und 100 gesunde Kontrollprobanden rein japanischer Abstammung ein. Das

Patientenvolumen entsprach mit 100 in etwa dem der Vorliegenden (126). Mit einem durchschnittlichen Alter von 50 Jahren waren sie jedoch **elf Jahre älter** als die Patienten der vorliegenden Studie. Die Patienten der Referenzstudie waren mit 56% überwiegend **weiblichen Geschlechts** im Vergleich zu der Vorliegenden (36%).

In den beiden Studien wurden **unterschiedliche Polymorphismen** untersucht. Sechs SNPs, in ca 50 kb großen Intervallen auf dem Gen GRIA4 verteilt, wurden von Makino et al. (2003) untersucht (rs1938960-Intron2, rs630567-Intron3, rs682708-Intron3, rs609239-Intron5, rs641574-Intron14, rs659840-Intron15). Der SNP rs1938960 in Intron2 hat den kleinsten Abstand zu den in der vorliegenden Studie untersuchten Polymorphismen (Minimum: 84,31 kb). Unter den japanischen Kontrollprobanden lag jedoch kein HWE für diesen SNP vor, sodass er aus der weiteren Analyse rausgenommen wurde. Für die anderen fünf intronalen SNPs wurde keine Assoziation hinsichtlich Genotyp oder Allelfrequenz gefunden, wobei keine p-Werte veröffentlicht wurden.

Für vier SNP-Paare wurden in der Studie von Makino et al. (2003) **signifikante LDs** gefunden. Zum einen für die beiden aus Intron3 (rs630567-rs682708) und zum anderen für Kombinationen der SNPs zwischen Intron 5 und 15 (rs609239-rs641574, rs609239-rs659840, rs641574-rs659840). Eine mittlere Länge des LD-Ausmaßes von 66,9 kb für die GRIA4 Region wurde abgeleitet. Das nicht vorhandene LD zwischen einem SNP des Intron 3 und Intron 5 deutet auf das Vorliegen eines putativen rekombinanten Hotspots zwischen diesen bzw. entsprechend den Chromosomenpositionen 105708203 und 105768983 hin (Jeffreys et al., 2001).

Für zwei **Haplotypen** wurden signifikante Assoziationen mit der Schizophrenie beschrieben. Sowohl für die Kombination der drei SNPs aus Intron 5, 14 und 15 (rs609239-Intron5, rs641574-Intron14, rs659840-Intron15) mit $p=0,009$ als auch für die beiden SNPs in Intron 14 und 15 (rs641574-Intron14, rs659840-Intron15) mit $p=0,006$. Entsprechend bildeten G-G-A bzw. G-A mit einer Odds Ratio (OR) von 3,11 Risikohaplotypen.

Es kann von mindestens einem **Suszeptibilitätslokus** in oder in unmittelbarer Nähe der drei mit der Schizophrenie assoziierten SNPs der GRIA4-Gen-Region bei Japanern ausgegangen werden (Makino et al., 2003). Dies entspricht Intron 5 bis 15 des GRIA4 Gens bzw. Chromosomenposition 105768983-105848914 bp vom pter des Chromosom 11.

Der Abstand der in der vorliegenden Arbeit untersuchten SNPs zu den assoziierten Haplotypen beträgt mindestens 239,97 kb und somit das 3,5 fache der mittleren LD-Länge. Außerdem befinden sie sich jenseits des vermuteten Hotspots zwischen Intron 3 und 5 bzw. entsprechend zwischen den Chromosomenpositionen 105708203 und 105768983. Die mit der Schizophrenie assoziierten Haplotypen enthalten Exone. Ab-

leitbar wäre eine Suszeptibilität gegenüber Schizophrenie C-terminaler Aminosäuresequenzen des GLUR4-Proteins, N-terminale hingegen nicht.

Einordnung der Replikationsversuche der Studie von Makino et al. (2003)

Bisher gelang es keiner Arbeitsgruppe die von Makino gefundenen Haplotypassoziationen zu replizieren. Guo et. al. (2004) konnten in einer chinesischen Stichprobe weder einen SNP noch einen Haplotypen mit der Schizophrenie assoziieren (alle p-Werte > 0,088). Auch Magri et al. (2008) fanden in einer italienischen Stichprobe keine Assoziationen (alle p-Werte > 0,19). Auch für den paranoiden Subtyp differenziert betrachtet wurde hier keine Assoziation gefunden. Für den SNP rs641574 fanden Crisafulli et al. (2012) in einer koreanischen Stichprobe keine Assoziation.

Sie entsprachen alle dem HWE und waren nicht mit der Schizophrenie assoziiert. So waren die p-Werte für die Assoziation der Genotypen oder Allele der drei SNPs, die bei Makino et al. (2003) als Haplotyp assoziiert werden konnten, bei Guo et al. (2004) minimal $p > 0,3$ und bei Magri et al. (2008) $p > 0,19$ und für den auch von Crisafulli et al. (2012) analysierten $p > 0,72$.

Die Kopplung der Risikohaplotyp-Genregion war jeweils ähnlich stark wie bei Makino et al. (2003). Die LDs der drei Polymorphismen rs609239-rs641574-rs659840 waren bei Makino $D' = 0,913$ und bei Guo $D' = 0,797$. Auch Crisafulli kann für eine starke Kopplung dieses Genbereiches über rs11226867-rs667174-rs641574 mit $D' = 0,92$ herangezogen werden.

Es kann von einem Risiko der 3-Loki- und 2-Loki-Haplotypen innerhalb der japanischen Population ausgegangen werden. Für Chinesen liegen keine Vergleichsdaten vor. In Europäern scheint kein Risiko von dem 3-Loki-Haplotypen auszugehen. Bezüglich des 2-Loki-Haplotypen liegen keine Vergleichsdaten vor.

Replikationsversuche anderer SNPs

Die koreanische Studie von Crisafulli et al. (2012) betrachtete acht weitere gleichmäßig auf das GRIA4-Gen verteilte Polymorphismen (rs11226805, rs2166318, rs11822168, rs1938956, rs10736648, rs528205, rs11226867, rs667174). Es wurde kein SNP und kein Haplotyp mit der Schizophrenie assoziiert.

Drei weitere der Makino et al. Studie (2003) aus Intron 2 und 3 (rs1938960-Intron2, rs630567-Intron3, rs682708-Intron3) konnten nicht mit der Schizophrenie assoziiert werden. Auch keine Haplotypen.

Blockstruktur des GRIA4-Gens

Konnten die Ergebnisse von Magri et al. (2008) auch nicht repliziert werden so ergänzen sie die Ergebnisse in Bezug auf die Genstruktur und erlauben interessante Schlussfolgerungen (vgl. Tab.7).

Entsprechend der starken LDs bei Makino et al. (2003) für rs609239-rs641574-rs659840 oder Guo et al. (2004; $D'=0,913$ bzw. $0,797$) wurde auch durch Crisafulli et al. (2012) eine starke Kopplung dieses Genbereiches bestätigt (beispielsweise für rs11226867-rs667174-rs641574, $D'=0,92$).

Ein potenzieller rekombinanter Hotspot zwischen dem Genbereich welcher den mit der Schizophrenie assoziierten Haplotyp enthält und dem Genbereich welcher die in der vorliegenden Studie analysierten SNPs enthält wird in den Referenzstudien bestätigt.

Makino et al. (2003) beschreiben kein Linkage zwischen rs682708-Intron 3 und rs609239-Intron 5. Crisafulli et al. (2012) beschreiben jeweils zwei weitere Blöcke aus je drei SNPs mit starker LD. In 5'-Richtung schließt sich der Haplotyp rs1938956-rs10736648- rs528205 ($D'=0,86$) an. Er umrahmt die beiden schon von Makino et al. (2003) ein starkes LD zugeschriebenen SNPs rs630567 und rs682708. Weiterhin einen Haplotyp bilden rs11226805, rs2166318 und rs11822168 ($D'=0,79$), die in der vorliegenden Arbeit untersuchenden SNPs einschließend.

Beim Vergleich der Dreierblöcke fällt auf, dass die Kopplung der SNPs aus dem ersten und zweiten Block durchschnittlich $D'=0,51$ ($0,21-0,79$), die des Zweiten mit dem Dritten aber nur durchschnittlich $D'=0,29$ ($0,05-0,41$) beträgt. Die Kopplung von Polymorphismen der assoziierten Region und der hier untersuchten ist mit $D'=0,18$ ($0-0,5$) sehr schwach. Beispielsweise wird der SNP rs2166318 -in 5'-Richtung 14,4 kb von dem hier untersuchten- und rs11822168 -101,7 kb in 3'-Richtung entfernt- nicht gemeinsam mit einem SNP des Suszeptibilitätshaplotypen vererbt ($D'=0,07$ bzw. $0,12$).

Insgesamt kann also von mindestens zwei nicht zusammen vererbten Genabschnitten in dem GRIA4-Gen ausgegangen werden. Dies lässt die mangelnde Assoziation der in der vorliegenden Arbeit untersuchten SNPs- neben einer Assoziation in einem anderen Teil des Gens durch Makino et al. (2003) nicht widersprüchlich erscheinen.

Funktionelle Interpretation

Die Untersuchungen beziehen sich auf intronische SNPs. Da diese Exone enthalten, sind die Funktionen der entsprechenden Genprodukte in diesem Zusammenhang mit-zudiskutieren.

Schizophrenie-Zusammenhang

GLUR4 vermittelt Funktionen, welche bei Schizophrenen eingeschränkt sind. So reguliert es die schnelle exzitatorische Transmission und vermittelt synaptische Plastizität und spielt damit eine besondere Rolle in der Entwicklung funktionaler Neuronenschaltkreise und Informationsverarbeitung (Carvalho et al., 1999; Esteban et al., 2003; Sagata et al., 2010; Crabtree & Gogos, 2014).

Viele **externe Einflüsse**, die sich auf die Schizophrenie-Ätiologie auswirken, gehen auch mit GLUR4-Veränderungen einher. So wirkt sich Stress auf die GRIA4-

Expression aus (Yue et al., 2007) und spielt eine Rolle in der Ätiologie der Schizophrenie (Lim et al., 2009; Lederbogen et al., 2013; Girshnkin et al., 2014). Auch Viren, Infektionskrankheiten und Autoimmunerkrankungen wirken sich auf GLUR4 aus (Koustova et al., 2001; Kostareli et al., 2013) und sind gleichzeitig vermehrt bei schizophrenen Patienten zu anamnestizieren (Wright et al., 1996; Khandaker et al., 2013; Benros et al., 2014). Zentral wirksame Medikamente wie Antipsychotika (Healy & Meador-Woodruff, 1997) und Konsum von Alkohol (Acosta et al., 2011) oder Drogen beeinflussen das GLUR4-Vorkommen (Hemby et al., 2005a, b; Zavala et al., 2007) und die Prädisposition zur Schizophrenie (Semple et al., 2005; Barnes et al., 2006; Degenhard & Hall, 2006). Eine GLUR4-Dysfunktion hat eine dysfunktionale neuronale Entwicklung während der vulnerablen Phase zur Folge- die gleiche Phase in der sich externen Ätiologiefaktoren besonders auswirken (Ashdown et al., 2006; Sagata et al., 2010).

Schizophrenie-ähnliche Erkrankungen und einzelne relevante Pathomechanismen konnten bereits mit dem GRIA4-Gen assoziiert werden. Beispielsweise sind Auswirkungen einer Hypoxie auf GLUR4 (Sivakumar et al., 2010) und hyypoxische Geburtskomplikationen auf die Schizophrenie (Geddes & Lawrie, 1995; Cannon et al., 2002a) beschrieben. Auch Exotoxizität wird mit Schizophrenie und GLUR4 in Verbindung gebracht (Carriedo et al., 1996; King et al., 2006; Santos et al., 2006).

Chromosomal in der Nähe des Gens GRIA4 liegen die am stärksten mit der Schizophrenie assoziierte Chromosomenaberration (Blackwood et al., 2001), andere Regionen, welche starke Hinweise auf Kopplung zeigten (Nanko et al., 1992; Maziade et al., 1995; Craddock & Lendon, 1999; Golimbet et al., 2003) und Suszeptibilitätsgene welche in GWAs mit der Schizophrenie assoziiert werden konnten (Stefansson et al., 2009; vgl. Tab.6). Zwei Haplotypen des GRIA4-Gens konnten bisher mit der Schizophrenie assoziiert werden (Makino et al., 2003).

Multifaktorielle Erkrankung

Bei der Betrachtung eines Kandidatengens einer multifaktoriellen Erkrankung ist ein sehr geringer, lediglich risikomodulierender Einfluss anzunehmen. Abnorme Genvarianten bei Gesunden sowie normale Genvarianten bei Kranken wären denkbar. Bei Letzteren könnten ggf. Varianten anderer Suszeptibilitätsgene zur Krankheitsmanifestation geführt haben. Da GLUR4 bei Erwachsenen die seltenste Untereinheit in Neuronen bildet (Monyer et al., 1991; Tsuzuki et al., 2001), könnte deren Relevanz außerdem auf die Zeit des Heranwachsens beschränkt bleiben.

Die gegenseitige Beeinflussung der Suszeptibilitätsgenprodukte im Rahmen der Netzwerkhypothese ist komplex. Einige Gene, deren Genprodukte eng mit GLUR4 interagieren konnten bereits mit der Schizophrenie assoziiert werden (Straub et al., 2002; Schwab et al., 2003; Stefansson et al., 2003; Magri et al., 2006; Boks et al., 2007; Liu

et al., 2008; Yang et al., 2013, vgl. Abb.5, Abb.6). Sowohl eine Kompensation von GLUR4-Fehlfunktionen als auch eine Fehlfunktion bei intaktem GLUR4 sind denkbar (Unschuld et al., 2014; Fornito & Bullmore, 2015).

Kopplungsungleichgewicht

Eine Assoziation muss nicht zwangsläufig bedeuten, dass die risikomodulierende Wirkung von dem GRIA4-Gen ausgeht. Ein benachbartes Gen, welches mit den untersuchten Polymorphismen im Kopplungsungleichgewicht steht, könnte die Risikomodulation bedingen. Gleichzeitig ist eine fehlende Assoziation trotz potenzieller Risikomodulation durch das Gen denkbar, wenn beispielsweise die analysierten SNPs mit der relevanten Region im Risikogen nicht gekoppelt sind. Wie zuvor gezeigt, scheint mindestens ein rekombinanter Hotspot das Gen zu „trennen“ (Jeffreys et al., 2001; Makino et al., 2003; Crisafulli et al., 2012). Lediglich die eine Seite konnte bisher mit der Schizophrenie assoziiert werden (Makino et al., 2003). Der entsprechende Haplotyp liegt Richtung 3'-Ende bzw. C-terminal und die in der vorliegenden Arbeit betrachteten SNPs Richtung 5'-Ende bzw. N-terminal des Hotspots des GRIA4-Gens bzw. der GLUR4-Untereinheit.

Das **3'-Ende** kodiert für die CTD des GLUR4-Proteins. Diese interagiert mit verschiedenen Grundgerüstproteinen, welche mit der Schizophrenie assoziiert werden konnten (Kaiya, 1992; Dean et al., 1997; Wang et al., 1999; Arnsten, 2011). Die Länge der CTD ist variabel. Sie könnte bei Risikovarianten beeinflusst sein und sich auf Synapsenstabilität auswirken. Außerdem wird C-terminal die Desensitivierungsgeschwindigkeit modifiziert, welche schnelle Antworten auf dauerhafte Stimuli ermöglicht. Dies stützt die das Ergebnis der Makino-Studie. Der für die Grundgerüstproteininteraktion verantwortliche Genabschnitt konnte bei Japanern mit der Schizophrenie assoziiert werden (Makino et al., 2003). Dies konnte jedoch in anderen Populationen nicht repliziert werden (Guo et al., 2004; Magri et al., 2008; Crisafulli et al., 2012) und spielt daher wahrscheinlich eine Sonderrolle bei Japanern.

Das **5'-Ende** kodiert für die NTD und birgt gleichzeitig die Promotorregion. Sowohl die Expression als auch die Untereinheitenkomposition von GLUR4 wird durch diese Region determiniert (Grigorenko et al., 1997; Paz et al., 2011).

Ein abnormes Vorkommen von GLUR4 und damit einhergehend veränderter Synapsenstärke ist bei an Schizophrenie erkrankten beschrieben (Meador-Woodruff & Healy, 2000; Dracheva et al., 2005; Beneyto & Meador-Woodruff, 2006; Tucholski et al., 2013).

Bisher konnte dieser Genabschnitt weder in einer koreanischen Stichprobe (Crisafulli et al., 2012) noch in der vorliegenden Arbeit mit der Schizophrenie assoziiert werden. Gegen eine Assoziation spricht außerdem, dass für den N-terminalen Proteinabschnitt

keine essentielle Rolle beim Zelloberflächentransport, Ligandenbindungseigenschaften, Agonist getriggerte Kanalaktivierung, schneller Desensitization und allosterischer Potenzierung festgestellt wurde (Pasternack et al., 2002, 2003).

Neben einer direkten Genmutation wären aber auch **epigenetische und posttranskriptionale** Auswirkungen auf GLUR4 besonders auf die 5'-Promotorregion denkbar und Einflüsse derselben externen Faktoren erklärt (van Os et al., European Network of National Networks studying Gene-Environment Interactions in Schizophrenia, 2014).

4.1.2 GRIA4-Gen-Exekutivfunktion-Assoziation

Keine Referenzstudie betrachtete parallel die Assoziation des GRIA4-Gens mit Endophänotypen. Das GRIA4-Gen als Suszeptibilitätsgen zu erkennen durch stärkere genetische Homogenität wurde durch Magri et al. (2008) erfolglos versucht. Der paranoide vs. des nicht-paranoiden Subtyp wurden differenziert bezüglich einer Assoziation mit GRIA4 betrachtet (Magri et al., 2008).

Dies ist eine der ersten Studien, die das Gen GRIA4 hinsichtlich einer Assoziation mit dem Endophänotyp Exekutivfunktion bzw. WCST untersucht. Ein SNP konnte mit einer Dimension des Endophänotyps Exekutivfunktionen zu assoziiert werden. In GWAs schizophrener relevanter neurokognitiver Endophänotypen konnten überlappende Risikoallele bzw. sich in unmittelbarer Nähe von funktionellen Gennetzwerken wie Glutamatrezeptor/NMDA-Netzwerk und Immun/MHC-Netzwerk detektiert werden (Ohi et al., 2014; Lencz et al., 2014).

Vorliegende Arbeit

Bei der Analyse zweier SNPs (rs1445604 und rs10895853) im Hinblick auf die durch den WCST operationalisierten Exekutivfunktionen, zeigten die Genotypen in der Regel keinen Haupteffekt. Eine Ausnahme bildete der SNP rs1445604 in Bezug auf nWDH-F% (vgl. Tab.25, Abb.10). Hier zeigte sich mit $p=0,046$ und $F=3,098$ ein signifikanter Unterschied der Genotypenverteilung. Während die Fehlerdichte im Mittel bei dem heterozygoten Genotyp AC mit 13,35 am höchsten und bei dem homozygoten Genotyp CC bei 12,62 lag, wurde bei solchen Studienteilnehmern mit dem homozygoten Genotyp AA mit 11,35 die niedrigste Fehlerdichte gefunden. Der SNP rs1445604 in dem GRIA4-Gen assoziiert werden. Der N-terminale GLUR4-Bereich- quantitativ den Untereinheiteneinbau regulierend- geht potenziell mit veränderten nWDH-F% und damit einem Teilaspekt der Exekutivfunktionen einher.

Es wurden keine weiteren Zusammenhänge gefunden (rs1445604: alle $p>0,113$ für Gruppierete Genotypen und nWDH-F%; rs10895853: alle $p>0,43$ für Allele und KK).

Einordnung

Für einen **Zusammenhang zwischen GRIA4-Genvarianten und der Exekutivfunktions- bzw. WCST-Leistung** spricht die hauptsächlich AMPAR-vermittelte Neurotransmission im DLPFC (Noga et al., 2001; He et al., 2011). Bereits früh in der Entwicklung wird GLUR4 in für Exekutivfunktionen relevanten Gehirnarealen exprimiert (Zhu et al., 2000; Gomes et al., 2007). Funktionell sind Exekutivfunktionen auf spezifische Vorspannungssignale angewiesen, die Aufmerksamkeit und angemessene Verarbeitung ermöglichen (Miller & Cohen, 2001). GLUR4 wird durch besonders schnelle Kinetik, für diese Funktion benötigt (Esteban et al., 2003).

In Bezug auf den Endophänotyp Exekutivfunktionen konnten bereits andere synaptische Plastizität vermittelnde, mit GLUR4 funktionell interagierende Proteine assoziiert werden (Begemann et al., 2010; Eisenberg & Berman, 2010; Barnes et al., 2011; Nithianantharajah et al., 2013). Es gibt Hinweise auf Auswirkungen mindestens einer Region des Chromosoms 11 auf die Exekutivfunktionen (Leussis et al., 2009).

Die **Assoziation speziell mit der Kategorie nWDH-F%** wird durch Studien, die eine stärkere genetische Komponente für nWDH-F sowie eine Abgrenzung zu den anderen Dimensionen beschreiben plausibel. So ist eine Abhängigkeit von dem genetisch vermittelten Schizophrenie-Risiko ist für nWDH-F für größer als für WDH-F oder KK beschrieben (Breton et al., 2011). Faktorenanalytisch wird eine Korrelation aller WCST-Parameter mit Exekutivfunktionen außer für nWDH-F% beschrieben (Polgar et al., 2010). Das GRIA4-Gen wäre entsprechend lediglich mit dieser Teilfunktion der Exekutivfunktionen assoziiert.

Auch hinsichtlich der Erfüllung der Endophänotypenkriterien unterscheiden sich die zwei anderen Dimensionen von nWDH-F (Heinrichs & Awad, 1993; Cuesta et al., 1995; Ismail et al., 2000; Everett et al., 2001; Breton et al., 2011). In Bezug auf die Zeitstabilität fällt eine stärkere Verbesserung durch Intervention für KK und WDH-F% als für nWDH-F% auf (Szöke et al., 2008; Franck et al., 2013). Die Stabilität hinsichtlich Schweregrad und Dauer der Erkrankung ist für nWDH-F höher als für KK und WDH-F% (Heinrichs & Awad, 1993, Cuesta et al., 1995). Auch die Heritabilität wurde für nWDH-F% als stärker beschrieben (Ismail et al., 2000; Breton et al., 2011).

Inhaltlich spiegeln WCST-KK die Effektivität der Exekutivfunktionen insgesamt wider. Fehler spiegeln die Umdenkgeschwindigkeit und die Kontinuität wider. Dem WDH-F, hauptsächlich bei der Suche nach der richtigen Kategorie auftretend, liegt das „*trial and error*“ („Versuch und Irrtum“)-Prinzip zugrunde. Er ist indifferent gegenüber kognitiven Fähigkeiten. nWDH-F hingegen treten auf, wenn der Kategorienwechsel nicht sofort erkannt wird (Heaton et al., 1993). Dies ist anspruchsvoll und unabhängig von groben Exekutivfunktionsdefiziten. nWDH-F treten aber auch auf, wenn ohne negatives Feed-

back ein Fehler gemacht wird. In diesem Fall ist eine verminderte exekutive Funktion dieses Probanden wahrscheinlich. Das Erkennen einer Assoziation am wahrscheinlichsten für nWDH-F gegenüber den anderen Dimensionen wird plausibel.

4.1.3 Gemeinsame Betrachtung der GRIA4-Gen-Assoziationen bezüglich Schizophrenie und Exekutivfunktionen/ Ergebnisinterpretation

Es konnte eine Assoziation des GRIA4-Gens mit dem Endophänotyp Exekutivfunktionen gefunden werden; in der gleichen Stichprobe und den gleichen Studienbedingungen jedoch nicht mit dem klinischen Konstrukt Schizophrenie. Es wurde somit sowohl ein Hinweis dafür gefunden, dass Exekutivfunktionen sensitiver als die Schizophrenie-Diagnose und ein guter Endophänotyp ist, als auch, dass GRIA4-Gen ein gutes Suszeptibilitätsgen der Schizophrenie bildet.

Eine stärkere genetische Sensitivität des Endophänotypen im Vergleich zur Schizophrenie-Diagnose ist konform mit dem **Endophänotypenkonzept** (Gottesman & Gould, 2003; Braff et al., 2007; Chan & Gottesman, 2008). Die Assoziation kann als zu schwach gedeutet werden um bei den vielen Einflussfaktoren auf die Erkrankung erkannt zu werden. Es liegt ein signifikantes Ergebnis vor und es wurden keine weiteren Signifikanzen oder Trends zur Signifikanz erkannt. Es lässt sich daher keine Aussage darüber treffen, ob die Risikovarianten schlechter WCST-Funktionen denen der Erkrankung an Schizophrenie entsprechen (vgl. Tab.25).

Dies ist die erste Assoziation eines einzelnen SNPs in dem GRIA4 Gen in Bezug auf Schizophrenie oder Endophänotypen. Für die N-terminale Seite des Rekombinanten Hotspots sogar die erste Assoziation überhaupt.

Die **gemeinsame Betrachtung** von dem Gen GRIA4, Schizophrenie und Exekutivfunktionen ist weiterhin sehr vielversprechend; gibt es doch Hinweise direkter Korrelation dieser drei Elemente. Pathophysiologisch scheinen alle drei in die Entwicklung des neuronalen Netzwerkes involviert zu sein (Lopez et al., 1998; Meyer-Lindenberg et al., 2005; Korzyukov et al., 2007, Kessels & Malinow, 2009; Sagata et al., 2010; Yang et al., 2013; Arbabshirani et al., 2014; Li et al., 2015). Regional bietet dabei der DLPFC eine besonders große Schnittmenge (Schlaepfer et al., 1994; Noga et al., 2001; Glantz & Lewis, 2000; Goebel, 2007; Haddad et al., 2015). Auch gibt es Hinweise darauf, dass sich Atypika stärker als Typika sowohl auf die Schizophrenie-Symptomatik, die Exekutivfunktionsleistung, als auch die GRIA4-Expression auswirken (Schmitt et al., 2004; Woodward et al., 2005; Fijal et al., 2012).

Gene, deren Produkte teilweise eng **mit GLUR4 interagieren**, konnten gleichzeitig sowohl mit der Schizophrenie als auch mit der Exekutivfunktionsleistung teilweise mit

dem WCST erfasst- assoziiert werden (Liu et al., 2008; Prata et al., 2009; Meyer-Lindenberg et al., 2007; vgl. Abb.6).

Lediglich **eine Dimension** des Exekutivfunktionstests konnte mit einem SNP des GRIA4-Gens assoziiert werden. Gegen einen Zusammenhang der drei Elemente spricht beispielsweise eine verminderte GLUR4-Expression durch Typika, nicht jedoch durch Atypika (Schmitt et al., 2004). Atypika wirken stärker agonistisch an glutamatergen Rezeptoren und haben einen größeren Einfluss auf die Schizophrenie-Symptomatik (Bakshi et al., 1994; Johansson et al., 1994; Bakshi & Geyer, 1995; Swerdlow et al., 1996; Bakshi & Geyer, 1997; Tsai et al., 1998; Goff & Coyle, 2001).

Eine Assoziation nur für nWDH-F% wird dadurch plausibel, dass er zwar als besonders stark heritabel gilt (Ismail et al., 2000; Breton et al., 2011), die Endophänotypenkriterien im Vergleich zu KK und WDH-F% aber nur eingeschränkt erfüllt (Polgar et al., 2010).

4.2 Methodendiskussion

4.2.1 Ethnische Abstammung

Genotyp- und Allelfrequenzen unterscheiden sich in Populationen und populationsbezogene genetische Faktoren beeinflussen möglicherweise die Resultate der Assoziationsstudien.

In der vorliegenden Arbeit und den herangezogenen Referenzstudien war die Zugehörigkeit zu jeweils nur einer Population Bedingung (Makino et al., 2003; Guo et al., 2004; Magri et al., 2008; Crisafulli et al., 2012), daher sind sie in diesem Kontext gut zu diskutieren.

Analysierte SNPs

Frequenzen der in dieser Arbeit analysierten Polymorphismen rs1445604 und rs10895853 in der in der betrachteten kaukasischen Stichprobe, wurden denen der Schizophrenie-Assoziations-Referenzstudien von Chinesen, Japanern, Italienern, sowie Amerikanern europäischer Vorfahren gegenübergestellt (vgl. Tab.26). Für Koreaner liegen keine Daten vor.

Es ist eine Population-Verwandschaftsgrad analoge Genotypenverteilung erkennbar. Die Frequenzen der hier betrachteten Stichprobe von Kaukasiern sind denen der Amerikaner nord-west-europäischen Ursprungs sehr ähnlich. Dies spricht für die Validität der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit und eine Vergleichbarkeit mit ggf. zukünftigen Studien zu dem GRIA4-Gen an anderen Nordeuropäern.

Für die der Italiener (Südeuropäer) ist die Ähnlichkeit etwas geringer. Noch geringer ist die Ähnlichkeit zu Japanern. Die Genotyp- und Allelfrequenzen der Chinesen schließlich, weichen stark von denen in dieser Arbeit betrachteten Kaukasiern ab.

Tabelle 26: Genotyp- und Allelfrequenzen der betrachteten SNPs in verschiedenen Populationen.

Population	n	SNP rs1445604					n	SNP rs10895853				
		Genotypen			Allele in %			Genotypen			Allele in %	
		AA	AC	CC	A	C		AA	AT	TT	A	T
Vorliegende Arbeit	424	25,7	49	25	50	50	418	29	48	23	53	47
HapMap-CEU	226	27	50	22	53	47	110	27	47	26	51	49
HapMap-TSI	176	21	48	32	44	56	X	X	X	X	X	X
HapMap-JPT	74	20	51	29	45	55	74	19	43	38	41	60
HapMap-CHB	82	12	54	34	39	61	82	2,4	49	49	27	73

Genotyp- und Allelfrequenzen nach dbSNP (NCBI, 2013); Schrift: fett=relevante Bereiche; Vorliegende Arbeit: deutsche Kaukasier aus München; HapMap-CEU: Utha-Einwohner mit Vorfahren aus Nord- und Westeuropa; HapMap-TSI: Italiener aus der Toscana; HapMap-JPT: Japaner aus Tokyo; HapMap-CHB: Han Chinesen aus Beijing).

Die Assoziation zur Schizophrenie gelang für Haplotypen in einer japanischen Stichprobe mit stark abweichenden Frequenzen bezüglich der in der vorliegenden Arbeit betrachteten SNPs. Diese Befunde sprechen, neben der Lage der untersuchten SNPs jenseits des Rekombinanten Hotspots (vgl. Abb.11, Tab.7b), für eine geringe Vergleichbarkeit mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie (Makino et al., 2003).

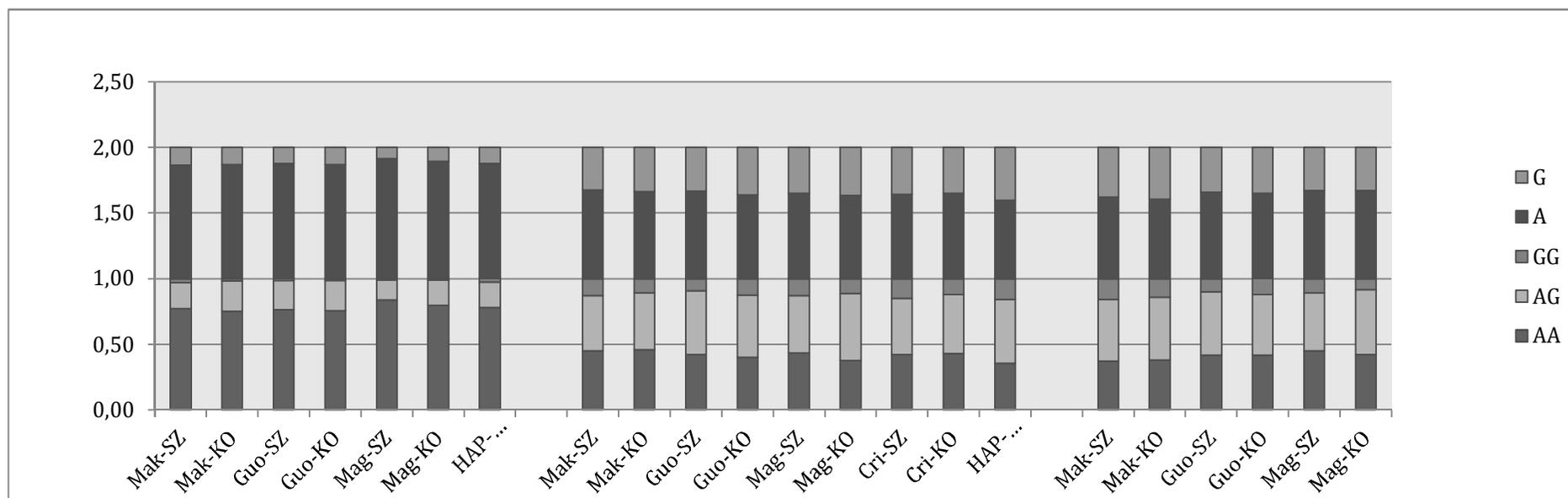
Assoziierte SNPs

Die von Makino et al. (2003) als Haplotyp mit der Schizophrenie assoziierten SNPs (rs609239- rs641574-rs659840) wiesen in den entsprechenden Referenzstudien sehr ähnliche **Genotyp- und Allelfrequenzen** auf. Dies galt sowohl für die anderen asiatischen (Guo et al., 2004; Crisafulli et al., 2012) als auch für die italienische (Magri et al., 2008) Stichprobe (vgl. Abb.12, Tab.27). Es ist anzunehmen, dass dies auch für die Stichprobe der vorliegenden Arbeit gilt. Die Frequenzen zweier in HapMap verfügbaren Polymorphismen (rs609239 und rs641574) für die europäische Population legen dies nahe (HapMap, 2012).

Die Haplotypfrequenzen der **3-Loki-Haplotypen** der Studien ähneln sich untereinander und jeweils im Vergleich Kontrolproband vs. Patient (vgl. Abb.13a, Tab.28a). Die Frequenzen der Japaner weichen jedoch stark ab. Am seltensten kommen die Risikohaplotypen in Chinesen und gesunden Japanern vor (<0,001). Am häufigsten sind die Risikohaplotypen in schizophrenen Japanern (0,022) und damit besonders prominent im Vergleich zu den restlichen Asiaten. Die Frequenz entspricht jedoch in etwa dem Vorkommen in gesunden und kranken Europäern (0,02 bzw. 0,015).

Die Haplotypfrequenzen der **2-Loki-Haplotypen** ist in Chinesen jeweils ähnlich (vgl. Abb.13b, Tab.28b), für AG und GA jedoch deutlich seltener. Der Risikohaplotyp kommt bei Japanern signifikant häufiger vor.

Populationsabhängig unterschiedliche LDs hätten für eine mangelnde Ergebnisreplikation verantwortlich gemacht werden können (Guo et al., 2004). Aber die Kopplung der Risikohaplotyp-Genregion war jeweils ähnlich stark wie bei Makino et al. (2003). Die LDs der drei Polymorphismen rs609239-rs641574-rs659840 waren bei Makino



rs609239

rs641574

rs659840

Abbildung 12: Grafische Darstellung der Genotyp- und Allelfrequenzen der SNPs rs609239-rs641574-rs659840 in den Referenzstudien

Tabelle 27: Die Genotyp- und Allelfrequenzen der SNPs rs609239-rs641574-rs659840 in den Referenzstudien

	rs609239					rs641574					rs659840				
	AA	AG	GG	A	G	AA	AG	GG	A	G	AA	AG	GG	A	G
Mak-SZ	0,77	0,2	0,03	0,865	0,135	0,45	0,42	0,13	0,675	0,325	0,37	0,47	0,16	0,62	0,38
Mak-KON	0,75	0,23	0,02	0,87	0,13	0,46	0,43	0,11	0,66	0,34	0,38	0,48	0,14	0,605	0,395
Guo-SZ	0,762	0,225	0,014	0,874	0,126	0,423	0,485	0,092	0,665	0,335	0,417	0,482	0,1	0,659	0,341
Guo-KON	0,755	0,229	0,0156	0,87	0,13	0,402	0,474	0,124	0,639	0,361	0,418	0,459	0,124	0,647	0,353
Mag-SZ	0,836	0,152	0,012	0,912	0,088	0,433	0,436	0,13	0,652	0,348	0,448	0,442	0,109	0,67	0,33
Mag-KON	0,798	0,19	0,012	0,893	0,107	0,377	0,512	0,111	0,633	0,367	0,421	0,496	0,083	0,669	0,331
Cri-SZ						0,43	0,45	0,12	0,65	0,35					
Cri-KON						0,42	0,43	0,15	0,64	0,36					
HAP-CEU	0,779	0,195	0,027	0,876	0,124	0,354	0,487	0,159	0,597	0,403					

$D'=0,913$ und bei Guo $D'=0,797$. Auch Crisafulli kann für eine starke Kopplung dieses Genbereiches über rs11226867-rs667174-rs641574 mit $D'=0,92$ herangezogen werden

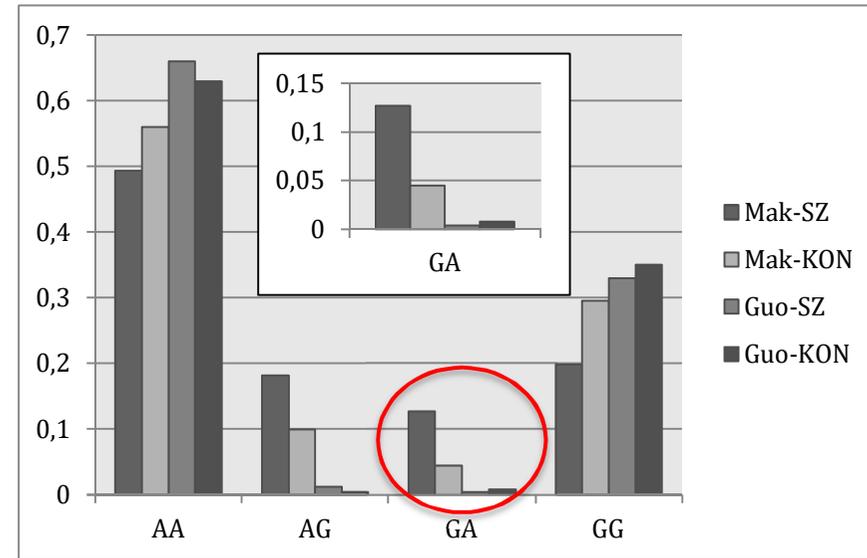
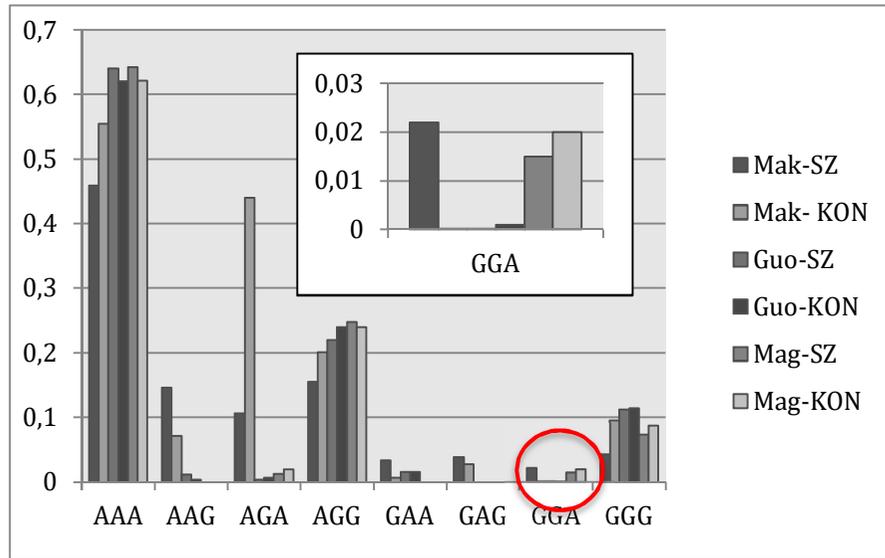
Eine regionale Begrenzung eines jungen Risikopolymorphismus bei Japanern wurde schon von Magri et al. (2008) als Erklärungsansatz gesehen. Diese Annahme lässt sich auch mit den Ergebnissen von Crisafulli et al. (2012) und der vorliegenden Arbeit vereinbaren.

Unabhängig von der Ethnizität wurde die Genregion des GRIA4-Gens mit Schizophrenie in Verbindung gebracht. Es wurden viele Suszeptibilitätsloki sowohl auf dem Chromosom 11 (Yamada et al., 2004; Stefansson et al., 2009; Ohi et al., 2012; Yue et al., 2011; Rietschel et al., 2012; Szatkiewicz et al., 2013) als auch in der direkten Umgebung (Blackwood et al., 2001, Stefansson et al., 2009) sowohl in europäischen, japanischen und anderen asiatischen Stichproben gefunden (vgl. Tab.2, Tab.6).

Sowohl in Stichproben hoher Kaukasieranteile (Seidman et al., 2002b, Delawalla et al., 2006, Depp et al., 2007) bzw. Deutscher (Albus et al., 1996; Moritz et al., 2002), als auch in Han Chinesen (Ma et al., 2007; Shan et al., 2013) sind die **Exekutivfunktionen** schizophrener Patienten beeinträchtigt. Das dopaminerge, adrenerge, und serotonerge System betreffende (Eisenberg & Berman, 2010; Barnes et al., 2011), sowie Funktionen an Synapsen vermittelnde (Nithianantharajah et al., 2013, Begemann et al., 2010) Gene wurden mit Exekutivfunktionen assoziiert. Die Assoziation fiel dabei bei Kaukasierern teilweise schwächer aus (Barnett et al., 2007).

Neben der Ethnizität könnten sich auch **Umweltaspekte** der unterschiedlichen Referenzstudien auf das Ergebnis ausgewirkt haben. Eine geringe genetische Disposition könnte bei krankheitsfördernden Umweltbedingungen zum Krankheitsausbruch geführt haben in einer anderen Umwelt jedoch nicht. Die Umwelt der untersuchten Stichproben divergierte teilweise stark. In der westlichen Welt steigen beispielsweise die Überlebenschancen trotz Zunahme der Geburtskomplikationen und Autoimmunerkrankungen (Wright et al., 1996; Benros et al., 2014). Auch liegt der Cannabiskonsum der Europäer und Amerikaner deutlich über dem der Asiaten (*United Nations Office on Drugs and Crime* (UNODC), 2006, 2011). Immer älter werdende Eltern in der westlichen Welt werden relevant, da auch das erhöhte Konzeptionsalter des Vaters ein Schizophrenierisiko zu bergen scheint (Wohl & Gorwood, 2007). Ebenso sind signifikante Unterschiede zwischen den Studien hinsichtlich Urbanisation, Virusinfektionsinzidenz, Unterernährung und sonstigen Stressoren wie soziale Misstände, die sich risikomodulierend auswirken, anzunehmen (Harrison, 2004; Allardyce & Boydell, 2006).

Dazu kommen Einflüsse der Umwelt direkt auf die Genetik bzw. die Genexpression wie beispielsweise Alkohol, Drogen, Stress, Diabetes, Medikamente Infektionen und



a) b)
Abbildung 13: Grafische Darstellung der Haplotypfrequenzen des Risikohaplotypen aus der Studie Makino et al. (2003) im Vergleich mit den anderen Referenzstudien a) der 3-Loki-Risikohaplotypen, b) der 2-Loki-Risikohaplotypen (vgl. Tab.28).

Tabelle 28: Tabellarische Darstellung der Haplotypfrequenzen des Risikohaplotypen aus der Studie Makino et al. (2003) im Vergleich mit den anderen Referenzstudien

a) der 3-Loki-Risikohaplotypen

b) der 2-Loki-Risikohaplotypen (vgl. Abb.13).

	AAA	AAG	AGA	AGG	GAA	GAG	GGA	GGG
Mak-SZ	0,459	0,146	0,106	0,155	0,033	0,38	0,022	0,042
Mak-KON	0,554	0,071	0,44	0,201	0,007	0,028	0	0,095
Guo-SZ	0,64	0,012	0,004	0,22	0,016	n	0	0,112
Guo-KON	0,62	0,004	0,007	0,24	0,016	n	0,001	0,114
Mag-SZ	0,642		0,013	0,248			0,015	0,073
Mag-KON	0,621		0,02	0,24			0,02	0,087

	AA	AG	GA	GG
Mak-SZ	0,493	0,182	0,127	0,198
Mak-KON	0,56	0,099	0,045	0,295
Guo-SZ	0,66	0,045	0,004	0,33
Guo-KON	0,63	0,295	0,33	0,35

Entzündungen (Khandaker et al., 2013; Girshnkin et al., 2014; Akdeniz et al., 2014; Nielsen et al., 2014; Donoghue et al., 2014). Beispielsweise modifizieren CMV-Infektionen entsprechend Genotypen schizophrenieassoziiierter SNPs der HLA-Regionen das genetische Psychoserisiko (Borglum et al., 2014; Avramopoulos et al., 2015). Selbige stehen auch teilweise im Zusammenhang mit der Schizophrenie-Ätiologie bzw. sind als Exekutivfunktionsleistungen beeinflussend beschrieben worden (Johnson-Selfridge & Zalewski, 2001; Harrison, 2004; Semple et al., 2005; Allardyce & Boydell, 2006). Diese Zusammenhänge unterstreichen die Bedeutung der Genetik. Gleichzeitig deuten sie aber auch auf die Schwierigkeit der Ursachenzuordnung hin. Die Kandidatengen-Umwelteinfluss-Interaktion ist Gegenstand aktueller Forschung (van Os et al., European Network of National Networks studying Gene-Environment Interactions in Schizophrenia, 2014).

4.2.2 Auswahlkriterien

Unverfälscht und gut vergleichbar macht die Studien die ethnische Homogenität als Bedingung und die Blutsverwandschaft als Ausschlusskriterium sowohl der vorliegenden Studie als auch der meisten Referenzstudien (Makino et al., 2003; Guo et al., 2004; Magri et al., 2008). Lediglich in dem Artikel von Crisafulli et al. (2012) wurde die Verwandtschaft nicht als Ausschlusskriterium genannt.

Die Infektionskrankheiten Hepatitis und HIV führten nur in der vorliegenden Studie zum Ausschluss. Dies könnte zu einer Verzerrung der Ergebnisse geführt haben.

Die **Schizophrenie-Diagnose** der Patienten wurde sowohl bei der Vorliegenden, als auch bei allen Referenzstudien, dem Forschungsstandard entsprechend, anhand DSM Kriterien gestellt (Makino et al., 2003; Guo et al., 2004; Magri et al., 2008; Crisafulli et al., 2012). Lediglich die Versionen unterschieden sich. So erfolgte die Diagnosestellung bei der Vorliegenden, Makino et al. (2003) und Crisafulli et al. (2012) anhand DSM-IV, bei der Arbeitsgruppe Guo et al. (2004) anhand des DSM-III-R und bei Magri et al. (2008) anhand der DSM-IV-TR Version. Damit gehören aber alle zu den neueren, explizite Diagnosekriterien fordernden, multiaxialen und deskriptiven Versionen. Sie unterscheiden sich nur in kleinen Revisionen und Korrekturen (APA, American Psychiatric Association, 1987, 1994, 2000). Eine gute Vergleichbarkeit ist somit gegeben. Die Diagnosekriterien der vorliegenden Arbeit sind zudem mit der einzigen, eine Assoziation beschreibenden Referenzstudie identisch (Makino et al., 2003).

Zusätzliche Bedingungen, die an die Patienten in der vorliegenden Studie gestellt wurden, waren im Vergleich sehr umfangreich. So wurden schizoaffektive Störungen, Störungen des schizoaffektiven Formenkreises, drogeninduzierte und organische Psychosen ausgeschlossen. Auch führten Autismus oder eine tiefgreifende Entwicklungs-

störung, Epilepsie, Enzephalopathie, Lues II-Infektionen oder Schädelhirntraumen vor der Erstdiagnose zum Ausschluss. Andere Studien machten teilweise keine Angaben bezüglich Ausschlusskriterien der schizophrenen Patienten (Makino et al., 2003; Guo et al., 2004). Magri et al. (2008) forderte ein gewisses Maß an Verständnis und Aufmerksamkeit, die Abwesenheit einer Lebens-DSM-IV-TR Achse 1 Erkrankung sowie den Ausschluss von Nikotin- und Coffeinabusus (Magri et al., 2008). Bei der Arbeitsgruppe um Crisafulli (2012) führten schwere, instabile medizinische bzw. neurologische Konditionen, eine aktuelle Behandlung mit einem langanhaltenden Antipsychotikum sowie Alkohol und Substanzabusus zum Ausschluss (Crisafulli et al., 2012).

Eine genetische Homogenität der beiden untersuchten Gruppen gelang auch durch die sorgfältige **Kontrollprobandenauswahl**. In der vorliegenden Arbeit wurde verlangt selbst keine psychiatrische Erkrankung entsprechend DSM-IV Achse 1 oder 2 Diagnosen oder relevante somatische Störung sowie keine positive Familienanamnese diesbezüglich zu haben.

In einer Referenzstudie wurden gar keine Angaben hinsichtlich Ausschlusskriterien der Gesunden gemacht (Guo et al., 2004). In der Studie von Makino et al. (2003) wird beschrieben, dass die Kontrollprobanden „psychiatrisch unauffällig“ seien. Crisafulli et al. (2012) verlangten den Ausschluss einer DSM-IV Diagnose. Magri et al. (2008) schlossen neben Lebens DSM-IV-TR Achse 1 Erkrankung auch potenzielle Kontrollprobanden mit einer Familienanamnese für Psychose und Stimmungserkrankungen sowie mit Nikotin- oder Coffeinabusus aus (Magri et al., 2008). Sie kam damit als andere europäische Studie auch hinsichtlich Ein- und Ausschlusskriterien der Vorliegenden am nächsten.

Insgesamt unterscheiden sich die Studien lediglich in der Präzision der Eingrenzung, sodass die jeweils gegenübergestellten Stichproben gut vergleichbar sind.

Potenziell einflussreiche Kovariablen wie beispielsweise Infektionskrankheiten (Khandaker et al., 2013), Kopfverletzungen (David & Prince, 2005), Cannabiskonsum (Semple et al., 2005; Degenhard & Hall, 2006) führten zum Ausschluss. Dies machte wahrscheinlich, dass detektierte Assoziationen tatsächlich auf Genvarianten beruhen. Sie könnten aber im Rahmen einer multifaktoriellen Erkrankung auch essentielle Bedingungen für den untersuchten genetischen Einfluss gebildet haben, welcher so nicht erkannt werden konnte.

Die Assoziation wurde in einer Studie weniger strenger Ein- und Ausschlusskriterien beschrieben (Makino et al., 2003). Dies ist konform mit einem aktuellen Trend in der genetischen Forschung andere, krankheitsübergreifende Einteilungen vorzunehmen (Van Winkel et al., 2010; Lee et al., 2012). Eine Diagnoseausweitung führte oftmals

zum Erfolg, wenn eine Assoziation mit der Schizophrenie misslang (O'Donovan et al., 2008; Williams et al., 2011a, b).

4.2.3 Stichprobeneigenschaften

In der vorliegenden Arbeit sind schizophrene Patienten der fünf Haupt-**Subtypen** mit- einbezogen worden. Die Vergleichsstudien machten keine Aussagen diesbezüglich. Magri et al. (2008) unterteilten ihre Stichprobe in paranoid vs. nicht-paranoid.

Es ist somit nicht auszuschließen, dass Patienten seltener Unterformen und post-schizophrener Depressionen bei den Referenzstudien mit eingeschlossen wurden. Außerdem ist anzunehmen, dass sich die Häufigkeitsverteilung der Subtypen innerhalb der Referenzstudien unterscheidet. Beides würde die Vergleichbarkeit schmälern.

Bezüglich der Phase und dem Schweregrad der Erkrankung wurden nur von Crisafulli et al. (2012) Aussagen gemacht. Alle Patienten waren stationär. Schweregrad und Erstmanifestationsalter wurde festgehalten. Das Erstmanifestationsalter wurde auch von Magri et al. (2008) angegeben und lag mit 24 Jahren vier Jahre unter dem der von Crisafulli et al. (2012). Die Schizophrenie-Patienten der vorliegenden Arbeit waren bei Diagnosestellung stationär. Diese Faktoren könnten sich theoretisch auf die unterschiedliche genetische Belastung und damit das Erkennen einer Assoziation ausgewirkt haben.

Für PANSS, paranoid vs. nicht-paranoid wurde keine signifikante Auswirkung auf die GRIA4-Polymorphismen gefunden (Magri et al., 2008; Crisafulli et al., 2012). Exekutiv-funktionsleistungen konnten in der vorliegenden Arbeit mit einer SNP-Variation assoziiert werden. Dies ist konform mit dem Trend Krankheit übergreifende Einteilungen vorzunehmen (O'Donovan et al., 2008; Van Winkel et al., 2010; Williams et al., 2011a, b; Lee et al., 2012; van Os et al., European Network of National Networks studying Gene-Environment Interactions in Schizophrenia, 2014).

Das **Alter** war in der vorliegenden Studie signifikant unterschiedlich zwischen Patienten, 39 Jahre, und Kontrollprobanden, 48 Jahre.

Das Durchschnittsalter der Studienteilnehmer von 45 Jahren liegt in dem für den Test zugelassenen Altersbereich (Heaton et al., 1993) und ähnelt den zum Vergleich herangezogenen Studien (Makino et al., 2003; Guo et al., 2004; Magri et al., 2008; Crisafulli et al., 2012; vgl. Abb.14). In Bezug auf die Schizophrenie-Assoziation ist ein frühes Erstmanifestationsalter und daher stärkere genetische Belastung wahrscheinlich.

Die Genexpression von GRIA4 ist abhängig vom Entwicklungsgrad (Monyer et al., 1991; Zhu et al., 2000; Gomes et al., 2007). Auch scheint die WSCT-Leistung, besonders KK, mit steigendem Alter zu sinken (Heinrichs & Awad, 1993), wobei sich das Alter bei an Schizophrenie erkrankten stärker als bei Gesunden auf die Exekutivfunktio-

oen auszuwirken scheint (Kurtz, 2005; Frangou, 2010). Bei sehr inhomogener Altersverteilung, von neun Jahren zwischen den Gruppen, könnte diese trotz MANOVA-Ausgleich relevant geworden sein. Das unterschiedliche Alter könnte sich dabei stärker auf die Ergebnisse ausgewirkt haben, als die unterschiedlichen Genotypen.

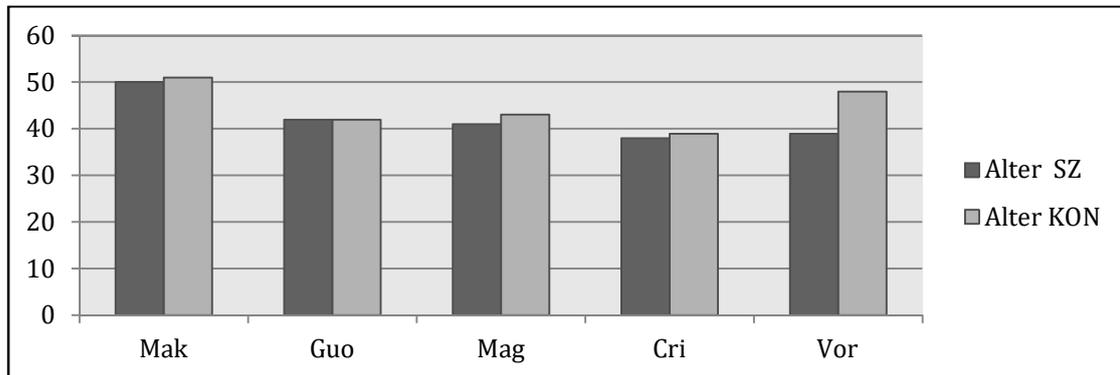


Abbildung 14: Grafische Darstellung der Altersverteilung der Referenzstudien

Die Stichprobe für welche Makino et al. (2003) eine Assoziation fanden ist mit 50 Jahren signifikant älter als alle anderen Vergleichsstudien (Makino et al., 2003; Guo et al., 2004; Magri et al., 2008; Crisafulli et al., 2012). Ein früheres Erstmanifestationsalter und damit eine tendenziell höhere genetische Belastung kann daher nicht als Erklärungsansatz für die signifikante Assoziation in der Studie von Makino et al. (2003) dienen.

Auswirkungen des **Geschlechts** auf das Schizophrenie-Risiko sind beschrieben (Castle et al., 1991; Aleman et al., 2003; McGrath et al., 2004; Picchioni & Murray, 2007), nicht jedoch auf Exekutivfunktionen (Hoff et al., 1998; Bilder et al., 2000; El Hamaoui et al., 2006). In den aktuellen Studien (Magri et al., 2008; Crisafulli et al., 2012) und besonders in der Vorliegenden überwiegen die männlichen Schizophrenie-Patienten die weiblichen signifikant. Während in der Vorliegenden 64,3% der Patienten männlich waren, waren es nur 49,0% der Kontrollen (vgl. Abb.15). Das Geschlecht fließt als Kovariable mit in die Berechnung ein. Das männliche Geschlecht birgt ohnehin ein größeres Erkrankungsrisiko, sodass der GRIA4-Einfluss in den Erkrankten der vorliegenden Studie eventuell nicht so prominent wie in der Stichprobe von Makino et al. (2003) war. Hier war die Geschlechterverteilung ausgeglichen (vgl. Abb.15). Bei Guo et al. (2004), war die Geschlechterverteilung hingegen auch ausgeglichen, ohne dass ein Zusammenhang gefunden (vgl. Abb.15). Daher ist eine ursächliche Auswirkung durch inhomogene Geschlechterverteilung nicht anzunehmen. Bei der Analyse der Exekutivfunktionen spielten die Geschlechtsunterschiede keine Rolle. Hier wurde eine Assoziation erkennbar.

Das **Schulbildungsniveau** war sowohl zwischen als auch innerhalb der Gruppen weitestgehend homogen. Es war gleichmäßig auf drei Niveaus verteilt, wobei der Schwer-

punkt auf Abiturienten lag. Die Schulbildung floss ebenfalls als Kovariable in die Auswertung mit ein.

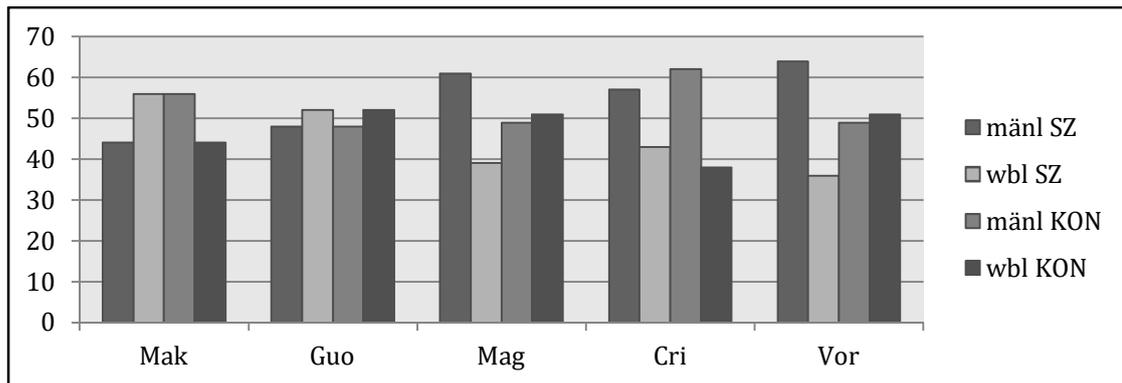


Abbildung 15: Grafische Darstellung der Geschlechterverteilung der Referenzstudien

Dies entspricht jedoch nicht der Schulbildung des allgemeinen Bundesdurchschnitts. Beispielsweise lag laut statistischem Bundesamt der Anteil der Bevölkerung im Jahr 2012 mit Fachhochschul- oder Hochschulreife bei 27,3%. Im Gegensatz dazu liegt der Anteil der Studienteilnehmer mit hohem Bildungsniveau bei 38,7% (Statistisches Bundesamt, 2014). Der Anteil an Abiturienten ist höher als im Bundesdurchschnitt. Das könnte daran liegen, dass Menschen mit höheren Bildungsabschlüssen eher bereit sind, an Studien teilzunehmen. Dies könnte das Ergebnis verfälscht haben.

Die Beeinträchtigung der Exekutivfunktionen ist relativ unabhängig von der Intelligenz und eine Assoziation mit der Schizophrenie ist noch bei niedrigem Kognitionsniveau gegeben (Evans et al., 1997; Bilder et al., 2000). Denkbar wäre dennoch ein Mindestintelligenzniveau, ab dem sich die Genvariante auf die Exekutivfunktionen auswirken kann. Da das Bildungsniveau der Stichprobe jedoch hoch und die Exekutivfunktionsleistungen insgesamt gut waren, ist dies für die Interpretation der vorliegenden Arbeit irrelevant.

Hinweise auf **Trainingseffekte** sind außerdem aufzuführen (Everett et al., 2001; Lopez Luengo & Vazquez, 2003; Franck et al., 2013). So wären bei Personen, die berufsbedingt ihre Exekutivfunktionen trainieren, bessere Ergebnisse trotz ggf. stärkerer genetischer Suszeptibilität denkbar.

Die betrachteten Patienten waren psychiatrisch **mediziert**- die Kontrollprobanden hingegen nicht. Hinsichtlich der Exekutivfunktionsleistung wurde somit eine inhomogene Stichprobe betrachtet. Zumindest bei schizophrenen Patienten scheint sich die Medikation auf die Exekutivfunktionsleistung auszuwirken (Johnson-Selfridge & Zalewski, 2001; Woodward et al., 2005). Einen Hinweis auf mögliche Relevanz dieses Phänomens liefert eine Studie bezüglich WCST-KK, den am konsistentesten replizierten WCST-Parameter. Es konnte lediglich ein Trend für einen Unterschied Nicht-Medizierter vs. Gesunder gefunden werden (Saykin et al., 1993). Auch sind Effekte wie Levelabfälle unter anderem der GLUR4-Untereinheit beschrieben (Healy & Meador-

Woodruff, 1997). Da GLUR4 jedoch hauptsächlich in der frühen Entwicklung während der Bildung des neuronalen Netzwerkes relevant zu sein scheint (Sagata et al., 2010), dürfte eine medikationsbedingt verminderte Expression die Testergebnisse unwesentlich beeinträchtigt haben.

Die **Größe der Stichprobe** ist auch im Zusammenhang mit den Studienergebnissen zu diskutieren, da kleine Stichproben nicht repräsentativ genug sind und große Stichproben zu hohe Falsch-Positiv-Raten haben (Sullivan, 2007).

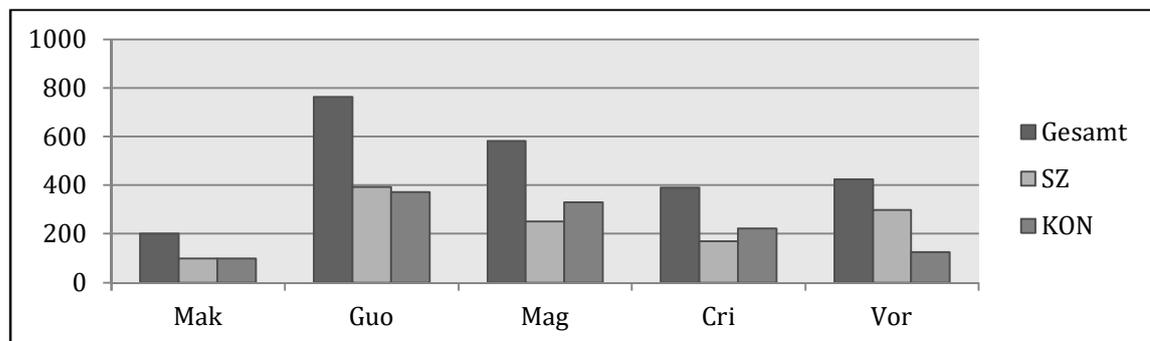


Abbildung 16: Grafische Darstellung der Stichprobengröße der Referenzstudien

Die vorliegende Arbeit betrachtet 424 Individuen bei 126 schizophrenen Patienten. Die einzige eine Assoziation erkennende Studie ist mit 200 Individuen halb so groß wie die Vorliegende. Mit 100 Schizophrenie-Patienten ist die Anzahl an Erkrankten ähnlich hoch (Makino et al., 2003; vgl. Abb.16).

Alle anderen, keine Assoziation findenden, betrachteten ebenfalls eine mindestens doppelt so große Stichprobe (Guo et al., 2004: 764; Crisafulli et al., 2012: 391) bei einer mindestens doppelt so hohen Anzahl schizophrener Patienten (Guo et al., 2004: 372; Crisafulli et al., 2012: 221). Mangelnde Repräsentanz bzw. ein zufällig positives Ergebnis bei der kleinsten Stichprobe wäre somit ein denkbarer Erklärungsansatz für das positive Ergebnis von Makino et al. (2003).

SNP-Assoziationen mit der Schizophrenie wurden bereits für kleinere (Fujii et al., 2003: 200), größere (Li et al., 2011: 2550) und ähnlich große Stichproben im Vergleich zur Vorliegenden beschrieben (Yu et al., 2012: 590). Außerdem konnte in denselben Studien, welche für GRIA4 keinen Zusammenhang fanden, für andere AMPAR-Untereinheiten wie GLUR1 oder GLUR3 Assoziationen gefunden werden (Magri et al., 2006; Magri et al., 2008). Daher kann die Stichprobengröße alleine nicht für die mangelnde Assoziation verantwortlich gemacht werden.

4.2.4 Studiendesign

Die vorliegende Studie ist als Fall-Kontroll-Assoziationsstudie der Schizophrenie und des Endophänotyps Exekutivfunktion konzipiert. Sie bietet den Vorteil der gemeinsamen Betrachtung der Gen-Schizophrenie-Assoziation und der Gen-Kognitions-

Assoziation in der gleichen Stichprobe. So kann neben der Aussage über jeweilige genetische Assoziationen das Endophänotypenkonzept analysiert werden.

Assoziationsstudie

Eine Assoziationsstudie mit Fall-Kontroll-Design bot eine sehr moderne, sensitive Methode, selbst kleine Geneffekte zu detektieren und trotz begrenztem Zeit- und Kostenaufwand verlässliche Ergebnisse zu bringen (Held, 2010). Eine Assoziation ließe, bei Attraktivität durch Lage und Pathophysiologie, eine Kausalität wahrscheinlich machen, obwohl diese im Gegensatz zu Kopplungsstudien streng genommen nicht gegeben ist. Konnten oft andere genetische Varianten wie dCNVs (Stefansson et al., 2008; Rujescu et al., 2009), VNTRs (Prata et al., 2009) oder Haplotypen (Hennah et al., 2003; Makino et al., 2003; Maria et al., 2012) erfolgreich mit der Schizophrenie assoziiert werden, so gelang dies auch bereits für einzelne SNPs (Li et al., 2011; Yu et al., 2012).

Für das Gen GRIA4 gelang bisher keine SNP-Assoziation. Lediglich Haplotypen des Gens konnten mit der Schizophrenie assoziiert werden (Makino et al., 2003). Haplotyp-Assoziationen sind sensitiver. Oft wurden in Studien wie auch in einer Referenzstudie, in denen SNP-Assoziation nicht möglich waren, für Haplotypen Assoziationen gefunden (Makino et al., 2003; Maria et al., 2012). In anderen Referenzstudien führte bei fehlender SNP-Assoziation jedoch auch die Untersuchung von Haplotypen zu keiner Assoziation (Guo et al., 2004; Magri et al., 2008; Crisafulli et al., 2012).

Endophänotypen

Die Erhöhung der statistischen Power durch Homogenisierung mittels des Endophänotyps Exekutivfunktionen ist vielversprechend (Meyer-Lindenberg & Weinberger, 2006). Für nWDH-F% des WCST gelang in der vorliegenden Arbeit die Assoziation mit dem SNP rs1445604 des GRIA4-Gens. Dem Endophänotypenkonzept entsprechend macht dies GRIA4 zu einem potenziellen Suszeptibilitätsgen der Schizophrenie.

In einer Studie gelang eine Exekutivfunktionsassoziation nur in Gesunden (Barnett et al., 2007). Der Endophänotyp könnte in der vorliegenden Arbeit, aufgrund der gemeinsamen Betrachtung schizophrener Patienten und Gesunder, teilweise durch die Erkrankung verschleiert worden sein (Braff et al., 2007). Auch damit einhergehende andere Einflussparameter wie die Medikation, könnten Schlussfolgerungen bezüglich der Genetik erschwert haben.

Genebene

Es wurden zwei Basenaustauschpolymorphismen auf der genetischen Ebene analysiert. Über den Kopplungsbereich der zwei gewählten SNPs sind verlässliche Aussagen zu machen- nicht jedoch für das gesamte GRIA4-Gen, da diese das gesamte Gen ungenügend abdecken (Makino et al., 2003; Crisafulli et al., 2012; vgl. Abb.11).

Im Vergleich zu Arbeiten, die sich auf Analysen der Rezeptoren also Genprodukte beziehen – wie beispielsweise die Glutamatrezeptordichte und Untereinheitenkomposition (Vawter et al., 2002; Rubio et al., 2012)- wird keine Information darüber erhoben, ob das Gen überhaupt exprimiert wird, bzw. welche funktionellen Veränderungen des Proteins durch entsprechende Mutationen hervorgerufen werden. Als Vorteil der Genanalyse kann jedoch von einer Unabhängigkeit von aktuellen Einflussparametern, wie beispielsweise einer Medikamenteneinnahme ausgegangen werden.

Falsch-Positivität

Falsch-Positivität aufgrund anders bedingter genetischer Unterschiede, die nicht mit der Schizophrenie bzw. der Exekutivfunktion assoziiert sind, stellt ein Risiko dar (Held, 2010). Durch eine MANOVA wurden solche Einflüsse zwar weitestgehend eliminiert, jedoch für einige möglicherweise relevante, wie beispielsweise den Krankheitsbeginn, nicht. Zudem ist zu bedenken, dass ggf. gar nicht alle Störgrößen bekannt sind (Held, 2010).

4.2.5 Analysemethoden

Eine **mangelnde Sensibilität** der Detektion der exekutiven Dysfunktionen durch neurokognitive Tests könnte für mangelndes Erkennen von Assoziationen verantwortlich gemacht werden. Variationen der neuronalen Aktivität während neurokognitiver Tests und Verbindungsstärke zu anderen Regionen korrelieren nur moderat mit den Leistungsvariationen (Goghari, 2011; Su et al., 2013).

Ohne Testergebnis-Unterschied wurden in Ruhe und während des WCSTs seitendifferente abnorme Blutflüsse präfrontal bei medizierten und unmedizierten Schizophrenie-Patienten registriert (Kawasaki et al., 1993; Parellada et al., 1994). Nur in Gesunden korrelierten Testergebnisse mit der metabolischen Aktivität (Volz et al., 1998).

Bei dysfunktionalem GLUR4 aber ggf. **kompensatorisch** abnormem DLPFC (Unschuld et al., 2014; Fornito & Bullmore, 2015), wären unauffällige Testergebnisse denkbar. Beispielsweise könnte eine vermehrte Expression dysfunktionaler GLUR4 im DLPFC schizophrener Patienten Defizite ausgleichen. Während erfolgreicher Kompensation wären dann keine Exekutivfunktionsdefizite in neuropsychologischen Tests und entsprechende Risikovarianten des GRIA4-Gens würden nicht detektiert.

Exekutivfunktionen regulieren viele andere Prozesse (Chan et al., 2008). Sie sind **komplex** und daher zwar potenziell durch weniger Gene determiniert als die Schizophrenie-Symptome, jedoch ggf. immer noch zu umfassend um den Einfluss von GRIA4-Genvarianten zu erkennen.

Eine positive Genassoziation gelang oft nur zu **Teilaspekten** der Exekutivfunktionen oder neurophysiologischen bzw. neuroanatomischen Korrelaten (Bombin et al., 2008;

Eisenberg & Berman, 2010; Barnes et al., 2011). Auch zuvor beschriebene Einschränkungen wie „nur in Gesunden“ oder „stärkere Assoziation für Nichtkaukasier als für Kaukasier“ (Barnett et al., 2007) machen eine mangelnde Assoziation in der vorliegenden Arbeit plausibel.

Speziell der WCST

Der WCST bildet die komplexen Exekutivfunktionen gut ab und stellt im Vergleich einen besonders guten Endophänotyp dar (Johnson-Selfridge & Zalewski, 2001; vgl. Tab.3). So ist eine besonders hohe Assoziation mit der Schizophrenie (Dickinson et al., 2007; Reichenberg & Harvey, 2007), selbst bei geringen kognitiven Fähigkeiten (Bilder et al., 2000) und eine sensible Abgrenzung zu anderen psychiatrischen Erkrankungen beschrieben (Cuesta et al., 1995; Johnson-Selfridge & Zalewski, 2001; Martinez-Aran et al., 2002; Seidman et al., 2006; Waford & Lewine, 2010; Rady et al., 2012). Die Testergebnisse des WCST unterschieden sich im Gegensatz zu anderen Exekutivfunktionstests signifikant zwischen schizophrenen Patienten und psychotischen Angehörigen sowie Angehörigen affektiver Psychosen (Wolf et al., 2002; Seidman et al., 2006). Der Test erwies sich als stabil. Konkret wurde eine Unabhängigkeit vom Alter und der Medikation bestätigt. Bezüglich Schweregrad und Dauer waren die Ergebnisse jedoch inhomogen (Addington et al., 1991; Ragland et al., 1996; McGrath et al., 1997; Burdick et al., 2006; El Hamaoui et al., 2006; Breton et al., 2011). Oft wurde eine Korrelation mit Negativ-, Disorganisations- und Positivsymptomen beschrieben (Johnson-Selfridge & Zalewski, 2001; Thoma & Daum, 2005; Dibben et al., 2009; Polgar et al., 2010).

Eine Heritabilität wurde sowohl in Gesunden (Kremen et al., 2007; Chen et al., 2009) als auch in schizophrenen Patienten (Szöke et al., 2005; Snitz et al., 2006; Cole et al., 2011; Godinez et al., 2011; Lin et al., 2013) bestätigt.

Eine Kosegregation mit dem genetischen Risiko für die Exekutivfunktionen wurde bestätigt (Ma et al., 2007; Scala & Lasalvia, 2010).

Eine mit der gemeinsamen Genmenge übereinstimmende Abstufung zwischen monozygoten und dizygoten Zwillingen gelang (Owens et al., 2011). Die auch auf eine Kosegregation hinweisende „Dreierabstufungen“ erkrankt-angehörig-gesund gelang in kaukasischen und deutschen Studien (Klemm et al., 2006; Han et al., 2010; Scala & Lasalvia, 2010; Owens et al., 2012; Egan et al., 2001a; Cole et al., 2011). Insgesamt wurde die Abstufung für den WCST inkonsistent beschrieben und war für andere Exekutivfunktionstests teilweise signifikanter (Hughes et al., 2005; Snitz et al., 2006; Szöke et al., 2006; de la Serna et al., 2011; Hu et al., 2011; Sevik et al., 2011). Auch wurde bei kleiner bis mittlerer Aggregation der WCST-Punkte in Familienangehörigen schizophrener Patienten die Anwendung des Endophänotyps als limitiert bezeichnet (Lin et al., 2013).

Lin et al. (2013) beschrieb schlechtere Ergebnisse für Patienten aus Multiplexfamilien als für solche aus Simplexfamilien. Exekutivfunktionsleistungen schizophrener Patienten mit familiärer waren signifikant schlechter die der sporadischen Schizophrenie (Birkett et al., 2008; Erol et al., 2012). Dies spricht für eine Ausprägung des Endophänotyps erst ab einer gewissen genetischen Belastung, welche in Gesunden sensibler detektierbar ist.

Sinnvoll ist es ausgewählte **Dimensionen** zu betrachten, welche alleine oder in Kombination gewisse Anteile der Gesamtvarianz einer Testleistung erklären (Backhaus et al., 2008). Zuvor wurden nWDH-F, WDH-F und Fehler um ein Set zu beenden als die Leistung ausreichend repräsentierend beschrieben (Bell et al., 1997). Zudem wurde nWDH-F, als einzelner Faktor nicht mit allen anderen korrelierend, dem Faktor generelle Exekutivfunktionen, alle anderen zusammenfassend, gegenüber gestellt (Polgar et al., 2010). Prozentwerte reflektieren die Leistung akkurater als Rohwerte und eignen sich besonders für Forschungszwecke (Heaton et al., 1993; Polgar et al., 2010). Entsprechend wurden hier die WCST Kategorien KK, WDH-F% und nWDH-F% zur Abbildung der Exekutivfunktionen gewählt.

Die einzelnen **Dimensionen bezüglich der Erfüllung der Endophänotypenkriterien** gegenüberstellend kristallisiert sich eine Ähnlichkeit von KK und WDH-F vs. nWDH-F heraus. So weist KK, im Gegensatz zu nWDH-F, eine besonders starke Krankheitsassoziation (Laws, 1999; Everett et al., 2001; Ma et al., 2007; Knowles et al., 2010) und Abgrenzung gegenüber anderen Erkrankungen (Martinez-Aran et al., 2002; Martinez-Aran et al., 2002) auf. KK und WDH-F% sind sehr stabil (Rund, 1998; Szöke et al., 2008) und unabhängig von der Medikation (Mohamed et al., 1999; Hill et al., 2004a), jedoch interventionell besserbar (Everett et al., 2001; Lopez Luengo & Vazquez, 2003; Franck et al., 2013) und korrelieren im Gegensatz zu nWDH-F mit dem Schweregrad und der Dauer der Erkrankung (Heinrichs & Awad, 1993; Cuesta et al., 1995). Für KK wurde im Gegensatz zu den anderen Dimensionen eine Abhängigkeit vom Alter festgestellt (Heinrichs & Awad, 1993; El Hamaoui et al., 2006). Eine Heritabilität in Gesunden wird für WDH-F und nWDH-F als klein bis moderat beschrieben (Godinez et al., 2011). Eine Heritabilität in schizophrenen Patienten wurde in einer aktuellen europäischen Studie weder für WDH-F noch für KK bestätigt (De la Serna et al., 2011). Auch eine dem genetischen Risiko entsprechende Ausprägung bzw. „Dreierstufenabgrenzung“ war stärker für nWDH-F als für WDH-F oder KK (Faraone et al., 2000, Ismail et al., 2000; Breton et al., 2011) auch wenn eine Kosegregation für KK inklusive einer Abstufung zwischen sporadischer und familiärer Schizophrenie beschrieben wurde (Ma et al., 2007; Erol et al., 2012).

Die unterschiedlichen Dimensionen konnten **bisher** unterschiedlich erfolgreich angewendet werden. Es gelang eine Genassoziationen zu jeweils einem der anderen untersuchten Dimensionen- KK bzw. WDH-F (Barnett et al., 2007; Li et al., 2008). Dies legt die Abbildung unterschiedlicher Teilaspekte der Dimensionen nahe. Die Assoziation mit nWDH-F% im Rahmen dieser Studie sollte folglich differenziert betrachtet werden.

Bei der **Testauswertung** sind die Einflüsse der **Stichprobeneigenschaften** auf die unterschiedlichen Dimensionen zu diskutieren. Alter und Bildung, nWDH-F beeinflussend (Heaton et al., 1993; Bell et al., 1997), wurden in der MANOVA beachtet und für nWDH-F wurde eine Assoziation gefunden. Manifestationsalter, Erkrankungsdauer und Schweregrad, für KK und WDH-F zusätzlich relevant (Heinrichs & Awad, 1993, Cuesta et al., 1995; Rajji et al., 2009), hingegen nicht und für entsprechende Dimensionen konnte keine Assoziation gefunden werden. Außerdem ist bei KK und WDH-F eine Verbesserung durch Intervention ausgeprägter als bei nWDH-F (Everett et al., 2001; Lopez et al., 1999; Hill et al., 2004a).

Die Unabhängigkeit von der Medikation (Mohamed et al., 1999; Hill et al., 2004a) und die Zeitstabilität wiederum (Rund, 1998; Szöke et al., 2008) waren für KK und WDH-F% größer als bei nWDH-F%.

In der vorliegenden Arbeit wurde die **Computerversion** des WCST verwendet. Die den WCST als Endophänotyp stützenden Studien bezogen sich jedoch des Öfteren auf die Kartenversion oder andere Kategorien, was jedoch vernachlässigbar ist (Hellman et al., 1992; Artiola i Fortuny & Heaton, 1996). Eine Objektivität bei der Durchführung und Auswertung durch Computer und Studienleitung war gewährleistet.

Es sind **ethnizitäts- bzw. nationsspezifische Trends** bezüglich der Ergebnisse erkennbar. Speziell in Studien mit hohen Kaukasieranteilen wurden beeinträchtigte WCST-Leistungen schizophrener Patienten gegenüber gesunder Kontrollprobanden - für den WCST insgesamt sowie für WCST-KK- beschrieben (Albus et al., 1996; Fucetola et al., 2000; Moritz et al., 2002; Seidman et al., 2002b; Depp et al., 2007). In Kaukasier gelang die Abstufung erkrankt-angehörig-gesund für WCST-KK und WDH-F (Egan et al., 2001a; Cole et al., 2011). Interessanterweise wurde in einer aktuellen europäisch-amerikanischen Studien für WCST-KK und WDH-F% unter den Betroffenen kein Unterschied zwischen familiärer und sporadischer Schizophrenie gefunden. Die Leistungen der Angehörigen familiärer Schizophrenie hingegen waren signifikant schlechter als die der Sporadischen (Birkett et al., 2008). Die Endophänotypkriterien sind in Kaukasier für den WCST insgesamt, und die Dimensionen KK und WDH-F(%) bestätigt worden. Konkret für die in der vorliegenden Arbeit assoziierte Dimension nWDH-F% liegen diesbezüglich jedoch keine Daten vor.

Im **Vergleich zur normativen Stichprobe** für den entsprechenden Altersbereich liegen die Ergebnisse innerhalb der Standardabweichungen. Gute Exekutivfunktionen der untersuchten Stichprobe erklärten eine weitestgehende Unabhängigkeit von genetischen Varianten der SNPs des GRIA4-Gens.

Hardy-Weinberg-Gesetz

Zur Validitätssicherung wurde mittels des Hardy-Weinberg-Gesetzes die Genotypenverteilung berechnet. Auch wenn dies die beste zur Verfügung stehende Methode ist, ist zu bedenken, dass Faktoren wie beispielsweise Umwelt, variierende Populationsgrößen oder Vermehrung psychisch Kranker eher unter sich das Ergebnis beeinflussen können.

4.2.6 Ergebniseinordnung im Hinblick auf die Methodik

Bei valider Berechnung der Genotypenverteilung, Einbeziehung vieler potenzieller Einflussparameter auf die Schizophrenie und die WCST-Dimension bei der statistischen Auswertung, präziser Definition der Stichprobeneigenschaften, einheitlicher Ethnizität und Region und guter Stichprobengröße, ist das Ergebnis sehr aussagekräftig und wertvoll bei einer kontextbezogenen Diskussion.

Einschränkend ist zu nennen, dass die Endophänotypenassoziation teilweise verschleiert gewesen ist und eventuell nicht genügend bezüglich Einflussvariablen korrigiert wurde. Außerdem ist zu beachten, dass die Ergebnisse lediglich speziell für zwei SNPs im Intron 2 bzw. deren Linkage-Bereich bzw. ggf. angrenzende Exons des 3'-Endes gelten.

4.3 Aktuelle Relevanz der vorliegenden Arbeit

Mittels unterschiedlicher Methoden konnten viele chromosomale Regionen mit Schizophrenie assoziiert werden, welche sich teilweise überschneiden. Gleichzeitig werden immer neue Regionen identifiziert. Einzelne Suszeptibilitätsgene und Endophänotypen konnten gleichzeitig mit anderen psychiatrischen Erkrankungen in Verbindung gebracht werden.

Bei der Ursachenforschung der multifaktoriellen Erkrankung Schizophrenie stellt das Gen GRIA4 ein gutes Kandidatengen dar. Ergebnisse moderner Methoden genetischer Forschung deuten darauf hin, dass Dysfunktionen des glutamatergen Systems und neuronaler Entwicklung sowie direkt mit GLUR4 interagierende Proteine oder genetisch in der Nähe liegende, eine Suszeptibilität gegenüber Schizophrenie und Exekutivfunktionen bergen (Stan et al., 2015; MacDonald et al., 2015; Hu et al., 2015).

Bisher konnte lediglich für eine japanische Stichprobe ein Haplotyp mit der Schizophrenie assoziiert werden. Für die Symptomschwere konnte kein Zusammenhang entdeckt werden.

Die stärkere genetische Homogenität so genannter Endophänotypen gegenüber der Schizophrenie konnten ausgenutzt werden. Der Endophänotyp Exekutivfunktion, operationalisiert durch den *Wisconsin Card Sorting Test*, ist besonders gut geeignet um Suszeptibilitätsgene für die Schizophrenie zu detektieren.

Die Kombination einer Assoziationsstudie eines Kandidatengens und eines Endophänotypen in der gleichen Stichprobe scheint in dem Kontext besonders wertvoll.

Ergebnis

Zwei Polymorphismen des GRIA4-Gens konnten in einer Stichprobe deutscher Kaukasier nicht mit der Diagnose Schizophrenie assoziiert werden.

Der Endophänotyp Exekutivfunktionen konnte signifikant mit einer Variante eines Polymorphismus assoziiert werden. Der SNP rs144560 im zweiten Intron des Gens GRIA4 mit der Dimension „Nicht-Wiederholungsfehler-Dichte“ des Wisconsin Card Sorting Tests in einer Stichprobe deutscher Kaukasier assoziiert worden.

Dieses ist die erste Arbeit, die deutsche Kaukasier hinsichtlich des Gens GRIA4 daraufhin untersucht. Die zwei untersuchten SNPs wurden noch in keiner anderen Population betrachtet. Das Gen war zuvor in einer japanischen Stichprobe mit der Schizophrenie assoziiert worden, konnte im Folgenden aber nicht repliziert werden. Auch in der vorliegenden Arbeit wurde keine Assoziation zur Schizophrenie gefunden. Dies ist konform mit einer anderen europäischen Studie. Es konnte jedoch eine Dimension des den Endophänotypen Exekutivfunktionen abbildenden WCST assoziiert werden, welches als Hinweis auf eine höhere Sensitivität zu werten ist. Bei konkreten Hinweisen auf Zusammenhänge, die es jedoch noch zu bestätigen gilt, ist damit eine Suszeptibilität für das GRIA4-Gen in der kaukasischen Bevölkerung insgesamt weiterhin interessant.

Ausblick

Eine weitere **Optimierung der Methodik** könnte zu schwache Assoziationen prominenter werden lassen.

In Bezug auf die vorliegende Arbeit wäre beispielsweise eine größere Stichprobe, geringere Altersunterschiede innerhalb der Stichproben, eine Analyse von SNPs auf das gesamte Gen verteilt bzw. Haplotypen und eine getrennte Betrachtung medizierter Patienten und unmedizierter Probanden anzustreben. Außerdem wäre eine Untersuchung hinsichtlich einer Testergebnis-Schizophrenie Korrelation bzw. ob sich die Risikovarianten schlechter Testergebnisse und der Schizophrenie entsprechen interessant.

Auch andere potenzielle Kandidatengene konnten in Fall-Kontroll-Assoziationsstudien nicht konsistent repliziert werden. Sie könnten sich in der Verantwortlichkeit „abwech-seln“. Eine **kombinierte Betrachtung** mehrerer Kandidatengene in einer Studie würde neue Erkenntnisse diesbezüglich bringen können. Eine Herangehensweise wäre bei-spielsweise einen Endophänotyp hinsichtlich mehrerer, mit GRIA4-assoziierten Kandi-datengenen bei denselben Individuen zu untersuchen oder in der gleichen Population einen Replikationsversuch hinsichtlich einer Schizophrenieassoziation vorzunehmen. Als Endophänotyp wäre sowohl erneut der WCST bzw. die Dimension nWDH-F als auch Endophänotypen die weiter unten auf der „Endophänotypenleiter“ und daher potenziell durch weniger Gene determiniert sind interessant.

Assoziationen sollten im Kontext mit der jeweiligen **Ethnizität** betrachtet werden. Da bisher lediglich in Japanern eine Assoziation für bestimmte Haplotypen gelang, sollte also ggf. nochmals in der gleichen Population ein Replikationsversuch unternommen werden. Die Rolle des GRIA4-Gens in der japanischer Bevölkerung wäre bei Gelingen gestärkt und es könnte von einem Konfoundereffekt in dieser Population ausgegangen werden. Für die untersuchte Population der Kaukasier sollte ein Replikationsversuch optimierter Methodik unternommen werden, um eine Rolle in Kaukasiern zu bekräftigen oder zu widerlegen. Im letzteren Fall sollte man sich im Folgenden für diese Populati-on auf andere vielversprechende Kandidatengene stützen.

Es sollte weiterhin an dem **Verständnis** von Einflüssen auf Gen, Genvarianten, Haplo-typen, epigenetische Mechanismen und Umwelt-Gen-Wechselwirkung geforscht wer-den. Dessen funktionellen Relevanzen auf die Pathophysiologie sollten in Aufbau und Auswertung künftiger Studien beachtet werden. So können eventuell neue Zusam-menhänge und Endophänotypen erkannt und kausale genetische Varianten detektiert werden. Beispielsweise große longitudinale Studien (Need et al., 2009), Zusammen-fassen mehrerer psychiatrischer Diagnosen, moderne Reanalysen von GWAs (Gershon et al., 2011; Ripke et al., 2013; Schwab et al., 2013) oder Analysen hinsichtlich Expressionskorrelation bzw. Expressionslevel regulierender Loki (Umeda-Yano et al., 2014; deJong et al., 2012; Luo et al., 2015; Hertzberg, 2015).

Motivation

Schweregrad und Dauer machen Schizophrenie zur weltweit am häufigsten zu Behin-derung führenden Erkrankung und teuersten psychischen Erkrankung überhaupt. Bei komplexer Symptomatik, unspezifischer Diagnostik und inhomogener Klassifikation ist eine kausale Behandlungsmöglichkeit immer noch nicht gegeben.

Ein besseres Verstehen der Pathomechanismen würde Ansatzpunkte für bessere Klassifizierung und kausale individualisierte Therapien, sowie eine ggf. frühere bzw. bessere Diagnostik und Prävention bieten (Harrison et al., 2013).

Der Weg ist bereits gebahnt. Erst kürzlich konnten Medikamentenwirkungen mit genetischen Variationen von AMPAR-Untereinheiten in Verbindung gebracht werden, wenn auch nicht für GRIA4 (Giegling et al., 2011).

Literaturverzeichnis

- Abbott, C. and J. Bustillo. "What Have We Learned from Proton Magnetic Resonance Spectroscopy About Schizophrenia? A Critical Update." *Curr Opin Psychiatry* 19, no. 2 (2006): 135-9.
- Abi-Dargham, A. "Schizophrenia: Overview and Dopamine Dysfunction." *J Clin Psychiatry* 75, no. 11 (2014): e31.
- Acosta, G., D. P. Freidman, K. A. Grant and S. E. Hemby. "Alternative Splicing of Ampa Subunits in Prefrontal Cortical Fields of Cynomolgus Monkeys Following Chronic Ethanol Self-Administration." *Front Psychiatry* 2, (2011): 72.
- Addington, J., D. Addington and E. Maticka-Tyndale. "Cognitive Functioning and Positive and Negative Symptoms in Schizophrenia." *Schizophr Res* 5, no. 2 (1991): 123-34.
- Akbarian, S., W. E. Bunney, Jr., S. G. Potkin, S. B. Wigal, J. O. Hagman, C. A. Sandman and E. G. Jones. "Altered Distribution of Nicotinamide-Adenine Dinucleotide Phosphate-Diaphorase Cells in Frontal Lobe of Schizophrenics Implies Disturbances of Cortical Development." *Arch Gen Psychiatry* 50, no. 3 (1993a): 169-77.
- Akbarian, S., A. Vinuela, J. J. Kim, S. G. Potkin, W. E. Bunney, Jr. and E. G. Jones. "Distorted Distribution of Nicotinamide-Adenine Dinucleotide Phosphate-Diaphorase Neurons in Temporal Lobe of Schizophrenics Implies Anomalous Cortical Development." *Arch Gen Psychiatry* 50, no. 3 (1993b): 178-87.
- Akdeniz, C., H. Tost and A. Meyer-Lindenberg. "The Neurobiology of Social Environmental Risk for Schizophrenia: An Evolving Research Field." *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 49, no. 4 (2014): 507-17.
- Albus, M., W. Hubmann, C. Ehrenberg, U. Forcht, F. Mohr, N. Sobizack, C. Wahlheim and S. Hecht. "Neuropsychological Impairment in First-Episode and Chronic Schizophrenic Patients." *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 246, no. 5 (1996): 249-55.
- Aleman, A., R. S. Kahn and J. P. Selten. "Sex Differences in the Risk of Schizophrenia: Evidence from Meta-Analysis." *Arch Gen Psychiatry* 60, no. 6 (2003): 565-71.
- Allardyce, J. and J. Boydell. "Review: The Wider Social Environment and Schizophrenia." *Schizophr Bull* 32, no. 4 (2006): 592-8.
- Allen NC, Bagade S, McQueen MB, Ioannidis JPA, Kavvoura FK, Khoury MJ, Tanzi RE, Bertram L. "Systematic Meta-Analyses and Field Synopsis of Genetic Association Studies in Schizophrenia: The Szgene Database." *Nat Genet* 40(7): 827-34., (2008).
- Almasy, L. and J. Blangero. "Endophenotypes as Quantitative Risk Factors for Psychiatric Disease: Rationale and Study Design." *Am J Med Genet* 105, no. 1 (2001): 42-4.

- Altamura, A. C., F. Boin and M. Maes. "Hpa Axis and Cytokines Dysregulation in Schizophrenia: Potential Implications for the Antipsychotic Treatment." *Eur Neuropsychopharmacol* 10, no. 1 (1999): 1-4.
- Altshuler, L. L., J. Ventura, W. G. van Gorp, M. F. Green, D. C. Theberge and J. Mintz. "Neurocognitive Function in Clinically Stable Men with Bipolar I Disorder or Schizophrenia and Normal Control Subjects." *Biol Psychiatry* 56, no. 8 (2004): 560-9.
- Altshuler, D. M., R. A. Gibbs, L. Peltonen, D. M. Altshuler, R. A. Gibbs, L. Peltonen, E. Dermitzakis, S. F. Schaffner, F. Yu, L. Peltonen, E. Dermitzakis, P. E. Bonnen, D. M. Altshuler, R. A. Gibbs, P. I. de Bakker, P. Deloukas, S. B. Gabriel, R. Gwilliam, S. Hunt, M. Inouye, X. Jia, A. Palotie, M. Parkin, P. Whittaker, F. Yu, K. Chang, A. Hawes, L. R. Lewis, Y. Ren, D. Wheeler, R. A. Gibbs, D. M. Muzny, C. Barnes, K. Darvishi, M. Hurler, J. M. Korn, K. Kristiansson, C. Lee, S. A. McCarroll, J. Nemesh, E. Dermitzakis, A. Keinan, S. B. Montgomery, S. Pollack, A. L. Price, N. Soranzo, P. E. Bonnen, R. A. Gibbs, C. Gonzaga-Jauregui, A. Keinan, A. L. Price, F. Yu, V. Anttila, W. Brodeur, M. J. Daly, S. Leslie, G. McVean, L. Moutsianas, H. Nguyen, S. F. Schaffner, Q. Zhang, M. J. Ghorri, R. McGinnis, W. McLaren, S. Pollack, A. L. Price, S. F. Schaffner, F. Takeuchi, S. R. Grossman, I. Shlyakhter, E. B. Hostetter, P. C. Sabeti, C. A. Adebamowo, M. W. Foster, D. R. Gordon, J. Licinio, M. C. Manca, P. A. Marshall, I. Matsuda, D. Ngare, V. O. Wang, D. Reddy, C. N. Rotimi, C. D. Royal, R. R. Sharp, C. Zeng, L. D. Brooks and J. E. McEwen. **International HapMap Consortium.** "Integrating Common and Rare Genetic Variation in Diverse Human Populations." *Nature* 467, no. 7311 (2010): 52-8.
- Alzheimer, A. "Beiträge Zur Pathologischen Anatomie Der Hirnrinde Und Zur Anatomischen Grundlage Einiger Psychosen." *Msschr. Psychiat. Neurol.* 2, (1897): 82–120.
- Anand, A., D. S. Charney, D. A. Oren, R. M. Berman, X. S. Hu, A. Cappiello and J. H. Krystal. "Attenuation of the Neuropsychiatric Effects of Ketamine with Lamotrigine: Support for Hyperglutamatergic Effects of N-Methyl-D-Aspartate Receptor Antagonists." *Arch Gen Psychiatry* 57, no. 3 (2000): 270-6.
- Andersen, R., B. Fagerlund, H. Rasmussen, B. H. Ebdrup, B. Aggernaes, A. Gade, B. Oranje and B. Glenthøj. "Cognitive Effects of Six Months of Treatment with Quetiapine in Antipsychotic-Naive First-Episode Schizophrenia." *Psychiatry Res* 187, no. 1-2 (2011): 49-54.
- Antonova, E., T. Sharma, R. Morris and V. Kumari. "The Relationship between Brain Structure and Neurocognition in Schizophrenia: A Selective Review." *Schizophr Res* 70, no. 2-3 (2004): 117-45.
- Appels, M. C., M. M. Sitskoorn, P. Westers, E. Lems and R. S. Kahn. "Cognitive Dysfunctions in Parents of Schizophrenic Patients Parallel the Deficits Found in Patients." *Schizophr Res* 63, no. 3 (2003): 285-93.
- Arai, A., M. Kessler, G. Rogers and G. Lynch. "Effects of a Memory-Enhancing Drug on DI-Alpha-Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazolepropionic Acid Receptor Currents and Synaptic Transmission in Hippocampus." *J Pharmacol Exp Ther* 278, no. 2 (1996): 627-38.
- Arbabshirani, M. R., M. S. Pattichis, A. Ulloa and V. D. Calhoun. "Detecting Volumetric Changes in Fmri Connectivity Networks in Schizophrenia Patients." *Conf Proc*

- IEEE Eng Med Biol Soc* 2014, (2014): 726-9.
- Armstrong, N., J. Jasti, M. Beich-Frandsen and E. Gouaux. "Measurement of Conformational Changes Accompanying Desensitization in an Ionotropic Glutamate Receptor." *Cell* 127, no. 1 (2006): 85-97.
- Armstrong, N., Y. Sun, G. Q. Chen and E. Gouaux. "Structure of a Glutamate-Receptor Ligand-Binding Core in Complex with Kainate." *Nature* 395, no. 6705 (1998): 913-7.
- Arnone, D., A. M. McIntosh, G. M. Tan and K. P. Ebmeier. "Meta-Analysis of Magnetic Resonance Imaging Studies of the Corpus Callosum in Schizophrenia." *Schizophr Res* 101, no. 1-3 (2008): 124-32.
- Arnsten, A. F. "Prefrontal Cortical Network Connections: Key Site of Vulnerability in Stress and Schizophrenia." *Int J Dev Neurosci* 29, no. 3 (2011): 215-23.
- Aron, A. R. "The Neural Basis of Inhibition in Cognitive Control." *Neuroscientist* 13, no. 3 (2007): 214-28.
- Artiola i Fortuny, L. and R. K. Heaton. "Standard Versus Computerized Administration of the Wisconsin Card Sorting Test. ." *The Clinical Neuropsychologist*, 10(4), 419-424., (1996).
- Arvanov, V. L., X. Liang, J. Schwartz, S. Grossman and R. Y. Wang. "Clozapine and Haloperidol Modulate N-Methyl-D-Aspartate- and Non-N-Methyl-D-Aspartate Receptor-Mediated Neurotransmission in Rat Prefrontal Cortical Neurons in Vitro." *J Pharmacol Exp Ther* 283, no. 1 (1997): 226-34.
- Asarnow, R. F., K. H. Nuechterlein, K. L. Subotnik, D. L. Fogelson, R. D. Torquato, D. L. Payne, J. Asamen, J. Mintz and D. Guthrie. "Neurocognitive Impairments in Nonpsychotic Parents of Children with Schizophrenia and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: The University of California, Los Angeles Family Study." *Arch Gen Psychiatry* 59, no. 11 (2002): 1053-60.
- Ashdown, H., Y. Dumont, M. Ng, S. Poole, P. Boksa and G. N. Luheshi. "The Role of Cytokines in Mediating Effects of Prenatal Infection on the Fetus: Implications for Schizophrenia." *Mol Psychiatry* 11, no. 1 (2006): 47-55.
- Association, American Psychiatric. "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Dsm-iii-R." (1987).
- Association, American Psychiatric. "Dsm-iv: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders." (1994).
- Association, American Psychiatric. "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, Text Revision (Dsm-iv-Tr)." (2000).
- Avramopoulos, D., B. D. Pearce, J. McGrath, P. Wolyniec, R. Wang, N. Eckart, A. Hatzimanolis, F. S. Goes, G. Nestadt, J. Mullen, K. Coneely, M. Hopkins, I. Ruczynski, R. Yolken and A. E. Pulver. "Infection and Inflammation in Schizophrenia and Bipolar Disorder: A Genome Wide Study for Interactions with Genetic Variation." *PLoS One* 10, no. 3 (2015): e0116696.
- Backhaus, K., B. Erichson, W. Plinke and R. Weiber. "Multivariate Analysemethoden – Eine Anwendungsorientierte Einführung." *Springer Verlag, Heidelberg* 12.,

- vollständig überarbeitete Auflage, (2008): S. 259-336.
- Badner, J. A. and E. S. Gershon. "Meta-Analysis of Whole-Genome Linkage Scans of Bipolar Disorder and Schizophrenia." *Mol Psychiatry* 7, no. 4 (2002): 405-11.
- Baiano, M., A. David, A. Versace, R. Churchill, M. Balestrieri and P. Brambilla. "Anterior Cingulate Volumes in Schizophrenia: A Systematic Review and a Meta-Analysis of Mri Studies." *Schizophr Res* 93, no. 1-3 (2007): 1-12.
- Bailer, U., F. Leisch, K. Meszaros, E. Lenzinger, U. Willinger, R. Strobl, A. Heiden, C. Gebhardt, E. Doge, K. Fuchs, W. Sieghart, S. Kasper, K. Hornik and H. N. Aschauer. "Genome Scan for Susceptibility Loci for Schizophrenia and Bipolar Disorder." *Biol Psychiatry* 52, no. 1 (2002): 40-52.
- Bakshi, V. P. and M. A. Geyer. "Antagonism of Phencyclidine-Induced Deficits in Prepulse Inhibition by the Putative Atypical Antipsychotic Olanzapine." *Psychopharmacology (Berl)* 122, no. 2 (1995): 198-201.
- Bakshi, V. P. and M. A. Geyer. "Phencyclidine-Induced Deficits in Prepulse Inhibition of Startle Are Blocked by Prazosin, an Alpha-1 Noradrenergic Antagonist." *J Pharmacol Exp Ther* 283, no. 2 (1997): 666-74.
- Bakshi, V. P., N. R. Swerdlow and M. A. Geyer. "Clozapine Antagonizes Phencyclidine-Induced Deficits in Sensorimotor Gating of the Startle Response." *J Pharmacol Exp Ther* 271, no. 2 (1994): 787-94.
- Barnes, J. J., A. J. Dean, L. S. Nandam, R. G. O'Connell and M. A. Bellgrove. "The Molecular Genetics of Executive Function: Role of Monoamine System Genes." *Biol Psychiatry* 69, no. 12 (2011): e127-43.
- Barnes, T. R., S. H. Mutsatsa, S. B. Hutton, H. C. Watt and E. M. Joyce. "Comorbid Substance Use and Age at Onset of Schizophrenia." *Br J Psychiatry* 188, (2006): 237-42.
- Barnett, J. H., P. B. Jones, T. W. Robbins and U. Muller. "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, no. 5 (2007): 502-9.
- Basso, M. R., H. A. Nasrallah, S. C. Olson and R. A. Bornstein. "Neuropsychological Correlates of Negative, Disorganized and Psychotic Symptoms in Schizophrenia." *Schizophr Res* 31, no. 2-3 (1998): 99-111.
- Bats, C., L. Groc and D. Choquet. "The Interaction between Stargazin and Psd-95 Regulates Ampa Receptor Surface Trafficking." *Neuron* 53, no. 5 (2007): 719-34.
- Begemann, M., S. Grube, S. Papiol, D. Malzahn, H. Krampe, K. Ribbe, H. Friedrichs, K. A. Radyushkin, A. El-Kordi, F. Benseler, K. Hannke, S. Sperling, D. Schwerdtfeger, I. Thanhauser, M. F. Gerchen, M. Ghorbani, S. Gutwinski, C. Hilmes, R. Leppert, A. Ronnenberg, J. Sowislo, S. Stawicki, M. Stodtke, C. Szuszies, K. Reim, J. Riggert, F. Eckstein, P. Falkai, H. Bickeboller, K. A. Nave, N. Brose and H. Ehrenreich. "Modification of Cognitive Performance in Schizophrenia by Complexin 2 Gene Polymorphisms." *Arch Gen Psychiatry* 67, no. 9 (2010): 879-88.

- Bell, M. D., T. C. Greig, E. Kaplan and G. Bryson. "Wisconsin Card Sorting Test Dimensions in Schizophrenia: Factorial, Predictive, and Divergent Validity." *J Clin Exp Neuropsychol* 19, no. 6 (1997): 933-41.
- Bender, S., U. Schall, J. Wolstein, I. Grzella, D. Zerbin and R. D. Oades. "A Topographic Event-Related Potential Follow-up Study on 'Prepulse Inhibition' in First and Second Episode Patients with Schizophrenia." *Psychiatry Res* 90, no. 1 (1999): 41-53.
- Beneyto, M., L. V. Kristiansen, A. Oni-Orisan, R. E. McCullumsmith and J. H. Meador-Woodruff. "Abnormal Glutamate Receptor Expression in the Medial Temporal Lobe in Schizophrenia and Mood Disorders." *Neuropsychopharmacology* 32, no. 9 (2007): 1888-902.
- Beneyto, M. and J. H. Meador-Woodruff. "Lamina-Specific Abnormalities of Ampa Receptor Trafficking and Signaling Molecule Transcripts in the Prefrontal Cortex in Schizophrenia." *Synapse* 60, no. 8 (2006): 585-98.
- Benke, T. A., A. Luthi, J. T. Isaac and G. L. Collingridge. "Modulation of Ampa Receptor Unitary Conductance by Synaptic Activity." *Nature* 393, no. 6687 (1998): 793-7.
- Bennett, J. A. and R. Dingledine. "Topology Profile for a Glutamate Receptor: Three Transmembrane Domains and a Channel-Lining Reentrant Membrane Loop." *Neuron* 14, no. 2 (1995): 373-84.
- Benros, M. E., M. G. Pedersen, H. Rasmussen, W. W. Eaton, M. Nordentoft and P. B. Mortensen. "A Nationwide Study on the Risk of Autoimmune Diseases in Individuals with a Personal or a Family History of Schizophrenia and Related Psychosis." *Am J Psychiatry* 171, no. 2 (2014): 218-26.
- Berg, E. A. "A Simple Objective Technique for Measuring Flexibility in Thinking." *J Gen Psychol* 39, (1948): 15-22.
- Berman, I., B. Viegner, A. Merson, E. Allan, D. Pappas and A. I. Green. "Differential Relationships between Positive and Negative Symptoms and Neuropsychological Deficits in Schizophrenia." *Schizophr Res* 25, no. 1 (1997): 1-10.
- Berman, K. F., B. P. Illowsky and D. R. Weinberger. "Physiological Dysfunction of Dorsolateral Prefrontal Cortex in Schizophrenia. Iv. Further Evidence for Regional and Behavioral Specificity." *Arch Gen Psychiatry* 45, no. 7 (1988): 616-22.
- Bhugra, D. "Migration and Mental Health." *Acta Psychiatr Scand* 109, no. 4 (2004): 243-58.
- Bilder, R. M., B. Bogerts, M. Ashtari, H. Wu, J. M. Alvir, D. Jody, G. Reiter, L. Bell and J. A. Lieberman. "Anterior Hippocampal Volume Reductions Predict Frontal Lobe Dysfunction in First Episode Schizophrenia." *Schizophr Res* 17, no. 1 (1995): 47-58.
- Bilder, R. M., R. S. Goldman, D. Robinson, G. Reiter, L. Bell, J. A. Bates, E. Pappadopoulos, D. F. Willson, J. M. Alvir, M. G. Woerner, S. Geisler, J. M. Kane and J. A. Lieberman. "Neuropsychology of First-Episode Schizophrenia: Initial Characterization and Clinical Correlates." *Am J Psychiatry* 157, no. 4 (2000): 549-59.

- Birkett, P., T. Sigmundsson, T. Sharma, T. Touloupoulou, T. D. Griffiths, A. Reveley and R. Murray. "Executive Function and Genetic Predisposition to Schizophrenia--the Maudsley Family Study." *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 147, no. 3 (2008): 285-93.
- Blackwood, D. H., A. Fordyce, M. T. Walker, D. M. St Clair, D. J. Porteous and W. J. Muir. "Schizophrenia and Affective Disorders--Cosegregation with a Translocation at Chromosome 1q42 That Directly Disrupts Brain-Expressed Genes: Clinical and P300 Findings in a Family." *Am J Hum Genet* 69, no. 2 (2001): 428-33.
- Bleuler, M., G. Huber, G. Gross and R. Schuttler. "[Long-Term Course of Schizophrenic Psychoses. Joint Results of Two Studies]." *Nervenarzt* 47, no. 8 (1976): 477-81.
- Bochet, P., E. Audinat, B. Lambolez, F. Crepel, J. Rossier, M. Iino, K. Tsuzuki and S. Ozawa. "Subunit Composition at the Single-Cell Level Explains Functional Properties of a Glutamate-Gated Channel." *Neuron* 12, no. 2 (1994): 383-8.
- Bokat, C. E. and T. E. Goldberg. "Letter and Category Fluency in Schizophrenic Patients: A Meta-Analysis." *Schizophr Res* 64, no. 1 (2003): 73-8.
- Boks, M. P., T. Rietkerk, M. H. van de Beek, I. E. Sommer, T. J. de Koning and R. S. Kahn. "Reviewing the Role of the Genes G72 and Daa0 in Glutamate Neurotransmission in Schizophrenia." *Eur Neuropsychopharmacol* 17, no. 9 (2007): 567-72.
- Bombin, I., C. Arango, M. Mayoral, J. Castro-Fornieles, A. Gonzalez-Pinto, C. Gonzalez-Gomez, D. Moreno, M. Parellada, I. Baeza, M. Graell, S. Otero, P. A. Saiz and A. Patino-Garcia. "Drd3, but Not Comt or Drd2, Genotype Affects Executive Functions in Healthy and First-Episode Psychosis Adolescents." *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 147B, no. 6 (2008): 873-9.
- Borgdorff, A. J. and D. Choquet. "Regulation of Ampa Receptor Lateral Movements." *Nature* 417, no. 6889 (2002): 649-53.
- Borglum, A. D., D. Demontis, J. Grove, J. Pallesen, M. V. Hollegaard, C. B. Pedersen, A. Hedemand, M. Mattheisen, Group investigators, A. Uitterlinden, M. Nyegaard, T. Orntoft, C. Wiuf, M. Didriksen, M. Nordentoft, M. M. Nothen, M. Rietschel, R. A. Ophoff, S. Cichon, R. H. Yolken, D. M. Hougaard, P. B. Mortensen and O. Mors. "Genome-Wide Study of Association and Interaction with Maternal Cytomegalovirus Infection Suggests New Schizophrenia Loci." *Mol Psychiatry* 19, no. 3 (2014): 325-33.
- Boucugnani, L. and R.W. Jones. "Behaviors Analogous to Frontal Lobe Dysfunction in Children with Attention Deficit Hyperactive Disorder." *Archives of Clinical Neuropsychology* 4, (1989): 161-174.
- Bouwman, C., C. de Sonneville, C. L. Mulder and L. Hakkaart-van Roijen. "Employment and the Associated Impact on Quality of Life in People Diagnosed with Schizophrenia." *Neuropsychiatr Dis Treat* 11, (2015): 2125-42.
- Bourque, F., E. van der Ven, P. Fusar-Poli and A. Malla. "Immigration, Social Environment and Onset of Psychotic Disorders." *Curr Pharm Des* 18, no. 4 (2012): 518-26.
- Bozikas, V. P. and C. Andreou. "Longitudinal Studies of Cognition in First Episode

- Psychosis: A Systematic Review of the Literature." *Aust N Z J Psychiatry* 45, no. 2 (2011): 93-108.
- Braff, D. L., R. Freedman, N. J. Schork and Gottesman, II. "Deconstructing Schizophrenia: An Overview of the Use of Endophenotypes in Order to Understand a Complex Disorder." *Schizophr Bull* 33, no. 1 (2007): 21-32.
- Braff, D. L., M. A. Geyer and N. R. Swerdlow. "Human Studies of Prepulse Inhibition of Startle: Normal Subjects, Patient Groups, and Pharmacological Studies." *Psychopharmacology (Berl)* 156, no. 2-3 (2001): 234-58.
- Braff, D. L., T. A. Greenwood, N. R. Swerdlow, G. A. Light and N. J. Schork. "Advances in Endophenotyping Schizophrenia." *World Psychiatry* 7, no. 1 (2008): 11-8.
- Braff, D. L. and G. A. Light. "The Use of Neurophysiological Endophenotypes to Understand the Genetic Basis of Schizophrenia." *Dialogues Clin Neurosci* 7, no. 2 (2005): 125-35.
- Braga, R. J., G. P. Reynolds and S. G. Siris. "Anxiety Comorbidity in Schizophrenia." *Psychiatry Res* 210, no. 1 (2013): 1-7.
- Bramon, E., S. Rabe-Hesketh, P. Sham, R. M. Murray and S. Frangou. "Meta-Analysis of the P300 and P50 Waveforms in Schizophrenia." *Schizophr Res* 70, no. 2-3 (2004): 315-29.
- Breese, C. R., R. Freedman and S. S. Leonard. "Glutamate Receptor Subtype Expression in Human Postmortem Brain Tissue from Schizophrenics and Alcohol Abusers." *Brain Res* 674, no. 1 (1995): 82-90.
- Breton, F., A. Plante, C. Legauffre, N. Morel, J. Ades, P. Gorwood, N. Ramoz and C. Dubertret. "The Executive Control of Attention Differentiates Patients with Schizophrenia, Their First-Degree Relatives and Healthy Controls." *Neuropsychologia* 49, no. 2 (2011): 203-8.
- Brocke, K. S., C. Staufner, H. Luksch, K. D. Geiger, A. Stepulak, J. Marzahn, G. Schackert, A. Temme and C. Ikonomidou. "Glutamate Receptors in Pediatric Tumors of the Central Nervous System." *Cancer Biol Ther* 9, no. 6 (2010): 455-68.
- Brown, A. S., M. D. Begg, S. Gravenstein, C. A. Schaefer, R. J. Wyatt, M. Bresnahan, V. P. Babulas and E. S. Susser. "Serologic Evidence of Prenatal Influenza in the Etiology of Schizophrenia." *Arch Gen Psychiatry* 61, no. 8 (2004): 774-80.
- Buckholtz, J. W., A. Meyer-Lindenberg, R. A. Honea, R. E. Straub, L. Pezawas, M. F. Egan, R. Vakkalanka, B. Kolachana, B. A. Verchinski, S. Sust, V. S. Mattay, D. R. Weinberger and J. H. Callicott. "Allelic Variation in Rgs4 Impacts Functional and Structural Connectivity in the Human Brain." *J Neurosci* 27, no. 7 (2007a): 1584-93.
- Bunney, W. E. and B. G. Bunney. "Evidence for a Compromised Dorsolateral Prefrontal Cortical Parallel Circuit in Schizophrenia." *Brain Res Brain Res Rev* 31, no. 2-3 (2000): 138-46.
- Burdick, K. E., J. F. Goldberg, M. Harrow, R. N. Faull and A. K. Malhotra. "Neurocognition as a Stable Endophenotype in Bipolar Disorder and Schizophrenia." *J Nerv Ment Dis* 194, no. 4 (2006): 255-60.

- Burnashev, N. "Calcium Permeability of Glutamate-Gated Channels in the Central Nervous System." *Curr Opin Neurobiol* 6, no. 3 (1996): 311-7.
- Byrne, M., E. Agerbo, H. Ewald, W. W. Eaton and P. B. Mortensen. "Parental Age and Risk of Schizophrenia: A Case-Control Study." *Arch Gen Psychiatry* 60, no. 7 (2003): 673-8.
- Byrne, M., A. Hodges, E. Grant, D. C. Owens and E. C. Johnstone. "Neuropsychological Assessment of Young People at High Genetic Risk for Developing Schizophrenia Compared with Controls: Preliminary Findings of the Edinburgh High Risk Study (Ehrs)." *Psychol Med* 29, no. 5 (1999): 1161-73.
- Cabili, M. N., C. Trapnell, L. Goff, M. Koziol, B. Tazon-Vega, A. Regev and J. L. Rinn. "Integrative Annotation of Human Large Intergenic Noncoding Rnas Reveals Global Properties and Specific Subclasses." *Genes Dev* 25, no. 18 (2011): 1915-27.
- Cadenhead, K. S., G. A. Light, M. A. Geyer and D. L. Braff. "Sensory Gating Deficits Assessed by the P50 Event-Related Potential in Subjects with Schizotypal Personality Disorder." *Am J Psychiatry* 157, no. 1 (2000): 55-9.
- Calkins, M. E., C. E. Curtis, W. G. Iacono and W. M. Grove. "Antisaccade Performance Is Impaired in Medically and Psychiatrically Healthy Biological Relatives of Schizophrenia Patients." *Schizophr Res* 71, no. 1 (2004): 167-78.
- Callicott, J. H., R. E. Straub, L. Pezawas, M. F. Egan, V. S. Mattay, A. R. Hariri, B. A. Verchinski, A. Meyer-Lindenberg, R. Balkissoon, B. Kolachana, T. E. Goldberg and D. R. Weinberger. "Variation in Disc1 Affects Hippocampal Structure and Function and Increases Risk for Schizophrenia." *Proc Natl Acad Sci U S A* 102, no. 24 (2005): 8627-32.
- Cannon, M., A. Caspi, T. E. Moffitt, H. Harrington, A. Taylor, R. M. Murray and R. Poulton. "Evidence for Early-Childhood, Pan-Developmental Impairment Specific to Schizophreniform Disorder: Results from a Longitudinal Birth Cohort." *Arch Gen Psychiatry* 59, no. 5 (2002b): 449-56.
- Cannon, M., D. Cotter, V. P. Coffey, P. C. Sham, N. Takei, C. Larkin, R. M. Murray and E. O'Callaghan. "Prenatal Exposure to the 1957 Influenza Epidemic and Adult Schizophrenia: A Follow-up Study." *Br J Psychiatry* 168, no. 3 (1996): 368-71.
- Cannon, M., P. B. Jones and R. M. Murray. "Obstetric Complications and Schizophrenia: Historical and Meta-Analytic Review." *Am J Psychiatry* 159, no. 7 (2002a): 1080-92.
- Cannon, T. D., T. L. Gasperoni, T. G. van Erp and I. M. Rosso. "Quantitative Neural Indicators of Liability to Schizophrenia: Implications for Molecular Genetic Studies." *Am J Med Genet* 105, no. 1 (2001): 16-9.
- Cannon, T. D., M. O. Huttunen, J. Lonqvist, A. Tuulio-Henriksson, T. Pirkola, D. Glahn, J. Finkelstein, M. Hietanen, J. Kaprio and M. Koskenvuo. "The Inheritance of Neuropsychological Dysfunction in Twins Discordant for Schizophrenia." *Am J Hum Genet* 67, no. 2 (2000): 369-82.
- Cantor-Graae, E. and J. P. Selten. "Schizophrenia and Migration: A Meta-Analysis and Review." *Am J Psychiatry* 162, no. 1 (2005): 12-24.

- Cardno, A. G., P. A. Holmans, M. I. Rees, L. A. Jones, G. M. McCarthy, M. L. Hamshere, N. M. Williams, N. Norton, H. J. Williams, I. Fenton, K. C. Murphy, R. D. Sanders, M. Y. Gray, M. C. O'Donovan, P. McGuffin and M. J. Owen. "A Genomewide Linkage Study of Age at Onset in Schizophrenia." *Am J Med Genet* 105, no. 5 (2001b): 439-45.
- Cardno, A. G., P. C. Sham, A. E. Farmer, R. M. Murray and P. McGuffin. "Heritability of Schneider's First-Rank Symptoms." *Br J Psychiatry* 180, (2002b): 35-8.
- Cardno, A. G., P. C. Sham, R. M. Murray and P. McGuffin. "Twin Study of Symptom Dimensions in Psychoses." *Br J Psychiatry* 179, (2001a): 39-45.
- Cardno, A. G., K. Thomas and P. McGuffin. "Clinical Variables and Genetic Loading for Schizophrenia: Analysis of Published Danish Adoption Study Data." *Schizophr Bull* 28, no. 3 (2002a): 393-9.
- Carlsson, A. and M. L. Carlsson. "A Dopaminergic Deficit Hypothesis of Schizophrenia: The Path to Discovery." *Dialogues Clin Neurosci* 8, no. 1 (2006): 137-42.
- Carlsson, M. and A. Carlsson. "Interactions between Glutamatergic and Monoaminergic Systems within the Basal Ganglia--Implications for Schizophrenia and Parkinson's Disease." *Trends Neurosci* 13, no. 7 (1990): 272-6.
- Carra, G., S. Johnson, C. Crocarno, M. C. Angermeyer, T. Brugha, J. M. Azorin, M. Toumi and P. E. Bebbington. "Psychosocial Functioning, Quality of Life and Clinical Correlates of Comorbid Alcohol and Drug Dependence Syndromes in People with Schizophrenia across Europe." *Psychiatry Res* 239, (2016): 301-7.
- Carriedo, S. G., H. Z. Yin and J. H. Weiss. "Motor Neurons Are Selectively Vulnerable to Ampa/Kainate Receptor-Mediated Injury in Vitro." *J Neurosci* 16, no. 13 (1996): 4069-79.
- Carroll, R. C., E. C. Beattie, M. von Zastrow and R. C. Malenka. "Role of Ampa Receptor Endocytosis in Synaptic Plasticity." *Nat Rev Neurosci* 2, no. 5 (2001): 315-24.
- Carvalho, A. L., S. Correia, C. J. Faro, C. B. Duarte, A. P. Carvalho and E. M. Pires. "Phosphorylation of Glur4 Ampa-Type Glutamate Receptor Subunit by Protein Kinase C in Cultured Retina Amacrine Neurons." *Eur J Neurosci* 15, no. 3 (2002): 465-74.
- Carvalho, A. L., C. B. Duarte and A. P. Carvalho. "Regulation of Ampa Receptors by Phosphorylation." *Neurochem Res* 25, no. 9-10 (2000): 1245-55.
- Carvalho, A. L., K. Kameyama and R. L. Huganir. "Characterization of Phosphorylation Sites on the Glutamate Receptor 4 Subunit of the Ampa Receptors." *J Neurosci* 19, no. 12 (1999): 4748-54.
- Casanova, M. F., T. E. Goldberg, R. L. Suddath, D. G. Daniel, R. Rawlings, D. G. Lloyd, H. L. Loats, J. E. Kleinman and D. R. Weinberger. "Quantitative Shape Analysis of the Temporal and Prefrontal Lobes of Schizophrenic Patients: A Magnetic Resonance Image Study." *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2, no. 4 (1990): 363-72.
- Castle, D., S. Wessely, G. Der and R. M. Murray. "The Incidence of Operationally De-

- fined Schizophrenia in Camberwell, 1965-84." *Br J Psychiatry* 159, (1991): 790-4.
- Chan, R. C. and Gottesman, II. "Neurological Soft Signs as Candidate Endophenotypes for Schizophrenia: A Shooting Star or a Northern Star?" *Neurosci Biobehav Rev* 32, no. 5 (2008): 957-71.
- Chan, R. C., D. Shum, T. Toulopoulou and E. Y. Chen. "Assessment of Executive Functions: Review of Instruments and Identification of Critical Issues." *Arch Clin Neuropsychol* 23, no. 2 (2008): 201-16.
- Chang, L., J. Friedman, T. Ernst, K. Zhong, N. D. Tsopelas and K. Davis. "Brain Metabolite Abnormalities in the White Matter of Elderly Schizophrenic Subjects: Implication for Glial Dysfunction." *Biol Psychiatry* 62, no. 12 (2007): 1396-404.
- Chater, T. E. and Y. Goda. "The Role of Ampa Receptors in Postsynaptic Mechanisms of Synaptic Plasticity." *Front Cell Neurosci* 8, (2014): 401.
- Chelune, G. J., W. Ferguson, R. Koon and T. O. Dickey. "Frontal Lobe Disinhibition in Attention Deficit Disorder." *Child Psychiatry Hum Dev* 16, no. 4 (1986): 221-34.
- Chen, L., D. M. Chetkovich, R. S. Petralia, N. T. Sweeney, Y. Kawasaki, R. J. Wenthold, D. S. Bredt and R. A. Nicoll. "Stargazin Regulates Synaptic Targeting of Ampa Receptors by Two Distinct Mechanisms." *Nature* 408, no. 6815 (2000): 936-43.
- Chen, L. S., T. K. Rice, P. A. Thompson, D. M. Barch and J. G. Csemansky. "Familial Aggregation of Clinical and Neurocognitive Features in Sibling Pairs with and without Schizophrenia." *Schizophr Res* 111, no. 1-3 (2009): 159-66.
- Chen, Q., G. He, X. Y. Wang, Q. Y. Chen, X. M. Liu, Z. Z. Gu, J. Liu, K. Q. Li, S. J. Wang, S. M. Zhu, G. Y. Feng and L. He. "Positive Association between Synapsin II and Schizophrenia." *Biol Psychiatry* 56, no. 3 (2004): 177-81.
- Chen, Z., W. Deng, Q. Gong, C. Huang, L. Jiang, M. Li, Z. He, Q. Wang, X. Ma, Y. Wang, S. E. Chua, G. M. McAlonan, P. C. Sham, D. A. Collier, P. McGuire and T. Li. "Extensive Brain Structural Network Abnormality in First-Episode Treatment-Naive Patients with Schizophrenia: Morphometrical and Covariation Study." *Psychol Med* 44, no. 12 (2014): 2489-501.
- Chen, W. J. and S. V. Faraone. "Sustained Attention Deficits as Markers of Genetic Susceptibility to Schizophrenia." *Am J Med Genet* 97, no. 1 (2000): 52-7.
- Cheng, C., W. Loh el, C. H. Lin, C. H. Chan and T. H. Lan. "Birth Seasonality in Schizophrenia: Effects of Gender and Income Status." *Psychiatry Clin Neurosci* 67, no. 6 (2013): 426-33.
- Cheng, J. Y., J. S. Ko, R. Y. Chen and E. M. Ng. "Meta-Regression Analysis Using Latitude as Moderator of Paternal Age Related Schizophrenia Risk: High Ambient Temperature Induced De Novo Mutations or Is It Related to the Cold?" *Schizophr Res* 99, no. 1-3 (2008): 71-6.
- Chiesa, A., C. Crisafulli, S. Porcelli, B. Balzarro, C. Han, A. A. Patkar, S. J. Lee, M. H. Park, C. U. Pae and A. Serretti. "Case-Control Association Study of Gria1, Gria2 and Gria4 Polymorphisms in Bipolar Disorder." *Int J Psychiatry Clin Pract* 16, no. 1 (2012a): 18-26.

- Chiesa, A., C. Crisafulli, S. Porcelli, C. Han, A. A. Patkar, S. J. Lee, M. H. Park, T. Y. Jun, A. Serretti and C. U. Pae. "Influence of Gria1, Gria2 and Gria4 Polymorphisms on Diagnosis and Response to Treatment in Patients with Major Depressive Disorder." *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 262, no. 4 (2012b): 305-11.
- Cho, A. R., S. M. Lee, W. S. Kang, S. K. Kim and J. H. Chung. "Assessment between Dopamine Receptor D2 (Drd2) Polymorphisms and Schizophrenia in Korean Population." *Clin Psychopharmacol Neurosci* 10, no. 2 (2012): 88-93.
- Choudhury, K., A. McQuillin, V. Puri, J. Pimm, S. Datta, S. Thirumalai, R. Krasucki, J. Lawrence, N. J. Bass, D. Quested, C. Crombie, G. Fraser, N. Walker, H. Nadeem, S. Johnson, D. Curtis, D. St Clair and H. M. Gurling. "A Genetic Association Study of Chromosome 11q22-24 in Two Different Samples Implicates the Fxyd6 Gene, Encoding Phosphohippolin, in Susceptibility to Schizophrenia." *Am J Hum Genet* 80, no. 4 (2007): 664-72.
- Chowdari, K. V., K. Mirnics, P. Semwal, J. Wood, E. Lawrence, T. Bhatia, S. N. Deshpande, K. T. B. R. E. Ferrell, F. A. Middleton, B. Devlin, P. Levitt, D. A. Lewis and V. L. Nimgaonkar. "Association and Linkage Analyses of Rgs4 Polymorphisms in Schizophrenia." *Hum Mol Genet* 11, no. 12 (2002): 1373-80.
- Cichon, S., T. W. Muhleisen, F. A. Degenhardt, M. Mattheisen, X. Miro, J. Strohmaier, M. Steffens, C. Meesters, S. Herms, M. Weingarten, L. Priebe, B. Haenisch, M. Alexander, J. Vollmer, R. Breuer, C. Schmal, P. Tessmann, S. Moebus, H. E. Wichmann, S. Schreiber, B. Muller-Myhsok, S. Lucae, S. Jamain, M. Leboyer, F. Bellivier, B. Etain, C. Henry, J. P. Kahn, S. Heath, Consortium Bipolar Disorder Genome Study, M. Hamshere, M. C. O'Donovan, M. J. Owen, N. Craddock, M. Schwarz, H. Vedder, J. Kammerer-Ciernioch, A. Reif, J. Sasse, M. Bauer, M. Hautzinger, A. Wright, P. B. Mitchell, P. R. Schofield, G. W. Montgomery, S. E. Medland, S. D. Gordon, N. G. Martin, O. Gustafsson, O. Andreassen, S. Djurovic, E. Sigurdsson, S. Steinberg, H. Stefansson, K. Stefansson, L. Kapur-Pojkic, L. Oruc, F. Rivas, F. Mayoral, A. Chuchalin, G. Babadjanova, A. S. Tiganov, G. Pantelejeva, L. I. Abramova, M. Grigoriou-Serbanescu, C. C. Diaconu, P. M. Czerski, J. Hauser, A. Zimmer, M. Lathrop, T. G. Schulze, T. F. Wienker, J. Schumacher, W. Maier, P. Propping, M. Rietschel and M. M. Nothen. "Genome-Wide Association Study Identifies Genetic Variation in Neurocan as a Susceptibility Factor for Bipolar Disorder." *Am J Hum Genet* 88, no. 3 (2011): 372-81.
- Clementz, B. A., M. A. Geyer and D. L. Braff. "Multiple Site Evaluation of P50 Suppression among Schizophrenia and Normal Comparison Subjects." *Schizophr Res* 30, no. 1 (1998): 71-80.
- Cole, V. T., D. R. Weinberger and D. Dickinson. "Intra-Individual Variability across Neuropsychological Tasks in Schizophrenia: A Comparison of Patients, Their Siblings, and Healthy Controls." *Schizophr Res* 129, no. 1 (2011): 91-3.
- Coleman, S. K., C. Cai, D. G. Mottershead, J. P. Haapalahti and K. Keinanen. "Surface Expression of Glur-D Ampa Receptor Is Dependent on an Interaction between Its C-Terminal Domain and a 4.1 Protein." *J Neurosci* 23, no. 3 (2003): 798-806.
- Condorelli, D. F., P. Dell'Albani, M. Corsaro, V. Barresi and A. M. Giuffrida Stella. "Amphetamine-Selective Glutamate Receptor Subunits in Astroglial Cultures." *J Neurosci*

Res 36, no. 3 (1993): 344-56.

- Cornblatt, B., M. Obuchowski, S. Roberts, S. Pollack and L. Erlenmeyer-Kimling. "Cognitive and Behavioral Precursors of Schizophrenia." *Dev Psychopathol* 11, no. 3 (1999): 487-508.
- Cornblatt, B. A. and A. K. Malhotra. "Impaired Attention as an Endophenotype for Molecular Genetic Studies of Schizophrenia." *Am J Med Genet* 105, no. 1 (2001): 11-5.
- Correia, S. S., C. B. Duarte, C. J. Faro, E. V. Pires and A. L. Carvalho. "Protein Kinase C Gamma Associates Directly with the Glur4 Alpha-Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazole Propionate Receptor Subunit. Effect on Receptor Phosphorylation." *J Biol Chem* 278, no. 8 (2003): 6307-13.
- Corti, C., J. H. Xuereb, L. Crepaldi, M. Corsi, F. Michielin and F. Ferraguti. "Altered Levels of Glutamatergic Receptors and Na⁺/K⁺ Atpase-Alpha1 in the Prefrontal Cortex of Subjects with Schizophrenia." *Schizophr Res* 128, no. 1-3 (2011): 7-14.
- Cosway, R., M. Byrne, R. Clafferty, A. Hodges, E. Grant, S. S. Abukmeil, S. M. Lawrie, P. Miller and E. C. Johnstone. "Neuropsychological Change in Young People at High Risk for Schizophrenia: Results from the First Two Neuropsychological Assessments of the Edinburgh High Risk Study." *Psychol Med* 30, no. 5 (2000): 1111-21.
- Coyle, J. T. "Substance Use Disorders and Schizophrenia: A Question of Shared Glutamatergic Mechanisms." *Neurotox Res* 10, no. 3-4 (2006): 221-33.
- Coyle, J. T., D. Balu, M. Benneyworth, A. Basu and A. Roseman. "Beyond the Dopamine Receptor: Novel Therapeutic Targets for Treating Schizophrenia." *Dialogues Clin Neurosci* 12, no. 3 (2010): 359-82.
- Crabtree, G. W. and J. A. Gogos. "Synaptic Plasticity, Neural Circuits, and the Emerging Role of Altered Short-Term Information Processing in Schizophrenia." *Front Synaptic Neurosci* 6, (2014): 28.
- Craddock, N. and C. Lendon. "Chromosome Workshop: Chromosomes 11, 14, and 15." *Am J Med Genet* 88, no. 3 (1999): 244-54.
- Craddock, N., M. C. O'Donovan and M. J. Owen. "Phenotypic and Genetic Complexity of Psychosis. Invited Commentary On ... Schizophrenia: A Common Disease Caused by Multiple Rare Alleles." *Br J Psychiatry* 190, (2007): 200-3.
- Craddock, N., M. C. O'Donovan and M. J. Owen. "Psychosis Genetics: Modeling the Relationship between Schizophrenia, Bipolar Disorder, and Mixed (or "Schizoaffective") Psychoses." *Schizophr Bull* 35, no. 3 (2009): 482-90.
- Crawford, J. R., M. C. Obonsawin and M. Bremner. "Frontal Lobe Impairment in Schizophrenia: Relationship to Intellectual Functioning." *Psychol Med* 23, no. 3 (1993): 787-90.
- Crisafulli, C., A. Chiesa, D. De Ronchi, C. Han, S. J. Lee, M. H. Park, A. A. Patkar, C. U. Pae and A. Serretti. "Influence of Gria1, Gria2 and Gria4 Polymorphisms on Diagnosis and Response to Antipsychotic Treatment in Patients with Schizophrenia." *Neurosci Lett* 506, no. 1 (2012): 170-4.

- Clemmensen, L., D. L. Vernal and H. C. Steinhausen. "A Systematic Review of the Long-Term Outcome of Early Onset Schizophrenia." *BMC Psychiatry* 12, (2012): 150.
- Cuesta, M. J., V. Peralta, F. Caro and J. de Leon. "Schizophrenic Syndrome and Wisconsin Card Sorting Test Dimensions." *Psychiatry Res* 58, no. 1 (1995): 45-51.
- Cull-Candy, S., L. Kelly and M. Farrant. "Regulation of Ca²⁺-Permeable Ampa Receptors: Synaptic Plasticity and Beyond." *Curr Opin Neurobiol* 16, no. 3 (2006): 288-97.
- Cummings, J. A., R. M. Mulkey, R. A. Nicoll and R. C. Malenka. "Ca²⁺ Signaling Requirements for Long-Term Depression in the Hippocampus." *Neuron* 16, no. 4 (1996): 825-33.
- d'Amato, T., M. Saoud, P. Triboulet, J. P. Bertaud and J. Dalery. "[Vulnerability to Schizophrenia. I: Familial Nature of of Neuropsychologic Indicators]." *Encephale* 24, no. 5 (1998): 442-8.
- Daban, C., A. Martinez-Aran, C. Torrent, R. Tabares-Seisdedos, V. Balanza-Martinez, J. Salazar-Fraile, G. Selva-Vera and E. Vieta. "Specificity of Cognitive Deficits in Bipolar Disorder Versus Schizophrenia. A Systematic Review." *Psychother Psychosom* 75, no. 2 (2006): 72-84.
- Dalman, C., P. Allebeck, D. Gunnell, G. Harrison, K. Kristensson, G. Lewis, S. Lofving, F. Rasmussen, S. Wicks and H. Karlsson. "Infections in the Cns During Childhood and the Risk of Subsequent Psychotic Illness: A Cohort Study of More Than One Million Swedish Subjects." *Am J Psychiatry* 165, no. 1 (2008): 59-65.
- Dambinova, S. A., G. A. Izykenova, S. V. Burov, E. V. Grigorenko and S. A. Gromov. "The Presence of Autoantibodies to N-Terminus Domain of Glur1 Subunit of Ampa Receptor in the Blood Serum of Patients with Epilepsy." *J Neurol Sci* 152, no. 1 (1997): 93-7.
- Damgaard, T., D. B. Larsen, S. L. Hansen, B. Grayson, J. C. Neill and N. Plath. "Positive Modulation of Alpha-Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazolepropionic Acid (Ampa) Receptors Reverses Sub-Chronic Pcp-Induced Deficits in the Novel Object Recognition Task in Rats." *Behav Brain Res* 207, no. 1 (2010): 144-50.
- Dang-Vu, T. T., S. M. McKinney, O. M. Buxton, J. M. Solet and J. M. Ellenbogen. "Spontaneous Brain Rhythms Predict Sleep Stability in the Face of Noise." *Curr Biol* 20, no. 15 (2010): R626-7.
- David, A. S. and M. Prince. "Psychosis Following Head Injury: A Critical Review." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76 Suppl 1, (2005): i53-60.
- Davidson, L. L. and R. W. Heinrichs. "Quantification of Frontal and Temporal Lobe Brain-Imaging Findings in Schizophrenia: A Meta-Analysis." *Psychiatry Res* 122, no. 2 (2003): 69-87.
- Davies, G., J. Welham, D. Chant, E. F. Torrey and J. McGrath. "A Systematic Review and Meta-Analysis of Northern Hemisphere Season of Birth Studies in Schizophrenia." *Schizophr Bull* 29, no. 3 (2003): 587-93.

- Dawson, N., X. Xiao, M. McDonald, D. J. Higham, B. J. Morris and J. A. Pratt. "Sustained Nmda Receptor Hypofunction Induces Compromised Neural Systems Integration and Schizophrenia-Like Alterations in Functional Brain Networks." *Cereb Cortex* 24, no. 2 (2014): 452-64.
- de Jong, S., K. R. van Eijk, D. W. Zeegers, E. Strengman, E. Janson, J. H. Veldink, L. H. van den Berg, W. Cahn, R. S. Kahn, M. P. Boks, R. A. Ophoff and P. G. C. Schizophrenia Consortium. "Expression Qtl Analysis of Top Loci from Gwas Meta-Analysis Highlights Additional Schizophrenia Candidate Genes." *Eur J Hum Genet* 20, no. 9 (2012): 1004-8.
- de la Serna, E., I. Baeza, S. Andres, O. Puig, V. Sanchez-Guistau, S. Romero, M. Bernardo, D. Moreno, A. Noguera and J. Castro-Fornieles. "Comparison between Young Siblings and Offspring of Subjects with Schizophrenia: Clinical and Neuropsychological Characteristics." *Schizophr Res* 131, no. 1-3 (2011): 35-42.
- Dean, B., K. Opeskin, G. Pavey, C. Hill and N. Keks. "Changes in Protein Kinase C and Adenylate Cyclase in the Temporal Lobe from Subjects with Schizophrenia." *J Neural Transm* 104, no. 11-12 (1997): 1371-81.
- Debono, R., R. Topless, D. Markie, M. A. Black and T. R. Merriman. "Analysis of the Disc1 Translocation Partner (11q14.3) in Genetic Risk of Schizophrenia." *Genes Brain Behav* 11, no. 7 (2012): 859-63.
- Degenhardt, L. and W. Hall. "Is Cannabis Use a Contributory Cause of Psychosis?" *Can J Psychiatry* 51, no. 9 (2006): 556-65.
- Deister, A. and A. Marneros. "Subtypes in Schizophrenic Disorders: Frequencies in Long-Term Course and Premorbid Features." *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 28, no. 4 (1993): 164-71.
- Delawalla, Z., D. M. Barch, J. L. Fisher Eastep, E. S. Thomason, M. J. Hanewinkel, P. A. Thompson and J. G. Csernansky. "Factors Mediating Cognitive Deficits and Psychopathology among Siblings of Individuals with Schizophrenia." *Schizophr Bull* 32, no. 3 (2006): 525-37.
- DeLisi, L. E., A. L. Hoff, C. Neale and M. Kushner. "Asymmetries in the Superior Temporal Lobe in Male and Female First-Episode Schizophrenic Patients: Measures of the Planum Temporale and Superior Temporal Gyrus by Mri." *Schizophr Res* 12, no. 1 (1994): 19-28.
- Demeter, E., S. K. Guthrie, S. F. Taylor, M. Sarter and C. Lustig. "Increased Distractor Vulnerability but Preserved Vigilance in Patients with Schizophrenia: Evidence from a Translational Sustained Attention Task." *Schizophr Res* 144, no. 1-3 (2013): 136-41.
- Demirhan, O., D. Tastemir and Y. Sertdemir. "Chromosomal Fragile Sites in Schizophrenic Patients." *Genetika* 42, no. 7 (2006): 985-92.
- Denham, S., G. H. Koppelman, J. Blakey, M. Wjst, M. A. Ferreira, I. P. Hall and I. Sayers. "Meta-Analysis of Genome-Wide Linkage Studies of Asthma and Related Traits." *Respir Res* 9, (2008): 38.
- Depp, C. A., D. J. Moore, D. Sitzer, B. W. Palmer, L. T. Eyler, S. Roesch, B. D. Lebowitz and D. V. Jeste. "Neurocognitive Impairment in Middle-Aged and Older Adults with Bipolar Disorder: Comparison to Schizophrenia and Normal Com-

- parison Subjects." *J Affect Disord* 101, no. 1-3 (2007): 201-9.
- Desimone, R. and J. Duncan. "Neural Mechanisms of Selective Visual Attention." *Annu Rev Neurosci* 18, (1995): 193-222.
- Deutch, A. Y., S. Y. Tam, A. S. Freeman, M. B. Bowers, Jr. and R. H. Roth. "Meso- limbic and Mesocortical Dopamine Activation Induced by Phencyclidine: Con- trasting Pattern to Striatal Response." *Eur J Pharmacol* 134, no. 3 (1987): 257- 64.
- Dibben, C. R., C. Rice, K. Laws and P. J. McKenna. "Is Executive Impairment Associ- ated with Schizophrenic Syndromes? A Meta-Analysis." *Psychol Med* 39, no. 3 (2009): 381-92.
- Dickerson, F. B., J. J. Boronow, C. Stallings, A. E. Origoni, I. Ruslanova and R. H. Yolken. "Association of Serum Antibodies to Herpes Simplex Virus 1 with Cog- nitive Deficits in Individuals with Schizophrenia." *Arch Gen Psychiatry* 60, no. 5 (2003): 466-72.
- Dickinson, D., T. E. Goldberg, J. M. Gold, B. Elvevag and D. R. Weinberger. "Cognitive Factor Structure and Invariance in People with Schizophrenia, Their Unaffected Siblings, and Controls." *Schizophr Bull* 37, no. 6 (2011): 1157-67.
- Dickinson, D., V. N. Iannone, C. M. Wilk and J. M. Gold. "General and Specific Cogni- tive Deficits in Schizophrenia." *Biol Psychiatry* 55, no. 8 (2004): 826-33.
- Dickinson, D., J. D. Ragland, M. E. Calkins, J. M. Gold and R. C. Gur. "A Comparison of Cognitive Structure in Schizophrenia Patients and Healthy Controls Using Confirmatory Factor Analysis." *Schizophr Res* 85, no. 1-3 (2006): 20-9.
- Dickinson, D., M. E. Ramsey and J. M. Gold. "Overlooking the Obvious: A Meta- Analytic Comparison of Digit Symbol Coding Tasks and Other Cognitive Measures in Schizophrenia." *Arch Gen Psychiatry* 64, no. 5 (2007): 532-42.
- Dieci, M., A. Vita, C. Silenzi, A. Caputo, M. Comazzi, L. Ferrari, L. Ghiringhelli, M. Mez- zetti, F. Tenconi and G. Invernizzi. "Non-Selective Impairment of Wisconsin Card Sorting Test Performance in Patients with Schizophrenia." *Schizophr Res* 25, no. 1 (1997): 33-42.
- Din, N., I. Ahmad, I. Ul Haq, S. Elahi, D. C. Hoessli and A. R. Shakoori. "The Function of Glur1 and Glur2 in Cerebellar and Hippocampal Ltp and Ltd Is Regulated by Interplay of Phosphorylation and O-Glcnac Modification." *J Cell Biochem* 109, no. 3 (2010): 585-97.
- Dingledine, R., K. Borges, D. Bowie and S. F. Traynelis. "The Glutamate Receptor Ion Channels." *Pharmacol Rev* 51, no. 1 (1999): 7-61.
- Diwadkar, V. A., N. Bakshi, G. Gupta, P. Pruitt, R. White and S. B. Eickhoff. "Dysfunc- tion and Dysconnection in Cortical-Striatal Networks During Sustained Atten- tion: Genetic Risk for Schizophrenia or Bipolar Disorder and Its Impact on Brain Network Function." *Front Psychiatry* 5, (2014): 50.
- Dollfus, S., C. Lombardo, K. Benali, I. Halbecq, P. Abadie, R. M. Marie and P. Brazo. "Executive/Attentional Cognitive Functions in Schizophrenic Patients and Their Parents: A Preliminary Study." *Schizophr Res* 53, no. 1-2 (2002): 93-9.

- Donoghue, K., G. A. Doody, R. M. Murray, P. B. Jones, C. Morgan, P. Dazzan, J. Hart, R. Mazzoncini and J. H. Maccabe. "Cannabis Use, Gender and Age of Onset of Schizophrenia: Data from the Aesop Study." *Psychiatry Res* 215, no. 3 (2014): 528-32.
- Doughty, O. J. and D. J. Done. "Is Semantic Memory Impaired in Schizophrenia? A Systematic Review and Meta-Analysis of 91 Studies." *Cogn Neuropsychiatry* 14, no. 6 (2009): 473-509.
- Dow, D. J., J. Huxley-Jones, J. M. Hall, C. Francks, P. R. Maycox, J. N. Kew, I. S. Gloger, N. A. Mehta, F. M. Kelly, P. Muglia, G. Breen, S. Jugurnauth, I. Pederso, D. St Clair, D. Rujescu and M. R. Barnes. "Adamts13 as a Candidate Gene for Schizophrenia: Gene Sequencing and Ultra-High Density Association Analysis by Imputation." *Schizophr Res* 127, no. 1-3 (2011): 28-34.
- Dracheva, S., S. R. McGurk and V. Haroutunian. "Mrna Expression of Ampa Receptors and Ampa Receptor Binding Proteins in the Cerebral Cortex of Elderly Schizophrenics." *J Neurosci Res* 79, no. 6 (2005): 868-78.
- Drago, A., I. Giegling, M. Schafer, A. M. Hartmann, M. Friedl, B. Konte, H. J. Moller, D. De Ronchi, H. H. Stassen, A. Serretti and D. Rujescu. "Akap13, Cacna1, Grik4 and Gria1 Genetic Variations May Be Associated with Haloperidol Efficacy During Acute Treatment." *Eur Neuropsychopharmacol* 23, no. 8 (2013): 887-94.
- Eastwood, S. L., P. W. Burnet and P. J. Harrison. "Glur2 Glutamate Receptor Subunit Flip and Flop Isoforms Are Decreased in the Hippocampal Formation in Schizophrenia: A Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction (Rt-Pcr) Study." *Brain Res Mol Brain Res* 44, no. 1 (1997): 92-8.
- Eastwood, S. L., R. H. Porter and P. J. Harrison. "The Effect of Chronic Haloperidol Treatment on Glutamate Receptor Subunit (Glur1, Glur2, Ka1, Ka2, Nr1) Mrnas and Glutamate Binding Protein Mrna in Rat Forebrain." *Neurosci Lett* 212, no. 3 (1996): 163-6.
- Ebert, T. and M. Kotler. "Prenatal Exposure to Influenza and the Risk of Subsequent Development of Schizophrenia." *Isr Med Assoc J* 7, no. 1 (2005): 35-8.
- Editorial, Nature. "Where Next with Psychiatric Illness?" *Nature* 336, no. 6195 (1988): 95-6.
- Egan, M. F., T. E. Goldberg, T. Gscheidle, M. Weirich, R. Rawlings, T. M. Hyde, L. Bigelow and D. R. Weinberger. "Relative Risk for Cognitive Impairments in Siblings of Patients with Schizophrenia." *Biol Psychiatry* 50, no. 2 (2001a): 98-107.
- Egan, M. F., R. E. Straub, T. E. Goldberg, I. Yakub, J. H. Callicott, A. R. Hariri, V. S. Mattay, A. Bertolino, T. M. Hyde, C. Shannon-Weickert, M. Akil, J. Crook, R. K. Vakkalanka, R. Balkissoon, R. A. Gibbs, J. E. Kleinman and D. R. Weinberger. "Variation in Grm3 Affects Cognition, Prefrontal Glutamate, and Risk for Schizophrenia." *Proc Natl Acad Sci U S A* 101, no. 34 (2004): 12604-9.
- Eisenberg, D. P. and K. F. Berman. "Executive Function, Neural Circuitry, and Genetic Mechanisms in Schizophrenia." *Neuropsychopharmacology* 35, no. 1 (2010): 258-77.
- Ekelund, J., W. Hennah, T. Hiekkalinna, A. Parker, J. Meyer, J. Lonqvist and L. Peltonen. "Replication of 1q42 Linkage in Finnish Schizophrenia Pedigrees." *Mol Psychiatry* 9, no. 11 (2004): 1037-41.

- El Hamaoui, Y., M. Elyazaji, S. Yaalaoui, L. Rachidi, M. Saoud, T. d'Amato, D. Mousaoui, J. Dalery and O. Battas. "[Wiscosin Card Sorting Task in Patients with Schizophrenia and Their Siblings]." *Can J Psychiatry* 51, no. 1 (2006): 48-54.
- Elliott, R. "Executive Functions and Their Disorders." *Br Med Bull* 65, (2003): 49-59.
- Erol, A., S. Bayram, F. Kosger and L. Mete. "Executive Functions in Patients with Familial Versus Sporadic Schizophrenia and Their Parents." *Neuropsychobiology* 66, no. 2 (2012): 93-9.
- Erritzoe, D., P. Talbot, W. G. Frankle and A. Abi-Dargham. "Positron Emission Tomography and Single Photon Emission Ct Molecular Imaging in Schizophrenia." *Neuroimaging Clin N Am* 13, no. 4 (2003): 817-32.
- Esteban, J. A., S. H. Shi, C. Wilson, M. Nuriya, R. L. Haganir and R. Malinow. "Pka Phosphorylation of Ampa Receptor Subunits Controls Synaptic Trafficking Underlying Plasticity." *Nat Neurosci* 6, no. 2 (2003): 136-43.
- Ettinger, U., V. Kumari, T. J. Crawford, P. J. Corr, M. Das, E. Zachariah, C. Hughes, A. L. Sumich, S. Rabe-Hesketh and T. Sharma. "Smooth Pursuit and Antisaccade Eye Movements in Siblings Discordant for Schizophrenia." *J Psychiatr Res* 38, no. 2 (2004): 177-84.
- Ettinger, U., M. Picchioni, M. H. Hall, K. Schulze, T. Touloupoulou, S. Landau, T. J. Crawford and R. M. Murray. "Antisaccade Performance in Monozygotic Twins Discordant for Schizophrenia: The Maudsley Twin Study." *Am J Psychiatry* 163, no. 3 (2006): 543-5.
- Evans, J. J., S. E. Chua, P. J. McKenna and B. A. Wilson. "Assessment of the Dysexecutive Syndrome in Schizophrenia." *Psychol Med* 27, no. 3 (1997): 635-46.
- Everett, J., K. Lavoie, J. F. Gagnon and N. Gosselin. "Performance of Patients with Schizophrenia on the Wisconsin Card Sorting Test (Wcst)." *J Psychiatry Neurosci* 26, no. 2 (2001): 123-30.
- Falkai, P., B. Bogerts, T. Schneider, B. Greve, U. Pfeiffer, K. Pilz, C. Gonsiorczyk, C. Majtenyi and I. Ovary. "Disturbed Planum Temporale Asymmetry in Schizophrenia. A Quantitative Post-Mortem Study." *Schizophr Res* 14, no. 2 (1995): 161-76.
- Falkai, P., K. Vogeley and W. Maier. "[Structural Brain Changes in Patients with Schizophrenic Psychoses. From Focal Pathology to Network Disorder]." *Nervenarzt* 72, no. 5 (2001): 331-41.
- Falsafi, S. K., M. Ghafari, A. Pollak, H. Hoger and G. Lubec. "Hippocampal Ampa-Type Receptor Complexes Containing Glur3 and Glur4 Are Paralleling Training in the Multiple T-Maze." *Neurochem Int* 60, no. 4 (2012): 425-30.
- Faraone, S. V., L. J. Seidman, W. S. Kremen, R. Toomey, J. R. Pepple and M. T. Tsuang. "Neuropsychologic Functioning among the Nonpsychotic Relatives of Schizophrenic Patients: The Effect of Genetic Loading." *Biol Psychiatry* 48, no. 2 (2000): 120-6.
- Fayyazuddin, A., A. Villarreal, A. Le Goff, J. Lerma and J. Neyton. "Four Residues of the Extracellular N-Terminal Domain of the Nr2a Subunit Control High-Affinity

- Zn²⁺ Binding to Nmda Receptors." *Neuron* 25, no. 3 (2000): 683-94.
- Ferrarelli, F., R. Huber, M. J. Peterson, M. Massimini, M. Murphy, B. A. Riedner, A. Watson, P. Bria and G. Tononi. "Reduced Sleep Spindle Activity in Schizophrenia Patients." *Am J Psychiatry* 164, no. 3 (2007): 483-92.
- Ferreira, M. A., M. C. O'Donovan, Y. A. Meng, I. R. Jones, D. M. Ruderfer, L. Jones, J. Fan, G. Kirov, R. H. Perlis, E. K. Green, J. W. Smoller, D. Grozeva, J. Stone, I. Nikolov, K. Chambert, M. L. Hamshere, V. L. Nimgaonkar, V. Moskvina, M. E. Thase, S. Caesar, G. S. Sachs, J. Franklin, K. Gordon-Smith, K. G. Ardlie, S. B. Gabriel, C. Fraser, B. Blumenstiel, M. Defelice, G. Breen, M. Gill, D. W. Morris, A. Elkin, W. J. Muir, K. A. McGhee, R. Williamson, D. J. MacIntyre, A. W. MacLean, C. D. St, M. Robinson, M. Van Beck, A. C. Pereira, R. Kandaswamy, A. McQuillin, D. A. Collier, N. J. Bass, A. H. Young, J. Lawrence, I. N. Ferrier, A. Anjorin, A. Farmer, D. Curtis, E. M. Scolnick, P. McGuffin, M. J. Daly, A. P. Corvin, P. A. Holmans, D. H. Blackwood, H. M. Gurling, M. J. Owen, S. M. Purcell, P. Sklar, N. Craddock and Consortium Wellcome Trust Case Control. "Collaborative Genome-Wide Association Analysis Supports a Role for Ank3 and Cacna1c in Bipolar Disorder." *Nat Genet* 40, no. 9 (2008): 1056-8.
- Fijal, B. A., V. L. Stauffer, B. J. Kinon, R. R. Conley, V. P. Hoffmann, M. M. Witte, F. Zhao and J. P. Houston. "Analysis of Gene Variants Previously Associated with Iloperidone Response in Patients with Schizophrenia Who Are Treated with Risperidone." *J Clin Psychiatry* 73, no. 3 (2012): 367-71.
- Fioravanti, M., V. Bianchi and M. E. Cinti. "Cognitive Deficits in Schizophrenia: An Updated Metanalysis of the Scientific Evidence." *BMC Psychiatry* 12, (2012): 64.
- Fioravanti, M., O. Carlone, B. Vitale, M. E. Cinti and L. Clare. "A Meta-Analysis of Cognitive Deficits in Adults with a Diagnosis of Schizophrenia." *Neuropsychol Rev* 15, no. 2 (2005): 73-95.
- Fish, B., J. Marcus, S. L. Hans, J. G. Auerbach and S. Perdue. "Infants at Risk for Schizophrenia: Sequelae of a Genetic Neurointegrative Defect. A Review and Replication Analysis of Pandysmaturation in the Jerusalem Infant Development Study." *Arch Gen Psychiatry* 49, no. 3 (1992): 221-35.
- Fitzgerald, L. W., A. Y. Deutch, G. Gasic, S. F. Heinemann and E. J. Nestler. "Regulation of Cortical and Subcortical Glutamate Receptor Subunit Expression by Antipsychotic Drugs." *J Neurosci* 15, no. 3 Pt 2 (1995): 2453-61.
- Fletcher, E. J., S. L. Nutt, K. H. Hoo, C. E. Elliott, B. Korczak, E. A. McWhinnie and R. K. Kamboj. "Cloning, Expression and Pharmacological Characterization of a Human Glutamate Receptor: Hglur4." *Receptors Channels* 3, no. 1 (1995): 21-31.
- Ford, J. M. "Schizophrenia: The Broken P300 and Beyond." *Psychophysiology* 36, no. 6 (1999): 667-82.
- Fornito, A. and E. T. Bullmore. "Reconciling Abnormalities of Brain Network Structure and Function in Schizophrenia." *Curr Opin Neurobiol* 30, (2015): 44-50.
- Dandine-Roulland, C. and H. Perdry. "Where Is the Causal Variant? On the Advantage of the Family Design over the Case-Control Design in Genetic Association Studies." *Eur J Hum Genet* 23, no. 10 (2015): 1357-63.

- Förstl, H. . "Frontalhirn - Funktionen Und Erkrankungen." *Verlag Springer, Berlin 2*, (2002).
- Forsyth, J. K., L. M. Ellman, A. Tanskanen, U. Mustonen, M. O. Huttunen, J. Suvisaari and T. D. Cannon. "Genetic Risk for Schizophrenia, Obstetric Complications, and Adolescent School Outcome: Evidence for Gene-Environment Interaction." *Schizophr Bull* 39, no. 5 (2013): 1067-76.
- Franck, N., C. Duboc, C. Sundby, I. Amado, T. Wykes, C. Demily, C. Launay, V. Le Roy, P. Bloch, D. Willard, A. Todd, F. Petitjean, S. Foullu, P. Briant, M. L. Grillon, P. Deppen, H. Verdoux, M. C. Bralet, D. Januel, B. Riche, P. Roy, Network Members of Cognitive Remediation and P. Vianin. "Specific Vs General Cognitive Remediation for Executive Functioning in Schizophrenia: A Multicenter Randomized Trial." *Schizophr Res* 147, no. 1 (2013): 68-74.
- Frangou, S. "Cognitive Function in Early Onset Schizophrenia: A Selective Review." *Front Hum Neurosci* 3, (2010): 79.
- Friedman, N. P., A. Miyake, S. E. Young, J. C. Defries, R. P. Corley and J. K. Hewitt. "Individual Differences in Executive Functions Are Almost Entirely Genetic in Origin." *J Exp Psychol Gen* 137, no. 2 (2008): 201-25.
- Fucetola, R., L. J. Seidman, W. S. Kremen, S. V. Faraone, J. M. Goldstein and M. T. Tsuang. "Age and Neuropsychologic Function in Schizophrenia: A Decline in Executive Abilities Beyond That Observed in Healthy Volunteers." *Biol Psychiatry* 48, no. 2 (2000): 137-46.
- Fukunaga, K., L. Stoppini, E. Miyamoto and D. Muller. "Long-Term Potentiation Is Associated with an Increased Activity of Ca²⁺/Calmodulin-Dependent Protein Kinase II." *J Biol Chem* 268, no. 11 (1993): 7863-7.
- Fusar-Poli, P. and A. Meyer-Lindenberg. "Striatal Presynaptic Dopamine in Schizophrenia, Part II: Meta-Analysis of [(18)F]/[(11)C]-Dopa Pet Studies." *Schizophr Bull* 39, no. 1 (2013): 33-42.
- Galderisi, S., P. Bucci, A. Mucci, B. Kirkpatrick, S. Pini, A. Rossi, A. Vita and M. Maj. "Categorical and Dimensional Approaches to Negative Symptoms of Schizophrenia: Focus on Long-Term Stability and Functional Outcome." *Schizophr Res* 147, no. 1 (2013): 157-62.
- Gao, X. M., K. Sakai, R. C. Roberts, R. R. Conley, B. Dean and C. A. Tamminga. "Ionotropic Glutamate Receptors and Expression of N-Methyl-D-Aspartate Receptor Subunits in Subregions of Human Hippocampus: Effects of Schizophrenia." *Am J Psychiatry* 157, no. 7 (2000): 1141-9.
- Gaspar, P. A., M. L. Bustamante, H. Silva and F. Aboitiz. "Molecular Mechanisms Underlying Glutamatergic Dysfunction in Schizophrenia: Therapeutic Implications." *J Neurochem* 111, no. 4 (2009): 891-900.
- Geddes, J. R. and S. M. Lawrie. "Obstetric Complications and Schizophrenia: A Meta-Analysis." *Br J Psychiatry* 167, no. 6 (1995): 786-93.
- Genecards, 2013: <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=GRIA4>, 08.12.2013.
- Gershon, E. S., N. Alliey-Rodriguez and C. Liu. "After Gwas: Searching for Genetic

- Risk for Schizophrenia and Bipolar Disorder." *Am J Psychiatry* 168, no. 3 (2011): 253-6.
- Geyer, M. A. "The Family of Sensorimotor Gating Disorders: Comorbidities or Diagnostic Overlaps?" *Neurotox Res* 10, no. 3-4 (2006): 211-20.
- Ghasemzadeh, M. B., L. C. Nelson, X. Y. Lu and P. W. Kalivas. "Neuroadaptations in Ionotropic and Metabotropic Glutamate Receptor Mrna Produced by Cocaine Treatment." *J Neurochem* 72, no. 1 (1999): 157-65.
- Ghosh, A., K. Chakraborty and S. K. Mattoo. "Newer Molecules in the Treatment of Schizophrenia: A Clinical Update." *Indian J Pharmacol* 43, no. 2 (2011): 105-12.
- Ghosh, K. K., S. Haverkamp and H. Wassle. "Glutamate Receptors in the Rod Pathway of the Mammalian Retina." *J Neurosci* 21, no. 21 (2001): 8636-47.
- Giegling, I., A. Drago, V. Dolzan, B. K. Plesnicar, M. Schafer, A. M. Hartmann, T. Sander, M. R. Toliat, H. J. Moller, H. H. Stassen, D. Rujescu and A. Serretti. "Glutamatergic Gene Variants Impact the Clinical Profile of Efficacy and Side Effects of Haloperidol." *Pharmacogenet Genomics* 21, no. 4 (2011): 206-16.
- Girshkin, L., S. L. Matheson, A. M. Shepherd and M. J. Green. "Morning Cortisol Levels in Schizophrenia and Bipolar Disorder: A Meta-Analysis." *Psychoneuroendocrinology* 49, (2014): 187-206.
- Goff, D. C. "Drug Development in Schizophrenia: Are Glutamatergic Targets Still Worth Aiming At?" *Curr Opin Psychiatry* 28, no. 3 (2015): 207-15.
- Glantz, L. A. and D. A. Lewis. "Decreased Dendritic Spine Density on Prefrontal Cortical Pyramidal Neurons in Schizophrenia." *Arch Gen Psychiatry* 57, no. 1 (2000): 65-73.
- Glahn, D. C., E. E. Knowles, D. R. McKay, E. Sprooten, H. Raventos, J. Blangero, Gottesman, II and L. Almasy. "Arguments for the Sake of Endophenotypes: Examining Common Misconceptions About the Use of Endophenotypes in Psychiatric Genetics." *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 165B, no. 2 (2014): 122-30.
- Glahn, D. C., A. R. Laird, I. Ellison-Wright, S. M. Thelen, J. L. Robinson, J. L. Lancaster, E. Bullmore and P. T. Fox. "Meta-Analysis of Gray Matter Anomalies in Schizophrenia: Application of Anatomic Likelihood Estimation and Network Analysis." *Biol Psychiatry* 64, no. 9 (2008): 774-81.
- Gochman, P. A., D. Greenstein, A. Sporn, N. Gogtay, R. Nicolson, A. Keller, M. Lenane, F. Brookner and J. L. Rapoport. "Childhood Onset Schizophrenia: Familial Neurocognitive Measures." *Schizophr Res* 71, no. 1 (2004): 43-7.
- Godinez, D. A., N. P. Friedman, S. H. Rhee, A. Miyake and J. K. Hewitt. "Phenotypic and Genetic Analyses of the Wisconsin Card Sort." *Behav Genet* 42, no. 2 (2012): 209-20.
- Goebel, S. "Klinische Und Experimentelle Neuropsychologie Der Strategischen Fähigkeiten." (2007): Kapitel 4.
- Goff, D. C. "What Is the Role of Glutamate in Schizophrenia?" *Harv Ment Health Lett* 15, no. 10 (1999): 8.

- Goff, D. C. and J. T. Coyle. "The Emerging Role of Glutamate in the Pathophysiology and Treatment of Schizophrenia." *Am J Psychiatry* 158, no. 9 (2001): 1367-77.
- Goghari, V. M. "Executive Functioning-Related Brain Abnormalities Associated with the Genetic Liability for Schizophrenia: An Activation Likelihood Estimation Meta-Analysis." *Psychol Med* 41, no. 6 (2011): 1239-52.
- Gold, J. M. "Cognitive Deficits as Treatment Targets in Schizophrenia." *Schizophr Res* 72, no. 1 (2004): 21-8.
- Goldberg, E. "Die Regie Im Gehirn - Wo Wir Pläne Schmieden Und Entscheidungen Treffen." *VAK Verlags GmbH*, (2002).
- Goldberg, T. E., J. D. Ragland, E. F. Torrey, J. M. Gold, L. B. Bigelow and D. R. Weinberger. "Neuropsychological Assessment of Monozygotic Twins Discordant for Schizophrenia." *Arch Gen Psychiatry* 47, no. 11 (1990): 1066-72.
- Goldberg, T. E., E. F. Torrey, J. M. Gold, L. B. Bigelow, R. D. Ragland, E. Taylor and D. R. Weinberger. "Genetic Risk of Neuropsychological Impairment in Schizophrenia: A Study of Monozygotic Twins Discordant and Concordant for the Disorder." *Schizophr Res* 17, no. 1 (1995): 77-84.
- Golden, C.J. . "Stroop Color and Word Test Manual. " *Wood Dale, IL: Stoelting Company*, (1978).
- Golimbet, V. E., M. G. Aksenova, V. V. Nosikov, V. A. Orlova and V. G. Kaleda. "Analysis of the Linkage of the Taq1a and Taq1b Loci of the Dopamine D2 Receptor Gene with Schizophrenia in Patients and Their Siblings." *Neurosci Behav Physiol* 33, no. 3 (2003): 223-5.
- Gomes, A. R., S. S. Correia, J. A. Esteban, C. B. Duarte and A. L. Carvalho. "Pkc Anchoring to Glur4 Ampa Receptor Subunit Modulates Pkc-Driven Receptor Phosphorylation and Surface Expression." *Traffic* 8, no. 3 (2007): 259-69.
- Gottesman, II and T. D. Gould. "The Endophenotype Concept in Psychiatry: Etymology and Strategic Intentions." *Am J Psychiatry* 160, no. 4 (2003): 636-45.
- Gottlieb, M. and C. Matute. "Expression of Ionotropic Glutamate Receptor Subunits in Glial Cells of the Hippocampal Ca1 Area Following Transient Forebrain Ischemia." *J Cereb Blood Flow Metab* 17, no. 3 (1997): 290-300.
- Goulding, S. M., C. W. Holtzman, H. D. Trotman, A. T. Ryan, A. N. Macdonald, D. I. Shapiro, J. L. Brasfield and E. F. Walker. "The Prodrome and Clinical Risk for Psychotic Disorders." *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 22, no. 4 (2013): 557-67.
- Grant, D. A. and E. A. Berg. "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, no. 4 (1948): 404-11.
- Green, E. K., D. Grozeva, I. Jones, L. Jones, G. Kirov, S. Caesar, K. Gordon-Smith, C. Fraser, L. Forty, E. Russell, M. L. Hamshere, V. Moskvina, I. Nikolov, A. Farmer, P. McGuffin, Consortium Wellcome Trust Case Control, P. A. Holmans, M. J. Owen, M. C. O'Donovan and N. Craddock. "The Bipolar Disorder Risk Allele at Cacna1c Also Confers Risk of Recurrent Major Depression and of Schiz-

- ophrenia." *Mol Psychiatry* 15, no. 10 (2010): 1016-22.
- Green, M. F., S. R. Marder, S. M. Glynn, S. R. McGurk, W. C. Wirshing, D. A. Wirshing, R. P. Liberman and J. Mintz. "The Neurocognitive Effects of Low-Dose Haloperidol: A Two-Year Comparison with Risperidone." *Biol Psychiatry* 51, no. 12 (2002): 972-8.
- Green, M. F., K. H. Nuechterlein, J. M. Gold, D. M. Barch, J. Cohen, S. Essock, W. S. Fenton, F. Frese, T. E. Goldberg, R. K. Heaton, R. S. Keefe, R. S. Kern, H. Kraemer, E. Stover, D. R. Weinberger, S. Zalcman and S. R. Marder. "Approaching a Consensus Cognitive Battery for Clinical Trials in Schizophrenia: The Nimh-Matrices Conference to Select Cognitive Domains and Test Criteria." *Biol Psychiatry* 56, no. 5 (2004): 301-7.
- Greene, C. M., W. Braet, K. A. Johnson and M. A. Bellgrove. "Imaging the Genetics of Executive Function." *Biol Psychol* 79, no. 1 (2008): 30-42.
- Greenwood, T. A., D. L. Braff, G. A. Light, K. S. Cadenhead, M. E. Calkins, D. J. Dobie, R. Freedman, M. F. Green, R. E. Gur, R. C. Gur, J. Mintz, K. H. Nuechterlein, A. Olincy, A. D. Radant, L. J. Seidman, L. J. Siever, J. M. Silverman, W. S. Stone, N. R. Swerdlow, D. W. Tsuang, M. T. Tsuang, B. I. Turetsky and N. J. Schork. "Initial Heritability Analyses of Endophenotypic Measures for Schizophrenia: The Consortium on the Genetics of Schizophrenia." *Arch Gen Psychiatry* 64, no. 11 (2007): 1242-50.
- Greenwood, T. A., L. C. Lazzaroni, M. E. Calkins, R. Freedman, M. F. Green, R. E. Gur, R. C. Gur, G. A. Light, K. H. Nuechterlein, A. Olincy, A. D. Radant, L. J. Seidman, L. J. Siever, J. M. Silverman, W. S. Stone, C. A. Sugar, N. R. Swerdlow, D. W. Tsuang, M. T. Tsuang, B. I. Turetsky and D. L. Braff. "Genetic Assessment of Additional Endophenotypes from the Consortium on the Genetics of Schizophrenia Family Study." *Schizophr Res* 170, no. 1 (2016): 30-40.
- Greger, I. H., L. Khatri and E. B. Ziff. "Rna Editing at Arg607 Controls Ampa Receptor Exit from the Endoplasmic Reticulum." *Neuron* 34, no. 5 (2002): 759-72.
- Greve, K. W., T. R. Stickle, J. M. Love, K. J. Bianchini and M. S. Stanford. "Latent Structure of the Wisconsin Card Sorting Test: A Confirmatory Factor Analytic Study." *Arch Clin Neuropsychol* 20, no. 3 (2005): 355-64.
- Groom, M. J., G. M. Jackson, T. G. Calton, H. K. Andrews, A. T. Bates, P. F. Liddle and C. Hollis. "Cognitive Deficits in Early-Onset Schizophrenia Spectrum Patients and Their Non-Psychotic Siblings: A Comparison with Adhd." *Schizophr Res* 99, no. 1-3 (2008): 85-95.
- Grunder, T., K. Kohler and E. Guenther. "Distribution and Developmental Regulation of Ampa Receptor Subunit Proteins in Rat Retina." *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41, no. 11 (2000): 3600-6.
- Guo, S., Y. Shi, X. Zhao, S. Duan, J. Zhou, J. Meng, Y. Yang, N. Gu, G. Feng, H. Liu, S. Zhu and L. He. "No Genetic Association between Polymorphisms in the Ampa Receptor Subunit Glur4 Gene (Gria4) and Schizophrenia in the Chinese Population." *Neurosci Lett* 369, no. 2 (2004): 168-72.
- Gur, R. E., M. E. Calkins, R. C. Gur, W. P. Horan, K. H. Nuechterlein, L. J. Seidman and W. S. Stone. "The Consortium on the Genetics of Schizophrenia: Neurocognitive Endophenotypes." *Schizophr Bull* 33, no. 1 (2007): 49-68.

- Gurling, H. M., G. Kalsi, J. Brynjolfson, T. Sigmundsson, R. Sherrington, B. S. Mankoo, T. Read, P. Murphy, E. Blaveri, A. McQuillin, H. Petursson and D. Curtis. "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, no. 3 (2001): 661-73.
- Haddad, L., A. Schafer, F. Streit, F. Lederbogen, O. Grimm, S. Wust, M. Deuschle, P. Kirsch, H. Tost and A. Meyer-Lindenberg. "Brain Structure Correlates of Urban Upbringing, an Environmental Risk Factor for Schizophrenia." *Schizophr Bull* 41, no. 1 (2015): 115-22.
- Häfner, H. "Gender Differences in Schizophrenia." *Psychoneuroendocrinology* 28 Suppl 2, (2003): 17-54.
- Hale, J.B. and C.A. Fiorello. "School Neuropsychology: A Practitioner's Handbook." *New York: Guilford Press*, (2004).
- Hammer, M. A., J. Katsanis and W. G. Iacono. "The Relationship between Negative Symptoms and Neuropsychological Performance." *Biol Psychiatry* 37, no. 11 (1995): 828-30.
- Hamshere, M. L., P. Bennett, N. Williams, R. Segurado, A. Cardno, N. Norton, D. Lambert, H. Williams, G. Kirov, A. Corvin, P. Holmans, L. Jones, I. Jones, M. Gill, M. C. O'Donovan, M. J. Owen and N. Craddock. "Genomewide Linkage Scan in Schizoaffective Disorder: Significant Evidence for Linkage at 1q42 Close to Disc1, and Suggestive Evidence at 22q11 and 19p13." *Arch Gen Psychiatry* 62, no. 10 (2005): 1081-8.
- Hamshere, M. L., J. T. Walters, R. Smith, A. L. Richards, E. Green, D. Grozeva, I. Jones, L. Forty, L. Jones, K. Gordon-Smith, B. Riley, F. A. O'Neill, K. S. Kendler, P. Sklar, S. Purcell, J. Kranz, Consortium Schizophrenia Psychiatric Genome-wide Association Study, Consortium Wellcome Trust Case Control, Consortium Wellcome Trust Case Control, D. Morris, M. Gill, P. Holmans, N. Craddock, A. Corvin, M. J. Owen and M. C. O'Donovan. "Genome-Wide Significant Associations in Schizophrenia to Itih3/4, Cacna1c and Sdccag8, and Extensive Replication of Associations Reported by the Schizophrenia Pgc." *Mol Psychiatry* 18, no. 6 (2013): 708-12.
- Han, X., L. Yang, Z. Cheng, T. Zhang, Y. B. Yuan and X. Yu. "[Neurocognitive Performance in the Patients with First-Episode Schizophrenia and Their Independent First-Degree Relatives: A Cross-Sectional Study]." *Beijing Da Xue Xue Bao* 42, no. 6 (2010): 681-6.
- Handbook, QIAamp DNA Blood Midi/Maxi. "Purification of DNA from Whole Blood Using the Qiaamp Blood Maxi Kit (Spin Protokoll)." *Firma Qiagen, Hilden, Germany*, (2005).
- Hanninen, K., H. Katila, M. Saarela, R. Rontu, K. M. Mattila, M. Fan, M. Hurme and T. Lehtimäki. "Interleukin-1 Beta Gene Polymorphism and Its Interactions with Neuregulin-1 Gene Polymorphism Are Associated with Schizophrenia." *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 258, no. 1 (2008): 10-5.
- HapMap, 2012: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=609239, abgerufen am 04.03.12; http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?

rs=641574, abgerufen am 04.03.12).

- Harding, C. M., G. W. Brooks, T. Ashikaga, J. S. Strauss and A. Breier. "The Vermont Longitudinal Study of Persons with Severe Mental Illness, II: Long-Term Outcome of Subjects Who Retrospectively Met DSM-III Criteria for Schizophrenia." *Am J Psychiatry* 144, no. 6 (1987): 727-35.
- Haro, J. M., D. Novick, J. Bertsch, J. Karagianis, M. Dossenbach and P. B. Jones. "Cross-National Clinical and Functional Remission Rates: Worldwide Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (W-SOHO) Study." *Br J Psychiatry* 199, no. 3 (2011): 194-201.
- Harold, D., R. Abraham, P. Hollingworth, R. Sims, A. Gerrish, M. L. Hamshere, J. S. Pahwa, V. Moskvina, K. Dowzell, A. Williams, N. Jones, C. Thomas, A. Stretton, A. R. Morgan, S. Lovestone, J. Powell, P. Proitsi, M. K. Lupton, C. Brayne, D. C. Rubinsztein, M. Gill, B. Lawlor, A. Lynch, K. Morgan, K. S. Brown, P. A. Passmore, D. Craig, B. McGuinness, S. Todd, C. Holmes, D. Mann, A. D. Smith, S. Love, P. G. Kehoe, J. Hardy, S. Mead, N. Fox, M. Rossor, J. Collinge, W. Maier, F. Jessen, B. Schurmann, R. Heun, H. van den Bussche, I. Heuser, J. Kornhuber, J. Wiltfang, M. Dichgans, L. Frolich, H. Hampel, M. Hull, D. Rujescu, A. M. Goate, J. S. Kauwe, C. Cruchaga, P. Nowotny, J. C. Morris, K. Mayo, K. Sleegers, K. Bettens, S. Engelborghs, P. P. De Deyn, C. Van Broeckhoven, G. Livingston, N. J. Bass, H. Gurling, A. McQuillin, R. Gwilliam, P. Deloukas, A. Al-Chalabi, C. E. Shaw, M. Tsolaki, A. B. Singleton, R. Guerreiro, T. W. Muhleisen, M. M. Nothen, S. Moebus, K. H. Jockel, N. Klopp, H. E. Wichmann, M. M. Carrasquillo, V. S. Pankratz, S. G. Younkin, P. A. Holmans, M. O'Donovan, M. J. Owen and J. Williams. "Genome-Wide Association Study Identifies Variants at CLU and PICALM Associated with Alzheimer's Disease." *Nat Genet* 45, no. 6 (2013): 712.
- Harris, J. G., L. E. Adler, D. A. Young, C. M. Cullum, L. M. Rilling, A. Cicerello, P. M. Intemann and R. Freedman. "Neuropsychological Dysfunction in Parents of Schizophrenics." *Schizophr Res* 20, no. 3 (1996): 253-60.
- Harrison, G. "Trajectories of Psychosis: Towards a New Social Biology of Schizophrenia." *Epidemiol Psychiatr Soc* 13, no. 3 (2004): 152-7.
- Harrison, P. J. "The Neuropathology of Schizophrenia. A Critical Review of the Data and Their Interpretation." *Brain* 122 (Pt 4), (1999): 593-624.
- Harrison, P. J. "The Current and Potential Impact of Genetics and Genomics on Neuropsychopharmacology." *Eur Neuropsychopharmacol*, (2013).
- Harrison, P. J. and D. R. Weinberger. "Schizophrenia Genes, Gene Expression, and Neuropathology: On the Matter of Their Convergence." *Mol Psychiatry* 10, no. 1 (2005): 40-68; image 5.
- Hartz, S. M., B. C. Ho, N. C. Andreasen, A. Librant, D. Rudd, E. A. Epping and T. H. Wassink. "G72 Influences Longitudinal Change in Frontal Lobe Volume in Schizophrenia." *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 153B, no. 2 (2010): 640-7.
- Howes, O., R. McCutcheon and J. Stone. "Glutamate and Dopamine in Schizophrenia: An Update for the 21st Century." *J Psychopharmacol* 29, no. 2 (2015): 97-115.
- Harvey, P. D., M. F. Green, S. R. McGurk and H. Y. Meltzer. "Changes in Cognitive

- Functioning with Risperidone and Olanzapine Treatment: A Large-Scale, Double-Blind, Randomized Study." *Psychopharmacology (Berl)* 169, no. 3-4 (2003): 404-11.
- Hasegawa, R. P., B. W. Peterson and M. E. Goldberg. "Prefrontal Neurons Coding Suppression of Specific Saccades." *Neuron* 43, no. 3 (2004): 415-25.
- Hashimoto, K., G. Engberg, E. Shimizu, C. Nordin, L. H. Lindstrom and M. Iyo. "Elevated Glutamine/Glutamate Ratio in Cerebrospinal Fluid of First Episode and Drug Naive Schizophrenic Patients." *BMC Psychiatry* 5, (2005): 6.
- Hashimoto, K., B. Malchow, P. Falkai and A. Schmitt. "Glutamate Modulators as Potential Therapeutic Drugs in Schizophrenia and Affective Disorders." *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 263, no. 5 (2013): 367-77.
- Hathaway, S.R., J.C. McKinley and R.R. (Hrsg. der dt. Adaptation) Engel. "Minnesota Multiphasic Personality Inventory-2." *Manual. Bern, Göttingen, Toronto, Seattle: Verlag Hans Huber, (2000).*
- Haukvik, U. K., C. B. Hartberg and I. Agartz. "Schizophrenia--What Does Structural Mri Show?" *Tidsskr Nor Laegeforen* 133, no. 8 (2013): 850-3.
- Hawkins, K. A., J. Addington, R. S. Keefe, B. Christensen, D. O. Perkins, R. Zipurksy, S. W. Woods, T. J. Miller, E. Marquez, A. Breier and T. H. McGlashan. "Neuropsychological Status of Subjects at High Risk for a First Episode of Psychosis." *Schizophr Res* 67, no. 2-3 (2004): 115-22.
- Hawkins, K. A., R. E. Hoffman, D. M. Quinlan, J. Rakfeldt, N. M. Docherty and W. H. Sledge. "Cognition, Negative Symptoms, and Diagnosis: A Comparison of Schizophrenic, Bipolar, and Control Samples." *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 9, no. 1 (1997): 81-9.
- Hayashi, Y., S. H. Shi, J. A. Esteban, A. Piccini, J. C. Poncer and R. Malinow. "Driving Ampa Receptors into Synapses by Ltp and Camkii: Requirement for Glur1 and PdZ Domain Interaction." *Science* 287, no. 5461 (2000): 2262-7.
- He, K., A. Lee, L. Song, P. O. Kanold and H. K. Lee. "Ampa Receptor Subunit Glur1 (GluA1) Serine-845 Site Is Involved in Synaptic Depression but Not in Spine Shrinkage Associated with Chemical Long-Term Depression." *J Neurophysiol* 105, no. 4 (2011): 1897-907.
- Healy, D. J., V. Haroutunian, P. Powchik, M. Davidson, K. L. Davis, S. J. Watson and J. H. Meador-Woodruff. "Ampa Receptor Binding and Subunit Mrna Expression in Prefrontal Cortex and Striatum of Elderly Schizophrenics." *Neuropsychopharmacology* 19, no. 4 (1998): 278-86.
- Healy, D. J. and J. H. Meador-Woodruff. "Dopamine Receptor Gene Expression in Hippocampus Is Differentially Regulated by the Nmda Receptor Antagonist Mk-801." *Eur J Pharmacol* 306, no. 1-3 (1996a): 257-64.
- Healy, D. J. and J. H. Meador-Woodruff. "Differential Regulation, by Mk-801, of Dopamine Receptor Gene Expression in Rat Nigrostriatal and Mesocorticolimbic Systems." *Brain Res* 708, no. 1-2 (1996b): 38-44.

- Healy, D. J. and J. H. Meador-Woodruff. "Clozapine and Haloperidol Differentially Affect Ampa and Kainate Receptor Subunit Mrna Levels in Rat Cortex and Striatum." *Brain Res Mol Brain Res* 47, no. 1-2 (1997): 331-8.
- Heath, R. G., K. L. McCarron and C. E. O'Neil. "Antiseptal Brain Antibody in Igg of Schizophrenic Patients." *Biol Psychiatry* 25, no. 6 (1989): 725-33.
- Heaton, R.K., G.J. Chelune, J.L. Talley, G.G. Kay and L. Curtiss. "Wisconsin Card Sorting Test Manual, Revised and Expanded." *Psychological Assessment Resources, Inc., Lutz, Florida, USA*, (1993).
- Heckers, S., T. Curran, D. Goff, S. L. Rauch, A. J. Fischman, N. M. Alpert and D. L. Schacter. "Abnormalities in the Thalamus and Prefrontal Cortex During Episodic Object Recognition in Schizophrenia." *Biol Psychiatry* 48, no. 7 (2000): 651-7.
- Heckers, S., D. Goff, D. L. Schacter, C. R. Savage, A. J. Fischman, N. M. Alpert and S. L. Rauch. "Functional Imaging of Memory Retrieval in Deficit Vs Nondéficit Schizophrenia." *Arch Gen Psychiatry* 56, no. 12 (1999): 1117-23.
- Heinrichs, R. W. and A. G. Awad. "Neurocognitive Subtypes of Chronic Schizophrenia." *Schizophr Res* 9, no. 1 (1993): 49-58.
- Heinrichs, R. W. and K. K. Zakzanis. "Neurocognitive Deficit in Schizophrenia: A Quantitative Review of the Evidence." *Neuropsychology* 12, no. 3 (1998): 426-45.
- Held, Ulrike "Welche Arten Von Studiendesigns Gibt Es Und Wie Werden Sie Korrekt Eingesetzt? ." *Swiss Medical Forum / Schweizerisches Medizin-Forum* 10(41), (2010): 712-714.
- Hellman, S. G., Green, M. F., Kern, R. S., & Christenson, C. D. . "Comparison of Card and Computer Versions of the Wisconsin Card Sorting Test for Psychotic Patients." *International Journal of Methods in Psychiatric Research*, 2, 151-155., (1992).
- Hemby, S. E., B. Horman and W. Tang. "Differential Regulation of Ionotropic Glutamate Receptor Subunits Following Cocaine Self-Administration." *Brain Res* 1064, no. 1-2 (2005a): 75-82.
- Hemby, S. E., W. Tang, E. C. Muly, M. J. Kuhar, L. Howell and D. C. Mash. "Cocaine-Induced Alterations in Nucleus Accumbens Ionotropic Glutamate Receptor Subunits in Human and Non-Human Primates." *J Neurochem* 95, no. 6 (2005b): 1785-93.
- Hennah, W., T. Varilo, M. Kestila, T. Paunio, R. Arajärvi, J. Haukka, A. Parker, R. Martin, S. Levitzky, T. Partonen, J. Meyer, J. Lonnqvist, L. Peltonen and J. Ekelund. "Haplotype Transmission Analysis Provides Evidence of Association for Disc1 to Schizophrenia and Suggests Sex-Dependent Effects." *Hum Mol Genet* 12, no. 23 (2003): 3151-9.
- Henry, J. D. and J. R. Crawford. "A Meta-Analytic Review of Verbal Fluency Deficits in Schizophrenia Relative to Other Neurocognitive Deficits." *Cogn Neuropsychiatry* 10, no. 1 (2005): 1-33.
- Hepp, H. H., S. Maier, L. Hermle and M. Spitzer. "The Stroop Effect in Schizophrenic Patients." *Schizophr Res* 22, no. 3 (1996): 187-95.

- Herbert, A. "Rna Editing, Introns and Evolution." *Trends Genet* 12, no. 1 (1996): 6-9.
- Hertzberg, L., P. Katsel, P. Roussos, V. Haroutunian and E. Domany. "Integration of Gene Expression and Gwas Results Supports Involvement of Calcium Signaling in Schizophrenia." *Schizophr Res*, (2015).
- Hertzmann, M., R. C. Reba and E. V. Kotlyarov. "Single Photon Emission Computed Tomography in Phencyclidine and Related Drug Abuse." *Am J Psychiatry* 147, no. 2 (1990): 255-6.
- Hill, S. K., D. Schuepbach, E. S. Herbener, M. S. Keshavan and J. A. Sweeney. "Pre-treatment and Longitudinal Studies of Neuropsychological Deficits in Antipsychotic-Naive Patients with Schizophrenia." *Schizophr Res* 68, no. 1 (2004a): 49-63.
- Hillyard, S. A. and L. Anllo-Vento. "Event-Related Brain Potentials in the Study of Visual Selective Attention." *Proc Natl Acad Sci U S A* 95, no. 3 (1998): 781-7.
- Hirbec, H., O. Perestenko, A. Nishimune, G. Meyer, S. Nakanishi, J. M. Henley and K. K. Dev. "The PdZ Proteins Pick1, Grip, and Syntenin Bind Multiple Glutamate Receptor Subtypes. Analysis of PdZ Binding Motifs." *J Biol Chem* 277, no. 18 (2002): 15221-4.
- Hodgkinson, C. A., D. Goldman, J. Jaeger, S. Persaud, J. M. Kane, R. H. Lipsky and A. K. Malhotra. "Disrupted in Schizophrenia 1 (Disc1): Association with Schizophrenia, Schizoaffective Disorder, and Bipolar Disorder." *Am J Hum Genet* 75, no. 5 (2004): 862-72.
- Hoff, A. L., M. Wieneke, W. O. Faustman, R. Horon, M. Sakuma, H. Blankfeld, S. Espinoza and L. E. DeLisi. "Sex Differences in Neuropsychological Functioning of First-Episode and Chronically Ill Schizophrenic Patients." *Am J Psychiatry* 155, no. 10 (1998): 1437-9.
- Hoffman, D. C. and H. Donovan. "Catalepsy as a Rodent Model for Detecting Antipsychotic Drugs with Extrapyrarnidal Side Effect Liability." *Psychopharmacology (Berl)* 120, no. 2 (1995): 128-33.
- Holzman, P. S., E. Kringlen, D. L. Levy, L. R. Proctor, S. J. Haberman and N. J. Yasillo. "Abnormal-Pursuit Eye Movements in Schizophrenia. Evidence for a Genetic Indicator." *Arch Gen Psychiatry* 34, no. 7 (1977): 802-5.
- Holzman, P. S., E. Kringlen, S. Matthyse, S. D. Flanagan, R. B. Lipton, G. Cramer, S. Levin, K. Lange and D. L. Levy. "A Single Dominant Gene Can Account for Eye Tracking Dysfunctions and Schizophrenia in Offspring of Discordant Twins." *Arch Gen Psychiatry* 45, no. 7 (1988): 641-7.
- Honea, R., T. J. Crow, D. Passingham and C. E. Mackay. "Regional Deficits in Brain Volume in Schizophrenia: A Meta-Analysis of Voxel-Based Morphometry Studies." *Am J Psychiatry* 162, no. 12 (2005): 2233-45.
- Hong, C. J., S. J. Tsai and Y. C. Wang. "Association between Tryptophan Hydroxylase Gene Polymorphism (A218c) and Schizophrenic Disorders." *Schizophr Res* 49, no. 1-2 (2001): 59-63.
- Hor, K. and M. Taylor. "Suicide and Schizophrenia: A Systematic Review of Rates and Risk Factors." *J Psychopharmacol* 24, no. 4 Suppl (2010): 81-90.

- Hovatta, I., J. Seppala, P. Pekkarinen, A. Tanskanen, J. Lonqvist and L. Peltonen. "Linkage Analysis in Two Schizophrenic Families Originating from a Restricted Subpopulation of Finland." *Psychiatr Genet* 4, no. 3 (1994): 143-52.
- Howard, R., P. V. Rabins, M. V. Seeman and D. V. Jeste. "Late-Onset Schizophrenia and Very-Late-Onset Schizophrenia-Like Psychosis: An International Consensus. The International Late-Onset Schizophrenia Group." *Am J Psychiatry* 157, no. 2 (2000): 172-8.
- Hsu, P. C., U. C. Yang, K. H. Shih, C. M. Liu, Y. L. Liu and H. G. Hwu. "A Protein Interaction Based Model for Schizophrenia Study." *BMC Bioinformatics* 9 Suppl 12, (2008): S23.
- Hu, M., J. Chen, L. Li, Y. Zheng, J. Wang, X. Guo, R. Wu and J. Zhao. "Semantic Fluency and Executive Functions as Candidate Endophenotypes for the Early Diagnosis of Schizophrenia in Han Chinese." *Neurosci Lett* 502, no. 3 (2011): 173-7.
- Hu, W., M. L. MacDonald, D. E. Elswick and R. A. Sweet. "The Glutamate Hypothesis of Schizophrenia: Evidence from Human Brain Tissue Studies." *Ann N Y Acad Sci* 1338, (2015): 38-57.
- Huber, G., G. Gross and R. Schuttler. "[Late Schizophrenia (Author's Transl)]." *Arch Psychiatr Nervenkr* 221, no. 1 (1975): 53-66.
- Hugdahl, K., E. M. Loberg and M. Nygard. "Left Temporal Lobe Structural and Functional Abnormality Underlying Auditory Hallucinations in Schizophrenia." *Front Neurosci* 3, no. 1 (2009): 34-45.
- Hughes, C., V. Kumari, M. Das, E. Zachariah, U. Ettinger, A. Sumich and T. Sharma. "Cognitive Functioning in Siblings Discordant for Schizophrenia." *Acta Psychiatr Scand* 111, no. 3 (2005): 185-92.
- Iasevoli, F., C. Tomasetti and A. de Bartolomeis. "Scaffolding Proteins of the Post-Synaptic Density Contribute to Synaptic Plasticity by Regulating Receptor Localization and Distribution: Relevance for Neuropsychiatric Diseases." *Neurochem Res* 38, no. 1 (2013): 1-22.
- Ibrahim, H. M., A. J. Hogg, Jr., D. J. Healy, V. Haroutunian, K. L. Davis and J. H. Meador-Woodruff. "Ionotropic Glutamate Receptor Binding and Subunit Mrna Expression in Thalamic Nuclei in Schizophrenia." *Am J Psychiatry* 157, no. 11 (2000): 1811-23.
- Ikeda, M., N. Iwata, T. Suzuki, T. Kitajima, Y. Yamanouchi, Y. Kinoshita, T. Inada and N. Ozaki. "Association of Akt1 with Schizophrenia Confirmed in a Japanese Population." *Biol Psychiatry* 56, no. 9 (2004): 698-700.
- Ingvar, M., J. Ambros-Ingerson, M. Davis, R. Granger, M. Kessler, G. A. Rogers, R. S. Schehr and G. Lynch. "Enhancement by an Ampakine of Memory Encoding in Humans." *Exp Neurol* 146, no. 2 (1997): 553-9.
- Irani, F., C. M. Brensinger, J. Richard, M. E. Calkins, P. J. Moberg, W. Bilker, R. E. Gur and R. C. Gur. "Computerized Neurocognitive Test Performance in Schizophrenia: A Lifespan Analysis." *Am J Geriatr Psychiatry* 20, no. 1

(2012): 41-52.

- Irani, F., C. M. Brensinger, J. Richard, M. E. Calkins, P. J. Moberg, W. Bilker, R. E. Gur and R. C. Gur. "Computerized Neurocognitive Test Performance in Schizophrenia: A Lifespan Analysis." *Am J Geriatr Psychiatry* 20, no. 1 (2012): 41-52.
- Ishiuchi, S. "[New Roles of Glutamate Receptors in Glia and Gliomas]." *Brain Nerve* 61, no. 7 (2009): 753-64.
- Ismail, B., E. Cantor-Graae and T. F. McNeil. "Minor Physical Anomalies in Schizophrenia: Cognitive, Neurological and Other Clinical Correlates." *J Psychiatr Res* 34, no. 1 (2000): 45-56.
- Ito, Y., Y. Nakamura, N. Takahashi, S. Saito, B. Aleksic, N. Iwata, T. Inada and N. Ozaki. "A Genetic Association Study of the Fxyd Domain Containing Ion Transport Regulator 6 (Fxyd6) Gene, Encoding Phosphohippolin, in Susceptibility to Schizophrenia in a Japanese Population." *Neurosci Lett* 438, no. 1 (2008): 70-5.
- Itoh, T., J. Beesley, A. Itoh, A. S. Cohen, B. Kavanaugh, D. A. Coulter, J. B. Grinspan and D. Pleasure. "Ampa Glutamate Receptor-Mediated Calcium Signaling Is Transiently Enhanced During Development of Oligodendrocytes." *J Neurochem* 81, no. 2 (2002): 390-402.
- Ivleva, E. I., D. W. Morris, J. Osuji, A. F. Moates, T. J. Carmody, G. K. Thaker, M. Cullum and C. A. Tamminga. "Cognitive Endophenotypes of Psychosis within Dimension and Diagnosis." *Psychiatry Res* 196, no. 1 (2012): 38-44.
- Jacewicz, R., S. Szram, P. Galecki and J. Berent. "Will Genetic Polymorphism of Tetranucleotide Sequences Help in the Diagnostics of Major Psychiatric Disorders?" *Forensic Sci Int* 162, no. 1-3 (2006): 24-7.
- Jacob, C. P., E. Koutsilieris, J. Bartl, E. Neuen-Jacob, T. Arzberger, N. Zander, R. Ravid, W. Roggendorf, P. Riederer and E. Grunblatt. "Alterations in Expression of Glutamatergic Transporters and Receptors in Sporadic Alzheimer's Disease." *J Alzheimers Dis* 11, no. 1 (2007): 97-116.
- Jameson, K. G., H. A. Nasrallah, T. G. Northern and J. A. Welge. "Executive Function Impairment in First-Degree Relatives of Persons with Schizophrenia: A Meta-Analysis of Controlled Studies." *Asian J Psychiatr* 4, no. 2 (2011): 96-9.
- Jarskog, L. F., S. Miyamoto and J. A. Lieberman. "Schizophrenia: New Pathological Insights and Therapies." *Annu Rev Med* 58, (2007): 49-61.
- Javitt, D. C. "Glutamate as a Therapeutic Target in Psychiatric Disorders." *Mol Psychiatry* 9, no. 11 (2004): 984-97, 979.
- Jedema, H. P. and B. Moghddam. "Characterization of Excitatory Amino Acid Modulation of Dopamine Release in the Prefrontal Cortex of Conscious Rats." *J Neurochem* 66, no. 4 (1996): 1448-53.
- Jeffreys, A. J., L. Kauppi and R. Neumann. "Intensely Punctate Meiotic Recombination in the Class II Region of the Major Histocompatibility Complex." *Nat Genet* 29, no. 2 (2001): 217-22.
- Jeffries, A. R., A. J. Mungall, E. Dawson, K. Halls, C. F. Langford, R. M. Murray, I.

- Dunham and J. F. Powell. "Beta-1,3-Glucuronyltransferase-1 Gene Implicated as a Candidate for a Schizophrenia-Like Psychosis through Molecular Analysis of a Balanced Translocation." *Mol Psychiatry* 8, no. 7 (2003): 654-63.
- Jeon, Y. W. and J. Polich. "Meta-Analysis of P300 and Schizophrenia: Patients, Paradigms, and Practical Implications." *Psychophysiology* 40, no. 5 (2003): 684-701.
- Jeste, D. V., M. J. Harris, A. Krull, J. Kuck, L. A. McAdams and R. Heaton. "Clinical and Neuropsychological Characteristics of Patients with Late-Onset Schizophrenia." *Am J Psychiatry* 152, no. 5 (1995): 722-30.
- Jia, P., L. Wang, H. Y. Meltzer and Z. Zhao. "Common Variants Conferring Risk of Schizophrenia: A Pathway Analysis of Gwas Data." *Schizophr Res* 122, no. 1-3 (2010): 38-42.
- Jodo, E. "The Role of the Hippocampo-Prefrontal Cortex System in Phencyclidine-Induced Psychosis: A Model for Schizophrenia." *J Physiol Paris* 107, no. 6 (2013): 434-40.
- Johannesen, J. K., M. Bodkins, B. F. O'Donnell, A. Shekhar and W. P. Hetrick. "Perceptual Anomalies in Schizophrenia Co-Occur with Selective Impairments in the Gamma Frequency Component of Midlatency Auditory Erps." *J Abnorm Psychol* 117, no. 1 (2008): 106-18.
- Johansson, C., D. M. Jackson and L. Svensson. "The Atypical Antipsychotic, Remoxipride, Blocks Phencyclidine-Induced Disruption of Prepulse Inhibition in the Rat." *Psychopharmacology (Berl)* 116, no. 4 (1994): 437-42.
- Johnson, S. A., N. T. Luu, T. A. Herbst, R. Knapp, D. Lutz, A. Arai, G. A. Rogers and G. Lynch. "Synergistic Interactions between Ampakines and Antipsychotic Drugs." *J Pharmacol Exp Ther* 289, no. 1 (1999): 392-7.
- Johnson-Selfridge, M. and C. Zalewski. "Moderator Variables of Executive Functioning in Schizophrenia: Meta-Analytic Findings." *Schizophr Bull* 27, no. 2 (2001): 305-16.
- Jones, P., B. Rodgers, R. Murray and M. Marmot. "Child Development Risk Factors for Adult Schizophrenia in the British 1946 Birth Cohort." *Lancet* 344, no. 8934 (1994): 1398-402.
- Kaiser, S., C. Mundt and M. Weisbrod. "[Executive Control Functions and Neuropsychiatric Disorders -- Perspectives for Research Und Clinical Practice]." *Fortschr Neurol Psychiatr* 73, no. 8 (2005): 438-50.
- Kaiya, H. "Second Messenger Imbalance Hypothesis of Schizophrenia." *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 46, no. 1 (1992): 33-8.
- Kalkstein, S., I. Hurford and R. C. Gur. "Neurocognition in Schizophrenia." *Curr Top Behav Neurosci* 4, (2010): 373-90.
- Kallinke, D, R. Lutz and R.W. Ramsay. "Die Behandlung Von Zwängen. Eine Verhaltenstherapeutische Kontroverse." *München: Urban & Schwarzenberger.*, (1979).
- Kang, W. S., J. K. Park, S. K. Kim, H. J. Park, S. M. Lee, J. Y. Song, J. H. Chung and J. W. Kim. "Genetic Variants of Gria1 Are Associated with Susceptibility to

- Schizophrenia in Korean Population." *Mol Biol Rep* 39, no. 12 (2012): 10697-703.
- Karayiorgou, M., L. Kasch, V. K. Lasseter, J. Hwang, R. Elango, D. J. Bernardini, M. Kimberland, R. Babb, C. A. Francomano, P. S. Wolyniec and et al. "Report from the Maryland Epidemiology Schizophrenia Linkage Study: No Evidence for Linkage between Schizophrenia and a Number of Candidate and Other Genomic Regions Using a Complex Dominant Model." *Am J Med Genet* 54, no. 4 (1994): 345-53.
- Kastner, S., M. A. Pinsk, P. De Weerd, R. Desimone and L. G. Ungerleider. "Increased Activity in Human Visual Cortex During Directed Attention in the Absence of Visual Stimulation." *Neuron* 22, no. 4 (1999): 751-61.
- Katayama, T., E. Jodo, Y. Suzuki, K. Y. Hoshino, S. Takeuchi and Y. Kayama. "Activation of Medial Prefrontal Cortex Neurons by Phencyclidine Is Mediated Via Ampa/Kainate Glutamate Receptors in Anesthetized Rats." *Neuroscience* 150, no. 2 (2007): 442-8.
- Kawahara, Y., K. Ito, H. Sun, M. Ito, I. Kanazawa and S. Kwak. "Glur4c, an Alternative Splicing Isoform of Glur4, Is Abundantly Expressed in the Adult Human Brain." *Brain Res Mol Brain Res* 127, no. 1-2 (2004): 150-5.
- Kawasaki, Y., Y. Maeda, M. Suzuki, K. Urata, M. Higashima, K. Kiba, N. Yamaguchi, H. Matsuda and K. Hisada. "Spect Analysis of Regional Cerebral Blood Flow Changes in Patients with Schizophrenia During the Wisconsin Card Sorting Test." *Schizophr Res* 10, no. 2 (1993): 109-16.
- Keefe, R. S., S. G. Silva, D. O. Perkins and J. A. Lieberman. "The Effects of Atypical Antipsychotic Drugs on Neurocognitive Impairment in Schizophrenia: A Review and Meta-Analysis." *Schizophr Bull* 25, no. 2 (1999): 201-22.
- Keefe, R. S., J. M. Silverman, S. E. Roitman, P. D. Harvey, M. A. Duncan, D. Alroy, L. J. Siever, K. L. Davis and R. C. Mohs. "Performance of Nonpsychotic Relatives of Schizophrenic Patients on Cognitive Tests." *Psychiatry Res* 53, no. 1 (1994): 1-12.
- Kegeles, L. S., X. Mao, A. D. Stanford, R. Girgis, N. Ojeil, X. Xu, R. Gil, M. Slifstein, A. Abi-Dargham, S. H. Lisanby and D. C. Shungu. "Elevated Prefrontal Cortex Gamma-Aminobutyric Acid and Glutamate-Glutamine Levels in Schizophrenia Measured in Vivo with Proton Magnetic Resonance Spectroscopy." *Arch Gen Psychiatry* 69, no. 5 (2012): 449-59.
- Keifer, J., Z. Zheng and M. Mokin. "Synaptic Localization of Glur4-Containing Ampars and Arc During Acquisition, Extinction, and Reacquisition of in Vitro Classical Conditioning." *Neurobiol Learn Mem* 90, no. 2 (2008): 301-8.
- Kendler, K. S., L. M. Karkowski and D. Walsh. "The Structure of Psychosis: Latent Class Analysis of Probandes from the Roscommon Family Study." *Arch Gen Psychiatry* 55, no. 6 (1998): 492-9.
- Keshavan, M. S., V. A. Diwadkar, D. M. Montrose, R. Rajarethinam and J. A. Sweeney. "Premorbid Indicators and Risk for Schizophrenia: A Selective Review and Update." *Schizophr Res* 79, no. 1 (2005): 45-57.
- Keshavan, M. S., R. Tandon, N. N. Boutros and H. A. Nasrallah. "Schizophrenia, "Just

- the Facts": What We Know in 2008 Part 3: Neurobiology." *Schizophr Res* 106, no. 2-3 (2008): 89-107.
- Kessels, H. W. and R. Malinow. "Synaptic Ampa Receptor Plasticity and Behavior." *Neuron* 61, no. 3 (2009): 340-50.
- Kessler, J., S.E. Folstein and P. Denzler. "Mmst. Mini-Mental-Status-Test. Deutschsprachige Fassung." *Weinheim: Beltz*, (1990).
- Khandaker, G. M., J. Zimbron, G. Lewis and P. B. Jones. "Prenatal Maternal Infection, Neurodevelopment and Adult Schizophrenia: A Systematic Review of Population-Based Studies." *Psychol Med* 43, no. 2 (2013): 239-57.
- Khashan, A. S., K. M. Abel, R. McNamee, M. G. Pedersen, R. T. Webb, P. N. Baker, L. C. Kenny and P. B. Mortensen. "Higher Risk of Offspring Schizophrenia Following Antenatal Maternal Exposure to Severe Adverse Life Events." *Arch Gen Psychiatry* 65, no. 2 (2008): 146-52.
- Kim, D. Y., S. H. Kim, H. B. Choi, C. Min and B. J. Gwag. "High Abundance of Glur1 Mrna and Reduced Q/R Editing of Glur2 Mrna in Individual NADPH-Diaphorase Neurons." *Mol Cell Neurosci* 17, no. 6 (2001): 1025-33.
- Kim, J. S., H. H. Kornhuber, W. Schmid-Burgk and B. Holzmüller. "Low Cerebrospinal Fluid Glutamate in Schizophrenic Patients and a New Hypothesis on Schizophrenia." *Neurosci Lett* 20, no. 3 (1980): 379-82.
- Kim, K. S., D. Yan and S. Tomita. "Assembly and Stoichiometry of the Ampa Receptor and Transmembrane Ampa Receptor Regulatory Protein Complex." *J Neurosci* 30, no. 3 (2010): 1064-72.
- King, A. E., R. S. Chung, J. C. Vickers and T. C. Dickson. "Localization of Glutamate Receptors in Developing Cortical Neurons in Culture and Relationship to Susceptibility to Excitotoxicity." *J Comp Neurol* 498, no. 2 (2006): 277-94.
- Kircher, T., A. Krug, V. Markov, C. Whitney, S. Krach, K. Zerres, T. Eggermann, T. Stocker, N. J. Shah, J. Treutlein, M. M. Nothen, T. Becker and M. Rietschel. "Genetic Variation in the Schizophrenia-Risk Gene Neuregulin 1 Correlates with Brain Activation and Impaired Speech Production in a Verbal Fluency Task in Healthy Individuals." *Hum Brain Mapp* 30, no. 10 (2009): 3406-16.
- Kircher, T. T., A. Rapp, W. Grodd, G. Buchkremer, N. Weiskopf, W. Lutzenberger, H. Ackermann and K. Mathiak. "Mismatch Negativity Responses in Schizophrenia: A Combined fMRI and Whole-Head MEG Study." *Am J Psychiatry* 161, no. 2 (2004): 294-304.
- Kirkbride, J. B., P. Fearon, C. Morgan, P. Dazzan, K. Morgan, J. Tarrant, T. Lloyd, J. Holloway, G. Hutchinson, J. P. Leff, R. M. Mallett, G. L. Harrison, R. M. Murray and P. B. Jones. "Heterogeneity in Incidence Rates of Schizophrenia and Other Psychotic Syndromes: Findings from the 3-Center Aesop Study." *Arch Gen Psychiatry* 63, no. 3 (2006): 250-8.
- Kirkbride, J. B., C. Morgan, P. Fearon, P. Dazzan, R. M. Murray and P. B. Jones. "Neighbourhood-Level Effects on Psychoses: Re-Examining the Role of Context." *Psychol Med* 37, no. 10 (2007): 1413-25.
- Kirov, G., D. Gumus, W. Chen, N. Norton, L. Georgieva, M. Sari, M. C. O'Donovan, F.

- Erdogan, M. J. Owen, H. H. Ropers and R. Ullmann. "Comparative Genome Hybridization Suggests a Role for Nr1x1 and Apba2 in Schizophrenia." *Hum Mol Genet* 17, no. 3 (2008): 458-65.
- Kirov, G., A. J. Pocklington, P. Holmans, D. Ivanov, M. Ikeda, D. Ruderfer, J. Moran, K. Chambert, D. Toncheva, L. Georgieva, D. Grozeva, M. Fjodorova, R. Wollerton, E. Rees, I. Nikolov, L. N. van de Lagemat, A. Bayes, E. Fernandez, P. I. Olason, Y. Bottcher, N. H. Komiyama, M. O. Collins, J. Choudhary, K. Stefansson, H. Stefansson, S. G. Grant, S. Purcell, P. Sklar, M. C. O'Donovan and M. J. Owen. "De Novo Cnv Analysis Implicates Specific Abnormalities of Postsynaptic Signalling Complexes in the Pathogenesis of Schizophrenia." *Mol Psychiatry* 17, no. 2 (2012): 142-53.
- Kirov, G., I. Zaharieva, L. Georgieva, V. Moskvina, I. Nikolov, S. Cichon, A. Hillmer, D. Toncheva, M. J. Owen and M. C. O'Donovan. "A Genome-Wide Association Study in 574 Schizophrenia Trios Using DNA Pooling." *Mol Psychiatry* 14, no. 8 (2009): 796-803.
- Klemm, S., B. Schmidt, S. Knappe and B. Blanz. "Impaired Working Speed and Executive Functions as Frontal Lobe Dysfunctions in Young First-Degree Relatives of Schizophrenic Patients." *Eur Child Adolesc Psychiatry* 15, no. 7 (2006): 400-8.
- Knowles, E. E., A. S. David and A. Reichenberg. "Processing Speed Deficits in Schizophrenia: Reexamining the Evidence." *Am J Psychiatry* 167, no. 7 (2010): 828-35.
- Koechlin, E., C. Ody and F. Kouneiher. "The Architecture of Cognitive Control in the Human Prefrontal Cortex." *Science* 302, no. 5648 (2003): 1181-5.
- Koenig, J. I., G. I. Elmer, P. D. Shepard, P. R. Lee, C. Mayo, B. Joy, E. Hercher and D. L. Brady. "Prenatal Exposure to a Repeated Variable Stress Paradigm Elicits Behavioral and Neuroendocrinological Changes in the Adult Offspring: Potential Relevance to Schizophrenia." *Behav Brain Res* 156, no. 2 (2005): 251-61.
- Kohler, M., H. C. Kornau and P. H. Seeburg. "The Organization of the Gene for the Functionally Dominant Alpha-Amino-3-Hydroxy-5-Methylisoxazole-4-Propionic Acid Receptor Subunit Glur-B." *J Biol Chem* 269, no. 26 (1994): 17367-70.
- Kondo, K., M. Ikeda, Y. Kajio, T. Saito, Y. Iwayama, B. Aleksic, K. Yamada, T. Toyota, E. Hattori, H. Ujike, T. Inada, H. Kunugi, T. Kato, T. Yoshikawa, N. Ozaki and N. Iwata. "Genetic Variants on 3q21 and in the Sp8 Transcription Factor Gene (Sp8) as Susceptibility Loci for Psychotic Disorders: A Genetic Association Study." *PLoS One* 8, no. 8 (2013): e70964.
- Konick, L. C. and L. Friedman. "Meta-Analysis of Thalamic Size in Schizophrenia." *Biol Psychiatry* 49, no. 1 (2001): 28-38.
- Konradi, C. and S. Heckers. "Molecular Aspects of Glutamate Dysregulation: Implications for Schizophrenia and Its Treatment." *Pharmacol Ther* 97, no. 2 (2003): 153-79.
- Kordi-Tamandani, D. M., N. Dahmardeh and A. Torkamanzahi. "Evaluation of Hypermethylation and Expression Pattern of Gmr2, Gmr5, Gmr8, and Gria3 in Patients with Schizophrenia." *Gene* 515, no. 1 (2013): 163-6.
- Korzyukov, O., M. E. Pflieger, M. Wagner, S. M. Bowyer, T. Rosburg, K. Sundaresan,

- C. E. Elger and N. N. Boutros. "Generators of the Intracranial P50 Response in Auditory Sensory Gating." *Neuroimage* 35, no. 2 (2007): 814-26.
- Kostareli, E., D. Holzinger, O. Bogatyrova, T. Hielscher, G. Wichmann, M. Keck, B. Lahrmann, N. Grabe, C. Flechtenmacher, C. R. Schmidt, T. Seiwert, G. Dyckhoff, A. Dietz, D. Hofler, M. Pawlita, A. Benner, F. X. Bosch, P. Plinkert, C. Plass, D. Weichenhan and J. Hess. "Hpv-Related Methylation Signature Predicts Survival in Oropharyngeal Squamous Cell Carcinomas." *J Clin Invest* 123, no. 6 (2013): 2488-501.
- Koustova, E., Y. Sei, L. Fossom, M. L. Wei, P. N. Usherwood, N. B. Keele, M. A. Rogawski and A. S. Basile. "Lp-Bm5 Virus-Infected Mice Produce Activating Autoantibodies to the Ampa Receptor." *J Clin Invest* 107, no. 6 (2001): 737-44.
- Krabbendam, L., B. Arts, J. van Os and A. Aleman. "Cognitive Functioning in Patients with Schizophrenia and Bipolar Disorder: A Quantitative Review." *Schizophr Res* 80, no. 2-3 (2005): 137-49.
- Krabbendam, L., M. Marcelis, P. Delespaul, J. Jolles and J. van Os. "Single or Multiple Familial Cognitive Risk Factors in Schizophrenia?" *Am J Med Genet* 105, no. 2 (2001): 183-8.
- Kremen, W. S., S. A. Eisen, M. T. Tsuang and M. J. Lyons. "Is the Wisconsin Card Sorting Test a Useful Neurocognitive Endophenotype?" *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 144B, no. 4 (2007): 403-6.
- Krupp, J. J., B. Vissel, S. F. Heinemann and G. L. Westbrook. "N-Terminal Domains in the Nr2 Subunit Control Desensitization of Nmda Receptors." *Neuron* 20, no. 2 (1998): 317-27.
- Krystal, J. H., D. C. D'Souza, L. P. Karper, A. Bennett, A. Abi-Dargham, D. Abi-Saab, K. Cassello, M. B. Bowers, Jr., S. Vegso, G. R. Heninger and D. S. Charney. "Interactive Effects of Subanesthetic Ketamine and Haloperidol in Healthy Humans." *Psychopharmacology (Berl)* 145, no. 2 (1999): 193-204.
- Krystal, J. H., L. P. Karper, J. P. Seibyl, G. K. Freeman, R. Delaney, J. D. Bremner, G. R. Heninger, M. B. Bowers, Jr. and D. S. Charney. "Subanesthetic Effects of the Noncompetitive Nmda Antagonist, Ketamine, in Humans. Psychotomimetic, Perceptual, Cognitive, and Neuroendocrine Responses." *Arch Gen Psychiatry* 51, no. 3 (1994): 199-214.
- Krystal, J. H. and M. W. State. "Psychiatric Disorders: Diagnosis to Therapy." *Cell* 157, no. 1 (2014): 201-14.
- Kuha, A., A. Tuulio-Henriksson, M. Eerola, J. Perala, J. Suvisaari, T. Partonen and J. Lonnqvist. "Impaired Executive Performance in Healthy Siblings of Schizophrenia Patients in a Population-Based Study." *Schizophr Res* 92, no. 1-3 (2007): 142-50.
- Kukreti, R., S. Tripathi, P. Bhatnagar, S. Gupta, C. Chauhan, S. Kubendran, Y. C. Jannardhan Reddy, S. Jain and S. K. Brahmachari. "Association of Drd2 Gene Variant with Schizophrenia." *Neurosci Lett* 392, no. 1-2 (2006): 68-71.
- Kumari, V., J. A. Gray, M. A. Geyer, D. ffytche, W. Soni, M. T. Mitterschiffthaler, G. N. Vythelingum, A. Simmons, S. C. Williams and T. Sharma. "Neural Correlates of Tactile Prepulse Inhibition: A Functional Mri Study in Normal and Schizophrenic

- Subjects." *Psychiatry Res* 122, no. 2 (2003): 99-113.
- Kurtz, M. M. "Neurocognitive Impairment across the Lifespan in Schizophrenia: An Update." *Schizophr Res* 74, no. 1 (2005): 15-26.
- Kurtz, M. M., P. J. Moberg, R. C. Gur and R. E. Gur. "Approaches to Cognitive Remediation of Neuropsychological Deficits in Schizophrenia: A Review and Meta-Analysis." *Neuropsychol Rev* 11, no. 4 (2001): 197-210.
- Lalanne, T., J. Oyrer, A. Mancino, E. Gregor, A. Chung, L. Huynh, S. Burwell, J. Maheux, M. Farrant and P. J. Sjoström. "Synapse-Specific Expression of Calcium-Permeable Ampa Receptors in Neocortical Layer 5." *J Physiol* 594, no. 4 (2016): 837-61.
- Lang, F. U., M. Kusters, S. Lang, T. Becker and M. Jäger. "Psychopathological Long-Term Outcome of Schizophrenia -- a Review." *Acta Psychiatr Scand* 127, no. 3 (2013): 173-82.
- Larson, J., C. N. Quach, B. Q. LeDuc, A. Nguyen, G. A. Rogers and G. Lynch. "Effects of an Ampa Receptor Modulator on Methamphetamine-Induced Hyperactivity in Rats." *Brain Res* 738, no. 2 (1996): 353-6.
- Laruelle, M. "Imaging Dopamine Transmission in Schizophrenia. A Review and Meta-Analysis." *Q J Nucl Med* 42, no. 3 (1998): 211-21.
- Laruelle, M., A. Abi-Dargham, C. H. van Dyck, R. Gil, C. D. D'Souza, J. Erdos, E. McCance, W. Rosenblatt, C. Fingado, S. S. Zoghbi, R. M. Baldwin, J. P. Seibyl, J. H. Krystal, D. S. Charney and R. B. Innis. "Single Photon Emission Computerized Tomography Imaging of Amphetamine-Induced Dopamine Release in Drug-Free Schizophrenic Subjects." *Proc Natl Acad Sci U S A* 93, no. 17 (1996): 9235-40.
- Laruelle, M. "Schizophrenia: From Dopaminergic to Glutamatergic Interventions." *Curr Opin Pharmacol* 14, (2014): 97-102.
- Lau, J. C., R. A. Kroes, J. R. Moskal and R. A. Linsenmeier. "Diabetes Changes Expression of Genes Related to Glutamate Neurotransmission and Transport in the Long-Evans Rat Retina." *Mol Vis* 19, (2013): 1538-53.
- Laurent, A., T. d'Amato, B. Naegele, P. Murry, P. Baro, N. Foussard, F. Spitz and J. Dalery. "[Executive and Amnesic Functions of a Group of First-Degree Relatives of Schizophrenic Patients]." *Encephale* 26, no. 5 (2000b): 67-74.
- Laurent, A., D. Duly, P. Murry, N. Foussard, S. Boccara, F. Mingat, J. Dalery and T. d'Amato. "Wcst Performance and Schizotypal Features in the First-Degree Relatives of Patients with Schizophrenia." *Psychiatry Res* 104, no. 2 (2001): 133-44.
- Lavedan, C., L. Licamele, S. Volpi, J. Hamilton, C. Heaton, K. Mack, R. Lannan, A. Thompson, C. D. Wolfgang and M. H. Polymeropoulos. "Association of the Npas3 Gene and Five Other Loci with Response to the Antipsychotic Iloperidone Identified in a Whole Genome Association Study." *Mol Psychiatry* 14, no. 8 (2009): 804-19.
- Laws, K. R. "A Meta-Analytic Review of Wisconsin Card Sort Studies in Schizophrenia: General Intellectual Deficit in Disguise?" *Cogn Neuropsychiatry* 4, no. 1 (1999):

1-30; discussion 31-5.

- Lederbogen, F., L. Haddad and A. Meyer-Lindenberg. "Urban Social Stress--Risk Factor for Mental Disorders. The Case of Schizophrenia." *Environ Pollut* 183, (2013): 2-6.
- Lee, K. W., P. S. Woon, Y. Y. Teo and K. Sim. "Genome Wide Association Studies (Gwas) and Copy Number Variation (Cnv) Studies of the Major Psychoses: What Have We Learnt?" *Neurosci Biobehav Rev* 36, no. 1 (2012): 556-71.
- Lee, S. H., S. Ripke, B. M. Neale, S. V. Faraone, S. M. Purcell, R. H. Perlis, B. J. Mowry, A. Thapar, M. E. Goddard, J. S. Witte, D. Absher, I. Agartz, H. Akil, F. Amin, O. A. Andreassen, A. Anjorin, R. Anney, V. Anttila, D. E. Arking, P. Asherson, M. H. Azevedo, L. Backlund, J. A. Badner, A. J. Bailey, T. Banaschewski, J. D. Barchas, M. R. Barnes, T. B. Barrett, N. Bass, A. Battaglia, M. Bauer, M. Bayes, F. Bellivier, S. E. Bergen, W. Berrettini, C. Betancur, T. Bettecken, J. Biederman, E. B. Binder, D. W. Black, D. H. Blackwood, C. S. Bloss, M. Boehnke, D. I. Boomsma, G. Breen, R. Breuer, R. Bruggeman, P. Cormican, N. G. Buccola, J. K. Buitelaar, W. E. Bunney, J. D. Buxbaum, W. F. Byerley, E. M. Byrne, S. Caesar, W. Cahn, R. M. Cantor, M. Casas, A. Chakravarti, K. Chambert, K. Choudhury, S. Cichon, C. R. Cloninger, D. A. Collier, E. H. Cook, H. Coon, B. Cormand, A. Corvin, W. H. Coryell, D. W. Craig, I. W. Craig, J. Crosbie, M. L. Cuccaro, D. Curtis, D. Czamara, S. Datta, G. Dawson, R. Day, E. J. De Geus, F. Degenhardt, S. Djurovic, G. J. Donohoe, A. E. Doyle, J. Duan, F. Dudbridge, E. Duketis, R. P. Ebstein, H. J. Edenberg, J. Elia, S. Ennis, B. Etain, A. Fanous, A. E. Farmer, I. N. Ferrier, M. Flickinger, E. Fombonne, T. Foroud, J. Frank, B. Franke, C. Fraser, R. Freedman, N. B. Freimer, C. M. Freitag, M. Friedl, L. Frisen, L. Gallagher, P. V. Gejman, L. Georgieva, E. S. Gershon, D. H. Geschwind, I. Giegling, M. Gill, S. D. Gordon, K. Gordon-Smith, E. K. Green, T. A. Greenwood, D. E. Grice, M. Gross, D. Grozeva, W. Guan, H. Gurling, L. De Haan, J. L. Haines, H. Hakonarson, J. Hallmayer, S. P. Hamilton, M. L. Hamshere, T. F. Hansen, A. M. Hartmann, M. Hautzinger, A. C. Heath, A. K. Henders, S. Herms, I. B. Hickie, M. Hipolito, S. Hoefels, P. A. Holmans, F. Holsboer, W. J. Hoogendijk, J. J. Hottenga, C. M. Hultman, V. Hus, A. Ingason, M. Ising, S. Jamain, E. G. Jones, I. Jones, L. Jones, J. Y. Tzeng, A. K. Kahler, R. S. Kahn, R. Kandaswamy, M. C. Keller, J. L. Kennedy, E. Kenny, L. Kent, Y. Kim, G. K. Kirov, S. M. Klauck, L. Klei, J. A. Knowles, M. A. Kohli, D. L. Koller, B. Konte, A. Korszun, L. Krabbendam, R. Krasucki, J. Kuntsi, P. Kwan, M. Landen, N. Langstrom, M. Lathrop, J. Lawrence, W. B. Lawson, M. Leboyer, D. H. Ledbetter, P. H. Lee, T. Lencz, K. P. Lesch, D. F. Levinson, C. M. Lewis, J. Li, P. Lichtenstein, J. A. Lieberman, D. Y. Lin, D. H. Linszen, C. Liu, F. W. Lohoff, S. K. Loo, C. Lord, J. K. Lowe, S. Lucae, D. J. MacIntyre, P. A. Madden, E. Maestrini, P. K. Magnusson, P. B. Mahon, W. Maier, A. K. Malhotra, S. M. Mane, C. L. Martin, N. G. Martin, M. Mattheisen, K. Matthews, M. Mattingdal, S. A. McCarroll, K. A. McGhee, J. J. McGough, P. J. McGrath, P. McGuffin, M. G. McInnis, A. McIntosh, R. McKinney, A. W. McLean, F. J. McMahon, W. M. McMahon, A. McQuillin, H. Medeiros, S. E. Medland, S. Meier, I. Melle, F. Meng, J. Meyer, C. M. Middeldorp, L. Middleton, V. Milanova, A. Miranda, A. P. Monaco, G. W. Montgomery, J. L. Moran, D. Moreno-De-Luca, G. Morken, D. W. Morris, E. M. Morrow, V. Moskvina, P. Muglia, T. W. Muhleisen, W. J. Muir, B. Muller-Myhsok, M. Murtha, R. M. Myers, I. Myin-Germeys, M. C. Neale, S. F. Nelson, C. M. Nievergelt, I. Nikolov, V. Nimgaonkar, W. A. Nolen, M. M. Nothen, J. I. Nurnberger, E. A. Nwulia, D. R. Nyholt, C. O'Dushlaine, R. D. Oades, A. Olincy, G. Oliveira, L. Olsen, R. A. Ophoff, U. Osby, M. J. Owen, A. Palotie, J. R. Parr, A. D. Paterson, C. N. Pato, M. T. Pato, B. W. Penninx, M. L. Pergadia, M. A. Pericak-Vance, B. S. Pickard, J. Pimm, J. Piven, D. Posthuma,

- J. B. Potash, F. Poustka, P. Propping, V. Puri, D. J. Quested, E. M. Quinn, J. A. Ramos-Quiroga, H. B. Rasmussen, S. Raychaudhuri, K. Rehnstrom, A. Reif, M. Ribases, J. P. Rice, M. Rietschel, K. Roeder, H. Roeyers, L. Rossin, A. Rothenberger, G. Rouleau, D. Ruderfer, D. Rujescu, A. R. Sanders, S. J. Sanders, S. L. Santangelo, J. A. Sergeant, R. Schachar, M. Schalling, A. F. Schatzberg, W. A. Scheftner, G. D. Schellenberg, S. W. Scherer, N. J. Schork, T. G. Schulze, J. Schumacher, M. Schwarz, E. Scolnick, L. J. Scott, J. Shi, P. D. Shilling, S. I. Shyn, J. M. Silverman, S. L. Slager, S. L. Smalley, J. H. Smit, E. N. Smith, E. J. Sonuga-Barke, D. St Clair, M. State, M. Steffens, H. C. Steinhausen, J. S. Strauss, J. Strohmaier, T. S. Stroup, J. S. Sutcliffe, P. Szatmari, S. Szelinger, S. Thirumalai, R. C. Thompson, A. A. Todorov, F. Tozzi, J. Treutlein, M. Uhr, E. J. van den Oord, G. Van Grootheest, J. Van Os, A. M. Vicente, V. J. Vieland, J. B. Vincent, P. M. Visscher, C. A. Walsh, T. H. Wassink, S. J. Watson, M. M. Weissman, T. Werge, T. F. Wienker, E. M. Wijsman, G. Willemsen, N. Williams, A. J. Willsey, S. H. Witt, W. Xu, A. H. Young, T. W. Yu, S. Zammit, P. P. Zandi, P. Zhang, F. G. Zitman, S. Zollner, Consortium International Inflammatory Bowel Disease Genetics, B. Devlin, J. R. Kelsoe, P. Sklar, M. J. Daly, M. C. O'Donovan, N. Craddock, P. F. Sullivan, J. W. Smoller, K. S. Kendler and N. R. Wray. **Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium.** "Genetic Relationship between Five Psychiatric Disorders Estimated from Genome-Wide Snps." *Nat Genet* 45, no. 9 (2013): 984-94.
- Lencz, T., E. Knowles, G. Davies, S. Guha, D. C. Liewald, J. M. Starr, S. Djurovic, I. Melle, K. Sundet, A. Christoforou, I. Reinvang, S. Mukherjee, P. DeRosse, A. Lundervold, V. M. Steen, M. John, T. Espeseth, K. Raikkonen, E. Widen, A. Palotie, J. G. Eriksson, I. Giegling, B. Konte, M. Ikeda, P. Roussos, S. Giakoumaki, K. E. Burdick, A. Payton, W. Ollier, M. Horan, G. Donohoe, D. Morris, A. Corvin, M. Gill, N. Pendleton, N. Iwata, A. Darvasi, P. Bitsios, D. Rujescu, J. Lahti, S. L. Hellard, M. C. Keller, O. A. Andreassen, I. J. Deary, D. C. Glahn and A. K. Malhotra. "Molecular Genetic Evidence for Overlap between General Cognitive Ability and Risk for Schizophrenia: A Report from the Cognitive Genomics Consortium (Cogent)." *Mol Psychiatry* 19, no. 2 (2014): 168-74.
- Lencz, T., T. V. Morgan, M. Athanasiou, B. Dain, C. R. Reed, J. M. Kane, R. Kucherlapati and A. K. Malhotra. "Converging Evidence for a Pseudoautosomal Cytokine Receptor Gene Locus in Schizophrenia." *Mol Psychiatry* 12, no. 6 (2007): 572-80.
- Lenroot, R. K., J. E. Schmitt, S. J. Ordaz, G. L. Wallace, M. C. Neale, J. P. Lerch, K. S. Kendler, A. C. Evans and J. N. Giedd. "Differences in Genetic and Environmental Influences on the Human Cerebral Cortex Associated with Development During Childhood and Adolescence." *Hum Brain Mapp* 30, no. 1 (2009): 163-74.
- Leon, C. A., J. Schumacher, N. Kluck, C. Herold, T. G. Schulze, P. Propping, M. Rietschel, S. Cichon, M. M. Nothen and R. A. Jamra. "Association Study of the Gria1 and Clint1 (Epsin 4) Genes in a German Schizophrenia Sample." *Psychiatr Genet* 21, no. 2 (2011): 114.
- Leussis, M. P., M. L. Frayne, M. Saito, E. M. Berry, K. A. Aldinger, G. N. Rockwell, R. P. Hammer, Jr., A. E. Baskin-Hill, J. B. Singer, J. H. Nadeau, P. Sklar and T. L. Petryshen. "Genomic Survey of Prepulse Inhibition in Mouse Chromosome Substitution Strains." *Genes Brain Behav* 8, no. 8 (2009): 806-16.
- Leweke, F. M., C. W. Gerth, D. Koethe, J. Klosterkötter, I. Ruslanova, B. Krivogorsky, E. F. Torrey and R. H. Yolken. "Antibodies to Infectious Agents in Individuals

- with Recent Onset Schizophrenia." *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 254, no. 1 (2004): 4-8.
- Lewis, C. M., D. F. Levinson, L. H. Wise, L. E. DeLisi, R. E. Straub, I. Hovatta, N. M. Williams, S. G. Schwab, A. E. Pulver, S. V. Faraone, L. M. Brzustowicz, C. A. Kaufmann, D. L. Garver, H. M. Gurling, E. Lindholm, H. Coon, H. W. Moises, W. Byerley, S. H. Shaw, A. Mesen, R. Sherrington, F. A. O'Neill, D. Walsh, K. S. Kendler, J. Ekelund, T. Paunio, J. Lonnqvist, L. Peltonen, M. C. O'Donovan, M. J. Owen, D. B. Wildenauer, W. Maier, G. Nestadt, J. L. Blouin, S. E. Antonarakis, B. J. Mowry, J. M. Silverman, R. R. Crowe, C. R. Cloninger, M. T. Tsuang, D. Malaspina, J. M. Harkavy-Friedman, D. M. Svrakic, A. S. Bassett, J. Holcomb, G. Kalsi, A. McQuillin, J. Brynjolfson, T. Sigmundsson, H. Petursson, E. Jazin, T. Zoega and T. Helgason. "Genome Scan Meta-Analysis of Schizophrenia and Bipolar Disorder, Part II: Schizophrenia." *Am J Hum Genet* 73, no. 1 (2003): 34-48.
- Lewis, D. A., T. Hashimoto and D. W. Volk. "Cortical Inhibitory Neurons and Schizophrenia." *Nat Rev Neurosci* 6, no. 4 (2005): 312-24.
- Lewis, D. A. and J. A. Lieberman. "Catching up on Schizophrenia: Natural History and Neurobiology." *Neuron* 28, no. 2 (2000): 325-34.
- Lewis, G., A. David, S. Andreasson and P. Allebeck. "Schizophrenia and City Life." *Lancet* 340, no. 8812 (1992): 137-40.
- Li, D., D. A. Collier and L. He. "Meta-Analysis Shows Strong Positive Association of the Neuregulin 1 (Nrg1) Gene with Schizophrenia." *Hum Mol Genet* 15, no. 12 (2006): 1995-2002.
- Li, G., Z. Sheng, Z. Huang and L. Niu. "Kinetic Mechanism of Channel Opening of the Glutamate Receptor." *Biochemistry* 44, no. 15 (2005): 5835-41.
- Li, M., W. Deng, Z. He, Q. Wang, C. Huang, L. Jiang, Q. Gong, D. M. Ziedonis, J. A. King, X. Ma, N. Zhang and T. Li. "A Splitting Brain: Imbalanced Neural Networks in Schizophrenia." *Psychiatry Res* 232, no. 2 (2015): 145-53.
- Li, M., H. Zhang, X. J. Luo, L. Gao, X. B. Qi, P. A. Gourraud and B. Su. "Meta-Analysis Indicates That the European Gwas-Identified Risk Snp Rs1344706 within Znf804a Is Not Associated with Schizophrenia in Han Chinese Population." *PLoS One* 8, no. 6 (2013b): e65780.
- Li, M., Y. Mo, X. J. Luo, X. Xiao, L. Shi, Y. M. Peng, X. B. Qi, X. Y. Liu, L. D. Yin, H. B. Diao and B. Su. "Genetic Association and Identification of a Functional Snp at Gsk3beta for Schizophrenia Susceptibility." *Schizophr Res* 133, no. 1-3 (2011): 165-71.
- Li, T., X. Ma, X. Hu, Y. Wang, C. Yan, H. Meng, X. Liu, T. Touloupoulou, R. M. Murray and D. A. Collier. "Prodh Gene Is Associated with Executive Function in Schizophrenic Families." *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 147B, no. 5 (2008): 654-7.
- Li, T., X. Ma, P. C. Sham, X. Sun, X. Hu, Q. Wang, H. Meng, W. Deng, X. Liu, R. M. Murray and D. A. Collier. "Evidence for Association between Novel Polymorphisms in the Prodh Gene and Schizophrenia in a Chinese Population." *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 129B, no. 1 (2004): 13-5.

- Li, Y., N. S. Weber, J. A. Fisher, R. H. Yolken, D. N. Cowan, R. A. Larsen and D. W. Niebuhr. "Association between Antibodies to Multiple Infectious and Food Antigens and New Onset Schizophrenia among Us Military Personnel." *Schizophr Res* 151, no. 1-3 (2013a): 36-42.
- Lichtermann, D., E. Karbe and W. Maier. "The Genetic Epidemiology of Schizophrenia and of Schizophrenia Spectrum Disorders." *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 250, no. 6 (2000): 304-10.
- Lidsky, T. I., E. Yablonsky-Alter, L. Zuck and S. P. Banerjee. "Anti-Glutamatergic Effects of Clozapine." *Neurosci Lett* 163, no. 2 (1993): 155-8.
- Lim, C., S. A. Chong and R. Keefe. "Psychosocial Factors in the Neurobiology of Schizophrenia: A Selective Review." *Ann Acad Med Singapore* 38, no. 5 (2009): 402-6.
- Limosin, F., F. Rouillon, C. Payan, J. M. Cohen and N. Strub. "Prenatal Exposure to Influenza as a Risk Factor for Adult Schizophrenia." *Acta Psychiatr Scand* 107, no. 5 (2003): 331-5.
- Lin, S. H., C. M. Liu, T. J. Hwang, M. H. Hsieh, P. C. Hsiao, S. V. Faraone, M. T. Tsuang, H. G. Hwu and W. J. Chen. "Performance on the Wisconsin Card Sorting Test in Families of Schizophrenia Patients with Different Familial Loadings." *Schizophr Bull* 39, no. 3 (2013): 537-46.
- Lindahl, J. S., B. R. Kjellsen, J. Tigert and R. Miskimins. "In Utero Pcp Exposure Alters Oligodendrocyte Differentiation and Myelination in Developing Rat Frontal Cortex." *Brain Res* 1234, (2008): 137-47.
- Liu, T., S. D. Slotnick, J. T. Serences and S. Yantis. "Cortical Mechanisms of Feature-Based Attentional Control." *Cereb Cortex* 13, no. 12 (2003): 1334-43.
- Liu, X., G. He, X. Wang, Q. Chen, X. Qian, W. Lin, D. Li, N. Gu, G. Feng and L. He. "Association of Daao with Schizophrenia in the Chinese Population." *Neurosci Lett* 369, no. 3 (2004): 228-33.
- Liu, Y. L., C. S. Fann, C. M. Liu, W. J. Chen, J. Y. Wu, S. I. Hung, C. H. Chen, Y. S. Jou, S. K. Liu, T. J. Hwang, M. H. Hsieh, C. C. Chang, W. C. Yang, J. J. Lin, F. H. Chou, S. V. Faraone, M. T. Tsuang and H. G. Hwu. "Rasd2, Myh9, and Cacng2 Genes at Chromosome 22q12 Associated with the Subgroup of Schizophrenia with Non-Deficit in Sustained Attention and Executive Function." *Biol Psychiatry* 64, no. 9 (2008): 789-96.
- Lomeli, H., J. Mosbacher, T. Melcher, T. Hoyer, J. R. Geiger, T. Kuner, H. Monyer, M. Higuchi, A. Bach and P. H. Seeburg. "Control of Kinetic Properties of Ampa Receptor Channels by Nuclear Rna Editing." *Science* 266, no. 5191 (1994): 1709-13.
- Longone, P., F. Impagnatiello, J. M. Mienville, E. Costa and A. Guidotti. "Changes in Ampa Receptor-Spliced Variant Expression and Shift in Ampa Receptor Spontaneous Desensitization Pharmacology During Cerebellar Granule Cell Maturation in Vitro." *J Mol Neurosci* 11, no. 1 (1998): 23-41.
- Lopez, T., A. M. Lopez-Colome and A. Ortega. "Changes in Glur4 Expression Induced by Metabotropic Receptor Activation in Radial Glia Cultures." *Brain Res Mol Brain Res* 58, no. 1-2 (1998): 40-6.

- Lopez-Luengo, B. and C. Vazquez. "Effects of Attention Process Training on Cognitive Functioning of Schizophrenic Patients." *Psychiatry Res* 119, no. 1-2 (2003): 41-53.
- Low, C. M., F. Zheng, P. Lyuboslavsky and S. F. Traynelis. "Molecular Determinants of Coordinated Proton and Zinc Inhibition of N-Methyl-D-Aspartate Nr1/Nr2a Receptors." *Proc Natl Acad Sci U S A* 97, no. 20 (2000): 11062-7.
- Lu, W., H. Chen, C. J. Xue and M. E. Wolf. "Repeated Amphetamine Administration Alters the Expression of Mrna for Ampa Receptor Subunits in Rat Nucleus Accumbens and Prefrontal Cortex." *Synapse* 26, no. 3 (1997): 269-80.
- Luchkina, N. V., S. K. Coleman, J. Huupponen, C. Cai, A. Kivisto, T. Taira, K. Keinanen and S. E. Lauri. "Molecular Mechanisms Controlling Synaptic Recruitment of GluA4 Subunit-Containing Ampa-Receptors Critical for Functional Maturation of Ca1 Glutamatergic Synapses." *Neuropharmacology*, (2016).
- Luo, X. J., M. Mattheisen, M. Li, L. Huang, M. Rietschel, A. D. Borglum, T. D. Als, E. J. van den Oord, K. A. Aberg, O. Mors, P. B. Mortensen, Z. Luo, F. Degenhardt, S. Cichon, T. G. Schulze, M. M. Nothen, Psych-Gems S. C. Z. working group i, D. S. S. C. Z. Consortium Moo, B. Su, Z. Zhao, L. Gan and Y. G. Yao. "Systematic Integration of Brain Eqt1 and Gwas Identifies Znf323 as a Novel Schizophrenia Risk Gene and Suggests Recent Positive Selection Based on Compensatory Advantage on Pulmonary Function." *Schizophr Bull*, (2015).
- Luscher, C. and R. C. Malenka. "Nmda Receptor-Dependent Long-Term Potentiation and Long-Term Depression (Ltp/Ltd)." *Cold Spring Harb Perspect Biol* 4, no. 6 (2012).
- Lynch, M. A. "Long-Term Potentiation and Memory." *Physiol Rev* 84, no. 1 (2004): 87-136.
- Ma, X., Q. Wang, P. C. Sham, X. Liu, S. Rabe-Hesketh, X. Sun, J. Hu, H. Meng, W. Chen, E. Y. Chen, W. Deng, R. C. Chan, R. M. Murray, D. A. Collier and T. Li. "Neurocognitive Deficits in First-Episode Schizophrenic Patients and Their First-Degree Relatives." *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 144B, no. 4 (2007): 407-16.
- MacIntyre, D. J., D. H. Blackwood, D. J. Porteous, B. S. Pickard and W. J. Muir. "Chromosomal Abnormalities and Mental Illness." *Mol Psychiatry* 8, no. 3 (2003): 275-87.
- MacDonald, M. L., Y. Ding, J. Newman, S. Hemby, P. Penzes, D. A. Lewis, N. A. Yates and R. A. Sweet. "Altered Glutamate Protein Co-Expression Network Topology Linked to Spine Loss in the Auditory Cortex of Schizophrenia." *Biol Psychiatry* 77, no. 11 (2015): 959-68.
- Magri, C., R. Gardella, S. D. Barlati, D. Podavini, P. Iatropoulos, S. Bonomi, P. Valsecchi, E. Sacchetti and S. Barlati. "Glutamate Ampa Receptor Subunit 1 Gene (Gria1) and Dsm-Iv-Tr Schizophrenia: A Pilot Case-Control Association Study in an Italian Sample." *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 141B, no. 3 (2006): 287-93.
- Magri, C., R. Gardella, P. Valsecchi, S. D. Barlati, L. Guizzetti, L. Imperadori, C. Bonvicini, G. B. Tura, M. Gennarelli, E. Sacchetti and S. Barlati. "Study on Gria2,

- Gria3 and Gria4 Genes Highlights a Positive Association between Schizophrenia and Gria3 in Female Patients." *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 147B, no. 6 (2008): 745-53.
- Mah, S., M. R. Nelson, L. E. Delisi, R. H. Reneland, N. Markward, M. R. James, D. R. Nyholt, N. Hayward, H. Handoko, B. Mowry, S. Kammerer and A. Braun. "Identification of the Semaphorin Receptor Plxna2 as a Candidate for Susceptibility to Schizophrenia." *Mol Psychiatry* 11, no. 5 (2006): 471-8.
- Mahurin, R. K., D. I. Velligan and A. L. Miller. "Executive-Frontal Lobe Cognitive Dysfunction in Schizophrenia: A Symptom Subtype Analysis." *Psychiatry Res* 79, no. 2 (1998): 139-49.
- Maki, P., J. Veijola, P. B. Jones, G. K. Murray, H. Koponen, P. Tienari, J. Miettunen, P. Tanskanen, K. E. Wahlberg, J. Koskinen, E. Lauronen and M. Isohanni. "Predictors of Schizophrenia--a Review." *Br Med Bull* 73-74, (2005): 1-15.
- Makinen, J., J. Miettunen, M. Isohanni and H. Koponen. "Negative Symptoms in Schizophrenia: A Review." *Nord J Psychiatry* 62, no. 5 (2008): 334-41.
- Makino, C., Y. Fujii, R. Kikuta, N. Hirata, A. Tani, A. Shibata, H. Ninomiya, N. Tashiro, H. Shibata and Y. Fukumaki. "Positive Association of the Ampa Receptor Subunit Glur4 Gene (Gria4) Haplotype with Schizophrenia: Linkage Disequilibrium Mapping Using Snps Evenly Distributed across the Gene Region." *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 116B, no. 1 (2003): 17-22.
- Malaspina, D., S. Harlap, S. Fennig, D. Heiman, D. Nahon, D. Feldman and E. S. Susser. "Advancing Paternal Age and the Risk of Schizophrenia." *Arch Gen Psychiatry* 58, no. 4 (2001): 361-7.
- Malenka, R. C. "Synaptic Plasticity and Ampa Receptor Trafficking." *Ann N Y Acad Sci* 1003, (2003): 1-11.
- Malhotra, A. K., D. A. Pinals, H. Weingartner, K. Sirocco, C. D. Missar, D. Pickar and A. Breier. "Nmda Receptor Function and Human Cognition: The Effects of Ketamine in Healthy Volunteers." *Neuropsychopharmacology* 14, no. 5 (1996): 301-7.
- Malinow, R., Z. F. Mainen and Y. Hayashi. "Ltp Mechanisms: From Silence to Four-Lane Traffic." *Curr Opin Neurobiol* 10, no. 3 (2000): 352-7.
- Malzberg, B. "Mental Disease among Foreign-Born in Canada, 1950-1952, in Relation to Period of Immigration." *Am J Psychiatry* 120, (1964): 971-3.
- Marenco, S., S. U. Steele, M. F. Egan, T. E. Goldberg, R. E. Straub, A. Z. Sharrief and D. R. Weinberger. "Effect of Metabotropic Glutamate Receptor 3 Genotype on N-Acetylaspartate Measures in the Dorsolateral Prefrontal Cortex." *Am J Psychiatry* 163, no. 4 (2006): 740-2.
- Maria, K., T. Charalampos, D. Vassilakopoulou, S. Stavroula, K. Vasiliki and D. Nikolaos. "Frequency Distribution of Comt Polymorphisms in Greek Patients with Schizophrenia and Controls: A Study of Snps Rs737865, Rs4680, and Rs165599." *ISRN Psychiatry* 2012, (2012): 651613.
- Marneros, A., A. Deister and A. Rohde. "Stability of Diagnoses in Affective, Schizoaffective and Schizophrenic Disorders. Cross-Sectional Versus Longitudinal Di-

- agnosis." *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 241, no. 3 (1991): 187-92.
- Marques, A. H., T. G. O'Connor, C. Roth, E. Susser and A. L. Bjorke-Monsen. "The Influence of Maternal Prenatal and Early Childhood Nutrition and Maternal Prenatal Stress on Offspring Immune System Development and Neurodevelopmental Disorders." *Front Neurosci* 7, (2013): 120.
- Martin, L. J., C. D. Blackstone, A. I. Levey, R. L. Huganir and D. L. Price. "Ampa Glutamate Receptor Subunits Are Differentially Distributed in Rat Brain." *Neuroscience* 53, no. 2 (1993): 327-58.
- Martin, S. J. and R. G. Morris. "New Life in an Old Idea: The Synaptic Plasticity and Memory Hypothesis Revisited." *Hippocampus* 12, no. 5 (2002): 609-36.
- Martinez-Aran, A., R. Penades, E. Vieta, F. Colom, M. Reinares, A. Benabarre, M. Salameiro and C. Gasto. "Executive Function in Patients with Remitted Bipolar Disorder and Schizophrenia and Its Relationship with Functional Outcome." *Psychother Psychosom* 71, no. 1 (2002): 39-46.
- Masuko, T., K. Kashiwagi, T. Kuno, N. D. Nguyen, A. J. Pakh, J. Fukuchi, K. Igarashi and K. Williams. "A Regulatory Domain (R1-R2) in the Amino Terminus of the N-Methyl-D-Aspartate Receptor: Effects of Spermine, Protons, and Ifenprodil, and Structural Similarity to Bacterial Leucine/Isoleucine/Valine Binding Protein." *Mol Pharmacol* 55, no. 6 (1999): 957-69.
- Mathur, A., M. H. Law, I. L. Megson, D. J. Shaw and J. Wei. "Genetic Association of the Akt1 Gene with Schizophrenia in a British Population." *Psychiatr Genet* 20, no. 3 (2010): 118-22.
- Mauceri, D., F. Cattabeni, M. Di Luca and F. Gardoni. "Calcium/Calmodulin-Dependent Protein Kinase II Phosphorylation Drives Synapse-Associated Protein 97 into Spines." *J Biol Chem* 279, no. 22 (2004): 23813-21.
- Maurer, K. and H. Hafner. "Methodological Aspects of Onset Assessment in Schizophrenia." *Schizophr Res* 15, no. 3 (1995): 265-76.
- Mayer, M. L. "Glutamate Receptor Ion Channels." *Curr Opin Neurobiol* 15, no. 3 (2005): 282-8.
- Maziade, M., V. Raymond, D. Cliche, J. P. Fournier, C. Caron, Y. Garneau, L. Nicole, P. Marcotte, C. Couture, C. Simard and et al. "Linkage Results on 11q21-22 in Eastern Quebec Pedigrees Densely Affected by Schizophrenia." *Am J Med Genet* 60, no. 6 (1995): 522-8.
- McCormack, S. G., R. L. Stornetta and J. J. Zhu. "Synaptic Ampa Receptor Exchange Maintains Bidirectional Plasticity." *Neuron* 50, no. 1 (2006): 75-88.
- McCoy, L., C. Cox and E. K. Richfield. "Antipsychotic Drug Regulation of Ampa Receptor Affinity States and Glur1, Glur2 Splice Variant Expression." *Synapse* 28, no. 3 (1998): 195-207.
- McGlashan, T. H. and R. E. Hoffman. "Schizophrenia as a Disorder of Developmentally Reduced Synaptic Connectivity." *Arch Gen Psychiatry* 57, no. 7 (2000): 637-48.
- McGrath, J., S. Saha, J. Welham, O. El Saadi, C. MacCauley and D. Chant. "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,

(2004): 13.

- McGrath, J., S. Scheldt, J. Welham and A. Clair. "Performance on Tests Sensitive to Impaired Executive Ability in Schizophrenia, Mania and Well Controls: Acute and Subacute Phases." *Schizophr Res* 26, no. 2-3 (1997): 127-37.
- McGrath, J. J. and J. L. Welham. "Season of Birth and Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Data from the Southern Hemisphere." *Schizophr Res* 35, no. 3 (1999): 237-42.
- McGuffin, P. and M. J. Owen. "Molecular Genetic Studies of Schizophrenia." *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 61, (1996): 815-22.
- McInnis, M. G., T. Swift-Scanlan, A. T. Mahoney, J. Vincent, G. Verheyen, T. H. Lan, L. Oruc, O. Riess, C. Van Broeckhoven, H. Chen, J. L. Kennedy, D. F. MacKinnon, R. L. Margolis, S. G. Simpson, F. J. McMahon, E. Gershon, J. Nurnberger, T. Reich, J. R. DePaulo and C. A. Ross. "Allelic Distribution of Ctg18.1 in Caucasian Populations: Association Studies in Bipolar Disorder, Schizophrenia, and Ataxia." *Mol Psychiatry* 5, no. 4 (2000): 439-42.
- Meador-Woodruff, J. H. and D. J. Healy. "Glutamate Receptor Expression in Schizophrenic Brain." *Brain Res Brain Res Rev* 31, no. 2-3 (2000): 288-94.
- Meldrum, B. S. "Glutamate as a Neurotransmitter in the Brain: Review of Physiology and Pathology." *J Nutr* 130, no. 4S Suppl (2000): 1007S-15S.
- Meltzer, H. Y. and S. R. McGurk. "The Effects of Clozapine, Risperidone, and Olanzapine on Cognitive Function in Schizophrenia." *Schizophr Bull* 25, no. 2 (1999): 233-55.
- Menezes, N. M., T. Arenovich and R. B. Zipursky. "A Systematic Review of Longitudinal Outcome Studies of First-Episode Psychosis." *Psychol Med* 36, no. 10 (2006): 1349-62.
- Menniti, F. S., C. W. Lindsley, P. J. Conn, J. Pandit, P. Zagouras and R. A. Volkman. "Allosteric Modulators for the Treatment of Schizophrenia: Targeting Glutamatergic Networks." *Curr Top Med Chem* 13, no. 1 (2013): 26-54.
- Mesholam-Gately, R. I., A. J. Giuliano, K. P. Goff, S. V. Faraone and L. J. Seidman. "Neurocognition in First-Episode Schizophrenia: A Meta-Analytic Review." *Neuropsychology* 23, no. 3 (2009): 315-36.
- Meyer, U., B. K. Yee and J. Feldon. "The Neurodevelopmental Impact of Prenatal Infections at Different Times of Pregnancy: The Earlier the Worse?" *Neuroscientist* 13, no. 3 (2007): 241-56.
- Meyer-Lindenberg, A., R. E. Straub, B. K. Lipska, B. A. Verchinski, T. Goldberg, J. H. Callicott, M. F. Egan, S. S. Huffaker, V. S. Mattay, B. Kolachana, J. E. Kleinman and D. R. Weinberger. "Genetic Evidence Implicating Darpp-32 in Human Frontostriatal Structure, Function, and Cognition." *J Clin Invest* 117, no. 3 (2007): 672-82.
- Meyer-Lindenberg, A. and D. R. Weinberger. "Intermediate Phenotypes and Genetic Mechanisms of Psychiatric Disorders." *Nat Rev Neurosci* 7, no. 10 (2006): 818-27.

- Meyer-Lindenberg, A. S., R. K. Olsen, P. D. Kohn, T. Brown, M. F. Egan, D. R. Weinberger and K. F. Berman. "Regionally Specific Disturbance of Dorsolateral Prefrontal-Hippocampal Functional Connectivity in Schizophrenia." *Arch Gen Psychiatry* 62, no. 4 (2005): 379-86.
- Miller, E. K. and J. D. Cohen. "An Integrative Theory of Prefrontal Cortex Function." *Annu Rev Neurosci* 24, (2001): 167-202.
- Milner, B. . "Effect of Different Brain Lesions on Card Sorting. ." *Archives of Neurology* 9, (1963): 90-100.
- Mino, Y., I. Oshima, T. Tsuda and K. Okagami. "No Relationship between Schizophrenic Birth and Influenza Epidemics in Japan." *J Psychiatr Res* 34, no. 2 (2000): 133-8.
- Minzenberg, M. J., A. R. Laird, S. Thelen, C. S. Carter and D. C. Glahn. "Meta-Analysis of 41 Functional Neuroimaging Studies of Executive Function in Schizophrenia." *Arch Gen Psychiatry* 66, no. 8 (2009): 811-22.
- Mirsky, A. F., S. L. Yardley, B. P. Jones, D. Walsh and K. S. Kendler. "Analysis of the Attention Deficit in Schizophrenia: A Study of Patients and Their Relatives in Ireland." *J Psychiatr Res* 29, no. 1 (1995): 23-42.
- Moghaddam, B. "Bringing Order to the Glutamate Chaos in Schizophrenia." *Neuron* 40, no. 5 (2003): 881-4.
- Moghaddam, B., B. Adams, A. Verma and D. Daly. "Activation of Glutamatergic Neurotransmission by Ketamine: A Novel Step in the Pathway from Nmda Receptor Blockade to Dopaminergic and Cognitive Disruptions Associated with the Prefrontal Cortex." *J Neurosci* 17, no. 8 (1997): 2921-7.
- Mohamed, S., J. S. Paulsen, D. O'Leary, S. Arndt and N. Andreasen. "Generalized Cognitive Deficits in Schizophrenia: A Study of First-Episode Patients." *Arch Gen Psychiatry* 56, no. 8 (1999): 749-54.
- Moises, H. W., L. Yang, H. Kristbjarnarson, C. Wiese, W. Byerley, F. Macciardi, V. Arolt, D. Blackwood, X. Liu, B. Sjogren and et al. "An International Two-Stage Genome-Wide Search for Schizophrenia Susceptibility Genes." *Nat Genet* 11, no. 3 (1995): 321-4.
- Mokin, M., Z. Zheng and J. Keifer. "Conversion of Silent Synapses into the Active Pool by Selective Glur1-3 and Glur4 Ampar Trafficking During in Vitro Classical Conditioning." *J Neurophysiol* 98, no. 3 (2007): 1278-86.
- Monchi, O., M. Petrides, V. Petre, K. Worsley and A. Dagher. "Wisconsin Card Sorting Revisited: Distinct Neural Circuits Participating in Different Stages of the Task Identified by Event-Related Functional Magnetic Resonance Imaging." *J Neurosci* 21, no. 19 (2001): 7733-41.
- Monti, J. M. and D. Monti. "Sleep Disturbance in Schizophrenia." *Int Rev Psychiatry* 17, no. 4 (2005): 247-53.
- Monyer, H., P. H. Seeburg and W. Wisden. "Glutamate-Operated Channels: Developmentally Early and Mature Forms Arise by Alternative Splicing." *Neuron* 6, no. 5 (1991): 799-810.

- Morgan, C., R. Abdul-Al, J. M. Lappin, P. Jones, P. Fearon, M. Leese, T. Croudace, K. Morgan, P. Dazzan, T. Craig, J. Leff, R. Murray and Aesop Study Group. "Clinical and Social Determinants of Duration of Untreated Psychosis in the Aesop First-Episode Psychosis Study." *Br J Psychiatry* 189, (2006): 446-52.
- Morgan, C. and H. Fisher. "Environment and Schizophrenia: Environmental Factors in Schizophrenia: Childhood Trauma--a Critical Review." *Schizophr Bull* 33, no. 1 (2007): 3-10.
- Morice, R. and A. Delahunty. "Frontal/Executive Impairments in Schizophrenia." *Schizophr Bull* 22, no. 1 (1996): 125-37.
- Moritz, S., B. Andresen, C. Perro, M. Schickel, M. Krausz, D. Naber and Persist Study Group. "Neurocognitive Performance in First-Episode and Chronic Schizophrenic Patients." *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 252, no. 1 (2002): 33-7.
- Mortensen, P. B., C. B. Pedersen, T. Westergaard, J. Wohlfahrt, H. Ewald, O. Mors, P. K. Andersen and M. Melbye. "Effects of Family History and Place and Season of Birth on the Risk of Schizophrenia." *N Engl J Med* 340, no. 8 (1999): 603-8.
- Mosbacher, J., R. Schoepfer, H. Monyer, N. Burnashev, P. H. Seeburg and J. P. Ruppersberg. "A Molecular Determinant for Submillisecond Desensitization in Glutamate Receptors." *Science* 266, no. 5187 (1994): 1059-62.
- Mowry, B. J., K. R. Ewen, D. J. Nancarrow, D. P. Lennon, D. A. Nertney, H. L. Jones, M. S. O'Brien, C. E. Thornley, M. K. Walters, R. R. Crowe, J. M. Silverman, J. Endicott, L. Sharpe, N. K. Hayward, M. M. Gladis, S. J. Foote and D. F. Levinson. "Second Stage of a Genome Scan of Schizophrenia: Study of Five Positive Regions in an Expanded Sample." *Am J Med Genet* 96, no. 6 (2000): 864-9.
- Mulcrone, J., S. A. Whatley, R. Marchbanks, D. Wildenauer, D. Altmark, H. Daoud, E. Gur, R. P. Ebbstein and B. Lerer. "Genetic Linkage Analysis of Schizophrenia Using Chromosome 11q13-24 Markers in Israeli Pedigrees." *Am J Med Genet* 60, no. 2 (1995): 103-8.
- Mulet, B., J. Valero, A. Gutierrez-Zotes, C. Montserrat, M. J. Cortes, M. Jarrod, L. Martorell, E. Vilella and A. Labad. "Sustained and Selective Attention Deficits as Vulnerability Markers to Psychosis." *Eur Psychiatry* 22, no. 3 (2007): 171-6.
- Murray, C. J. and A. D. Lopez. "Evidence-Based Health Policy--Lessons from the Global Burden of Disease Study." *Science* 274, no. 5288 (1996): 740-3.
- Myles-Worsley, M. "P50 Sensory Gating in Multiplex Schizophrenia Families from a Pacific Island Isolate." *Am J Psychiatry* 159, no. 12 (2002): 2007-12.
- Naka, F., N. Narita, N. Okado and M. Narita. "Modification of Ampa Receptor Properties Following Environmental Enrichment." *Brain Dev* 27, no. 4 (2005): 275-8.
- Nanko, S., M. Gill, M. Owen, N. Takazawa, J. Moridaira and H. Kazamatsuri. "Linkage Study of Schizophrenia with Markers on Chromosome 11 in Two Japanese Pedigrees." *Jpn J Psychiatry Neurol* 46, no. 1 (1992): 155-9.
- Nanko, S., H. Kunugi, H. Hirasawa, N. Kato, T. Nabika and S. Kobayashi. "Brain-Derived Neurotrophic Factor Gene and Schizophrenia: Polymorphism Screening and Association Analysis." *Schizophr Res* 62, no. 3 (2003): 281-3.

- Nasrallah, H. A., T. E. Skinner, P. Schmalbrock and P. M. Robitaille. "Proton Magnetic Resonance Spectroscopy (1h MRS) of the Hippocampal Formation in Schizophrenia: A Pilot Study." *Br J Psychiatry* 165, no. 4 (1994): 481-5.
- NCBI, 2013: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/snp_ref.cgi?rs=rs1445604, abgerufen am 26.09.2013; http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/snp_ref.cgi?rs=rs10895853, abgerufen am 26.09.2013.
- Need, A. C., D. Ge, M. E. Weale, J. Maia, S. Feng, E. L. Heinzen, K. V. Shianna, W. Yoon, D. Kasperaviciute, M. Gennarelli, W. J. Strittmatter, C. Bonvicini, G. Rossi, K. Jayathilake, P. A. Cola, J. P. McEvoy, R. S. Keefe, E. M. Fisher, P. L. St Jean, I. Giegling, A. M. Hartmann, H. J. Moller, A. Ruppert, G. Fraser, C. Crombie, L. T. Middleton, D. St Clair, A. D. Roses, P. Muglia, C. Francks, D. Rujescu, H. Y. Meltzer and D. B. Goldstein. "A Genome-Wide Investigation of Snps and Cnvs in Schizophrenia." *PLoS Genet* 5, no. 2 (2009): e1000373.
- Newcombe, J., A. Uddin, R. Dove, B. Patel, L. Turski, Y. Nishizawa and T. Smith. "Glutamate Receptor Expression in Multiple Sclerosis Lesions." *Brain Pathol* 18, no. 1 (2008): 52-61.
- Newcomer, J. W., N. B. Farber, V. Jevtovic-Todorovic, G. Selke, A. K. Melson, T. Hershey, S. Craft and J. W. Olney. "Ketamine-Induced Nmda Receptor Hypofunction as a Model of Memory Impairment and Psychosis." *Neuropsychopharmacology* 20, no. 2 (1999): 106-18.
- Newman, S. C., R. C. Bland and A. H. Thompson. "Long-Term Course and Outcome in Schizophrenia: A 34-Year Follow-up Study in Alberta, Canada." *Psychol Med* 42, no. 10 (2012): 2137-43.
- Ng, M. Y., D. F. Levinson, S. V. Faraone, B. K. Suarez, L. E. DeLisi, T. Arinami, B. Riley, T. Paunio, A. E. Pulver, Irmansyah, P. A. Holmans, M. Escamilla, D. B. Wildenauer, N. M. Williams, C. Laurent, B. J. Mowry, L. M. Brzustowicz, M. Maziade, P. Sklar, D. L. Garver, G. R. Abecasis, B. Lerer, M. D. Fallin, H. M. Gurling, P. V. Gejman, E. Lindholm, H. W. Moises, W. Byerley, E. M. Wijsman, P. Forabosco, M. T. Tsuang, H. G. Hwu, Y. Okazaki, K. S. Kendler, B. Wormley, A. Fanous, D. Walsh, F. A. O'Neill, L. Peltonen, G. Nestadt, V. K. Lasseter, K. Y. Liang, G. M. Papadimitriou, D. G. Dikeos, S. G. Schwab, M. J. Owen, M. C. O'Donovan, N. Norton, E. Hare, H. Raventos, H. Nicolini, M. Albus, W. Maier, V. L. Nimgaonkar, L. Terenius, J. Mallet, M. Jay, S. Godard, D. Nertney, M. Alexander, R. R. Crowe, J. M. Silverman, A. S. Bassett, M. A. Roy, C. Merette, C. N. Pato, M. T. Pato, J. L. Roos, Y. Kohn, D. Amann-Zalcenstein, G. Kalsi, A. McQuillin, D. Curtis, J. Brynjolfson, T. Sigmundsson, H. Petursson, A. R. Sanders, J. Duan, E. Jazin, M. Myles-Worsley, M. Karayiorgou and C. M. Lewis. "Meta-Analysis of 32 Genome-Wide Linkage Studies of Schizophrenia." *Mol Psychiatry* 14, no. 8 (2009): 774-85.
- Nichols, D. E. "Hallucinogens." *Pharmacol Ther* 101, no. 2 (2004): 131-81.
- Nicolae, D. L., E. Gamazon, W. Zhang, S. Duan, M. E. Dolan and N. J. Cox. "Trait-Associated Snps Are More Likely to Be EqtlS: Annotation to Enhance Discovery from Gwas." *PLoS Genet* 6, no. 4 (2010): e1000888.
- Nielsen, P. R., M. E. Benros and P. B. Mortensen. "Hospital Contacts with Infection and Risk of Schizophrenia: A Population-Based Cohort Study with Linkage of Danish National Registers." *Schizophr Bull* 40, no. 6 (2014): 1526-32.

- Nieto, R. G. and F. X. Castellanos. "A Meta-Analysis of Neuropsychological Functioning in Patients with Early Onset Schizophrenia and Pediatric Bipolar Disorder." *J Clin Child Adolesc Psychol* 40, no. 2 (2011): 266-80.
- Nieuwenstein, M. R., A. Aleman and E. H. de Haan. "Relationship between Symptom Dimensions and Neurocognitive Functioning in Schizophrenia: A Meta-Analysis of Wcst and Cpt Studies. Wisconsin Card Sorting Test. Continuous Performance Test." *J Psychiatr Res* 35, no. 2 (2001): 119-25.
- Nithianantharajah, J., N. H. Komiyama, A. McKechnie, M. Johnstone, D. H. Blackwood, D. St Clair, R. D. Emes, L. N. van de Lagemaat, L. M. Saksida, T. J. Bussey and S. G. Grant. "Synaptic Scaffold Evolution Generated Components of Vertebrate Cognitive Complexity." *Nat Neurosci* 16, no. 1 (2013): 16-24.
- Noga, J. T., T. M. Hyde, S. E. Bachus, M. M. Herman and J. E. Kleinman. "Ampa Receptor Binding in the Dorsolateral Prefrontal Cortex of Schizophrenics and Controls." *Schizophr Res* 48, no. 2-3 (2001): 361-3.
- Nopoulos, P., L. Flashman, M. Flaum, S. Arndt and N. Andreasen. "Stability of Cognitive Functioning Early in the Course of Schizophrenia." *Schizophr Res* 14, no. 1 (1994): 29-37.
- Norman, D.A. and T. Shallice. "(1980) Attention to Action: Willed and Automatic Control of Behaviour"." *Gazzaniga MS. Cognitive neuroscience: a reader. Oxford: Blackwell. , (2000).*
- Norton, N., H. J. Williams and M. J. Owen. "An Update on the Genetics of Schizophrenia." *Curr Opin Psychiatry* 19, no. 2 (2006): 158-64.
- Nuechterlein, K. H., D. M. Barch, J. M. Gold, T. E. Goldberg, M. F. Green and R. K. Heaton. "Identification of Separable Cognitive Factors in Schizophrenia." *Schizophr Res* 72, no. 1 (2004): 29-39.
- Nuriya, M., S. Oh and R. L. Haganir. "Phosphorylation-Dependent Interactions of Alpha-Actinin-1/Iqgap1 with the Ampa Receptor Subunit Glur4." *J Neurochem* 95, no. 2 (2005): 544-52.
- Ø., Ødegaard. "Emigration and Insanity. Acta Psychiatr Scand Suppl 1932; 4:1 – 206." *Acta Psychiatr Scand Suppl 1932; 4:1 – 206., (1932).*
- O'Brien, R. J., D. Xu, R. S. Petralia, O. Steward, R. L. Haganir and P. Worley. "Synaptic Clustering of Ampa Receptors by the Extracellular Immediate-Early Gene Product Narp." *Neuron* 23, no. 2 (1999): 309-23.
- O'Connor, J. A., E. C. Muly, S. E. Arnold and S. E. Hemby. "Ampa Receptor Subunit and Splice Variant Expression in the Dlpfc of Schizophrenic Subjects and Rhesus Monkeys Chronically Administered Antipsychotic Drugs." *Schizophr Res* 90, no. 1-3 (2007): 28-40.
- O'Donovan, M. C., N. Craddock, N. Norton, H. Williams, T. Peirce, V. Moskvina, I. Nikolov, M. Hamshere, L. Carroll, L. Georgieva, S. Dwyer, P. Holmans, J. L. Marchini, C. C. Spencer, B. Howie, H. T. Leung, A. M. Hartmann, H. J. Moller, D. W. Morris, Y. Shi, G. Feng, P. Hoffmann, P. Propping, C. Vasilescu, W. Maier, M. Rietschel, S. Zammit, J. Schumacher, E. M. Quinn, T. G. Schulze, N.

- M. Williams, I. Giegling, N. Iwata, M. Ikeda, A. Darvasi, S. Shifman, L. He, J. Duan, A. R. Sanders, D. F. Levinson, P. V. Gejman, S. Cichon, M. M. Nothen, M. Gill, A. Corvin, D. Rujescu, G. Kirov, M. J. Owen, N. G. Buccola, B. J. Mowry, R. Freedman, F. Amin, D. W. Black, J. M. Silverman, W. F. Byerley and C. R. Cloninger. "Identification of Loci Associated with Schizophrenia by Genome-Wide Association and Follow-Up." *Nat Genet* 40, no. 9 (2008): 1053-5.
- Obrenovitch, T. P. and J. Urenjak. "Altered Glutamatergic Transmission in Neurological Disorders: From High Extracellular Glutamate to Excessive Synaptic Efficacy." *Prog Neurobiol* 51, no. 1 (1997): 39-87.
- Oertel-Knochel, V., C. Knochel, S. Matura, A. Rotarska-Jagiela, J. Magerkurth, D. Prvulovic, C. Haenschel, H. Hampel and D. E. Linden. "Cortical-Basal Ganglia Imbalance in Schizophrenia Patients and Unaffected First-Degree Relatives." *Schizophr Res* 138, no. 2-3 (2012): 120-7.
- Oh, B. H., C. H. Kang, H. De Bondt, S. H. Kim, K. Nikaido, A. K. Joshi and G. F. Ames. "The Bacterial Periplasmic Histidine-Binding Protein. Structure/Function Analysis of the Ligand-Binding Site and Comparison with Related Proteins." *J Biol Chem* 269, no. 6 (1994): 4135-43.
- Oh, B. H., J. Pandit, C. H. Kang, K. Nikaido, S. Gokcen, G. F. Ames and S. H. Kim. "Three-Dimensional Structures of the Periplasmic Lysine/Arginine/Omithine-Binding Protein with and without a Ligand." *J Biol Chem* 268, no. 15 (1993): 11348-55.
- Ohashi, J., S. Yamamoto, N. Tsuchiya, Y. Hatta, T. Komata, M. Matsushita and K. Tokunaga. "Comparison of Statistical Power between 2 * 2 Allele Frequency and Allele Positivity Tables in Case-Control Studies of Complex Disease Genes." *Ann Hum Genet* 65, no. Pt 2 (2001): 197-206.
- Ohi, K., R. Hashimoto, T. Nakazawa, T. Okada, Y. Yasuda, H. Yamamori, M. Fukumoto, S. Umeda-Yano, M. Iwase, H. Kazui, T. Yamamoto, M. Kano and M. Takeda. "The P250gap Gene Is Associated with Risk for Schizophrenia and Schizotypal Personality Traits." *PLoS One* 7, no. 4 (2012): e35696.
- Ohi, K., R. Hashimoto, M. Ikeda, H. Yamamori, Y. Yasuda, M. Fujimoto, S. Umeda-Yano, M. Fukunaga, H. Fujino, Y. Watanabe, M. Iwase, H. Kazui, N. Iwata, D. R. Weinberger and M. Takeda. "Glutamate Networks Implicate Cognitive Impairments in Schizophrenia: Genome-Wide Association Studies of 52 Cognitive Phenotypes." *Schizophr Bull*, (2014).
- Ohi, K., R. Hashimoto, Y. Yasuda, T. Yoshida, H. Takahashi, N. Iwata, M. Fukumoto, H. Takamura, M. Iwase, K. Kamino, R. Ishii, H. Kazui, R. Sekiyama, Y. Kitamura, M. Azechi, K. Ikezawa, R. Kurimoto, E. Kamagata, H. Tanimukai, S. Tagami, T. Morihara, M. Ogasawara, M. Okochi, H. Tokunaga, S. Numata, M. Ikeda, T. Ohnuma, S. Ueno, T. Fukunaga, T. Tanaka, T. Kudo, H. Arai, T. Ohmori, N. Iwata, N. Ozaki and M. Takeda. "Association Study of the G72 Gene with Schizophrenia in a Japanese Population: A Multicenter Study." *Schizophr Res* 109, no. 1-3 (2009): 80-5.
- Oie, M. and B. R. Rund. "Neuropsychological Deficits in Adolescent-Onset Schizophrenia Compared with Attention Deficit Hyperactivity Disorder." *Am J Psychiatry* 156, no. 8 (1999): 1216-22.
- Organization, World Health. "The Icd-10 Classification of Mental and Behavioural Dis-

- orders ", (1993): 26.
- Organization, World Health. "The World Health Report : 2001 : Mental Health : New Understanding, New Hope.", (2001).
- Ostendorf, F. and A. Angleitner. "Neo-Pi-R. Neo-Persönlichkeitsinventar Nach Costa Und McCrae. Revidierte Fassung." *Göttingen: Hogrefe.*, (2004).
- Oribe, N., Y. Hirano, S. Kanba, E. Del Re, L. Seidman, R. Meshulam-Gately, J. M. Goldstein, M. Shenton, K. M. Spencer, R. W. McCarley and M. Niznikiewicz. "Progressive Reduction of Visual P300 Amplitude in Patients with First-Episode Schizophrenia: An Erp Study." *Schizophr Bull* 41, no. 2 (2015): 460-70.
- Owen, M. J. "Molecular Genetic Studies of Schizophrenia." *Brain Res Brain Res Rev* 31, no. 2-3 (2000): 179-86.
- Owen, M. J., N. Craddock and M. C. O'Donovan. "Schizophrenia: Genes at Last?" *Trends Genet* 21, no. 9 (2005): 518-25.
- Owen, M. J., H. J. Williams and M. C. O'Donovan. "Schizophrenia Genetics: Advancing on Two Fronts." *Curr Opin Genet Dev* 19, no. 3 (2009): 266-70.
- Owens, S. F., M. M. Picchioni, U. Ettinger, C. McDonald, M. Walshe, A. Schmechtig, R. M. Murray, F. Rijdsdijk and T. Touloupoulou. "Prefrontal Deviations in Function but Not Volume Are Putative Endophenotypes for Schizophrenia." *Brain* 135, no. Pt 7 (2012): 2231-44.
- Owens, S. F., F. Rijdsdijk, M. M. Picchioni, D. Stahl, I. Nenadic, R. M. Murray and T. Touloupoulou. "Genetic Overlap between Schizophrenia and Selective Components of Executive Function." *Schizophr Res* 127, no. 1-3 (2011): 181-7.
- Ozan, E., E. Deveci, M. Oral, U. Karahan, E. Oral, N. Aydin and I. Kirpinar. "Neurocognitive Functioning in a Group of Offspring Genetically at High-Risk for Schizophrenia in Eastern Turkey." *Brain Res Bull* 82, no. 3-4 (2010): 218-23.
- Page, K. J. and B. J. Everitt. "The Distribution of Neurons Coexpressing Immunoreactivity to Ampa-Sensitive Glutamate Receptor Subtypes (Glur1-4) and Nerve Growth Factor Receptor in the Rat Basal Forebrain." *Eur J Neurosci* 7, no. 5 (1995): 1022-33.
- Palmer BW, Heaton RK. . "Executive Dysfunction in Schizophrenia. In: Sharma T, Harvey Pd, Eds. Cognition in Schizophrenia: Impairments, Importance and Treatment Strategies. ." *Oxford, UK: Oxford University Press 2000:51–72.*, (2000).
- Palmer, C. L., L. Cotton and J. M. Henley. "The Molecular Pharmacology and Cell Biology of Alpha-Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isioxazolepropionic Acid Receptors." *Pharmacol Rev* 57, no. 2 (2005): 253-77.
- Parellada, E., A. M. Catafau, M. Bernardo, F. Lomena, E. Gonzalez-Monclus and J. Setoain. "Prefrontal Dysfunction in Young Acute Neuroleptic-Naive Schizophrenic Patients: A Resting and Activation Spect Study." *Psychiatry Res* 55, no. 3 (1994): 131-9.
- Park, M., E. C. Penick, J. G. Edwards, J. A. Kauer and M. D. Ehlers. "Recycling Endosomes Supply Ampa Receptors for Ltp." *Science* 305, no. 5692 (2004): 1972-5.

- Parsons, C. G., W. Danysz and G. Quack. "Glutamate in Cns Disorders as a Target for Drug Development: An Update." *Drug News Perspect* 11, no. 9 (1998): 523-69.
- Pasternack, A., S. K. Coleman, J. Fethiere, D. R. Madden, J. P. LeCaer, J. Rossier, M. Pasternack and K. Keinanen. "Characterization of the Functional Role of the N-Glycans in the Ampa Receptor Ligand-Binding Domain." *J Neurochem* 84, no. 5 (2003): 1184-92.
- Pasternack, A., S. K. Coleman, A. Jouppila, D. G. Mottershead, M. Lindfors, M. Pasternack and K. Keinanen. "Alpha-Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazolepropionic Acid (Ampa) Receptor Channels Lacking the N-Terminal Domain." *J Biol Chem* 277, no. 51 (2002): 49662-7.
- Payne, H. L. "The Role of Transmembrane Ampa Receptor Regulatory Proteins (Tarps) in Neurotransmission and Receptor Trafficking (Review)." *Mol Membr Biol* 25, no. 4 (2008): 353-62.
- Paz, J. T., A. S. Bryant, K. Peng, L. Fenno, O. Yizhar, W. N. Frankel, K. Deisseroth and J. R. Huguenard. "A New Mode of Corticothalamic Transmission Revealed in the Gria4(-/-) Model of Absence Epilepsy." *Nat Neurosci* 14, no. 9 (2011): 1167-73.
- Pearlson, G. D. and L. Marsh. "Structural Brain Imaging in Schizophrenia: A Selective Review." *Biol Psychiatry* 46, no. 5 (1999): 627-49.
- Penner, J. D. and A. S. Brown. "Prenatal Infectious and Nutritional Factors and Risk of Adult Schizophrenia." *Expert Rev Neurother* 7, no. 7 (2007): 797-805.
- Parsons, M. J., I. Mata, M. Beperet, F. Iribarren-Iriso, B. Arroyo, R. Sainz, M. J. Arranz and R. Kerwin. "A Dopamine D2 Receptor Gene-Related Polymorphism Is Associated with Schizophrenia in a Spanish Population Isolate." *Psychiatr Genet* 17, no. 3 (2007): 159-63.
- Peralta, V. and M. J. Cuesta. "How Many and Which Are the Psychopathological Dimensions in Schizophrenia? Issues Influencing Their Ascertainment." *Schizophr Res* 49, no. 3 (2001): 269-85.
- Perkinton, M. S., T. S. Sihra and R. J. Williams. "Ca(2+)-Permeable Ampa Receptors Induce Phosphorylation of Camp Response Element-Binding Protein through a Phosphatidylinositol 3-Kinase-Dependent Stimulation of the Mitogen-Activated Protein Kinase Signaling Cascade in Neurons." *J Neurosci* 19, no. 14 (1999): 5861-74.
- Perrez, M. and U Baumann. "Lehrbuch Klinische Psychologie -Psychotherapie." *Huber*, (2005).
- Perrin, M. C., A. S. Brown and D. Malaspina. "Aberrant Epigenetic Regulation Could Explain the Relationship of Paternal Age to Schizophrenia." *Schizophr Bull* 33, no. 6 (2007): 1270-3.
- Pettegrew, J. W., M. S. Keshavan, K. Panchalingam, S. Strychor, D. B. Kaplan, M. G. Tretta and M. Allen. "Alterations in Brain High-Energy Phosphate and Membrane Phospholipid Metabolism in First-Episode, Drug-Naive Schizophrenics. A Pilot Study of the Dorsal Prefrontal Cortex by in Vivo Phosphorus 31 Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy." *Arch Gen Psychiatry* 48, no. 6 (1991): 563-8.

- Picchioni, M. M. and R. M. Murray. "Schizophrenia." *BMJ* 335, no. 7610 (2007): 91-5.
- Pietrzak, R. H., P. J. Snyder, C. E. Jackson, J. Olver, T. Norman, D. Piskulic and P. Maruff. "Stability of Cognitive Impairment in Chronic Schizophrenia over Brief and Intermediate Re-Test Intervals." *Hum Psychopharmacol* 24, no. 2 (2009): 113-21.
- Platt, S. R. "The Role of Glutamate in Central Nervous System Health and Disease--a Review." *Vet J* 173, no. 2 (2007): 278-86.
- Plitman, E., S. Nakajima, C. de la Fuente-Sandoval, P. Gerretsen, M. M. Chakravarty, J. Kobylanski, J. K. Chung, F. Caravaggio, Y. Iwata, G. Remington and A. Graff-Guerrero. "Glutamate-Mediated Excitotoxicity in Schizophrenia: A Review." *Eur Neuropsychopharmacol* 24, no. 10 (2014): 1591-605.
- Polgar, P., J. M. Rethelyi, S. Balint, S. Komlosi, P. Czobor and I. Bitter. "Executive Function in Deficit Schizophrenia: What Do the Dimensions of the Wisconsin Card Sorting Test Tell Us?" *Schizophr Res* 122, no. 1-3 (2010): 85-93.
- Prasad, K. M., K. V. Chowdari, V. L. Nimgaonkar, M. E. Talkowski, D. A. Lewis and M. S. Keshavan. "Genetic Polymorphisms of the Rgs4 and Dorsolateral Prefrontal Cortex Morphometry among First Episode Schizophrenia Patients." *Mol Psychiatry* 10, no. 2 (2005): 213-9.
- Prasad, K. M. and M. S. Keshavan. "Structural Cerebral Variations as Useful Endophenotypes in Schizophrenia: Do They Help Construct "Extended Endophenotypes"?" *Schizophr Bull* 34, no. 4 (2008): 774-90.
- Prata, D. P., A. Mechelli, C. H. Fu, M. Picchioni, F. Kane, S. Kalidindi, C. McDonald, E. Kravariti, T. Touloupoulou, A. Miorelli, R. Murray, D. A. Collier and P. K. McGuire. "Effect of Disrupted-in-Schizophrenia-1 on Pre-Frontal Cortical Function." *Mol Psychiatry* 13, no. 10 (2008): 915-7, 909.
- Prata, D. P., A. Mechelli, M. M. Picchioni, C. H. Fu, T. Touloupoulou, E. Bramon, M. Walshe, R. M. Murray, D. A. Collier and P. McGuire. "Altered Effect of Dopamine Transporter 3'utr Vntr Genotype on Prefrontal and Striatal Function in Schizophrenia." *Arch Gen Psychiatry* 66, no. 11 (2009): 1162-72.
- Purcell, SM., Wray NR, Stone JL, Visscher PM, O'Donovan MC, Sullivan PF, Sklar P, Purcell SM, Stone JL, Sullivan PF, Ruderfer DM, McQuillin A, Morris DW, O'Dushlaine CT, Corvin A, Holmans PA, O'Donovan MC, Sklar P, Wray NR, Macgregor S, Sklar P, Sullivan PF, O'Donovan MC, Visscher PM, Gurling H, Blackwood DH, Corvin A, Craddock NJ, Gill M, Hultman CM, Kirov GK, Lichtenstein P, McQuillin A, Muir WJ, O'Donovan MC, Owen MJ, Pato CN, Purcell SM, Scolnick EM, St Clair D, Stone JL, Sullivan PF, Sklar P, O'Donovan MC, Kirov GK, Craddock NJ, Holmans PA, Williams NM, Georgieva L, Nikolov I, Norton N, Williams H, Toncheva D, Milanova V, Owen MJ, Hultman CM, Lichtenstein P, Thelander EF, Sullivan P, Morris DW, O'Dushlaine CT, Kenny E, Quinn EM, Gill M, Corvin A, McQuillin A, Choudhury K, Datta S, Pimm J, Thirumalai S, Puri V, Krasucki R, Lawrence J, Quested D, Bass N, Gurling H, Crombie C, Fraser G, Kuan SL, Walker N, St Clair D, Blackwood DH, Muir WJ, McGhee KA, Pickard B, Malloy P, Maclean AW, Van Beck M, Wray NR, Macgregor S, Visscher PM, Pato MT, Medeiros H, Middleton F, Carvalho C, Morley C, Fanous A, Conti D, Knowles JA, Ferreira CP, Macedo A, Azevedo MH, Pato CN, Stone JL, Ruderfer DM, Kirby AN, Ferreira MA, Daly MJ, Purcell SM, Sklar P, Purcell SM, Stone

- JL, Chambert K, Ruderfer DM, Kuruvilla F, Gabriel SB, Ardlie K, Moran JL, Daly MJ, Scolnick EM and Sklar P. **International Schizophrenia Consortium.** "Common Polygenic Variation Contributes to Risk of Schizophrenia and Bipolar Disorder." *Nature* 460, no. 7256 (2009): 748-52.
- Qin, P. and R. G. Pourcho. "Ampa-Selective Glutamate Receptor Subunits Glur2 and Glur4 in the Cat Retina: An Immunocytochemical Study." *Vis Neurosci* 16, no. 6 (1999): 1105-14.
- Qiu, Y. Q., Y. X. Tang, R. C. Chan, X. Y. Sun and J. He. "P300 Aberration in First-Episode Schizophrenia Patients: A Meta-Analysis." *PLoS One* 9, no. 6 (2014): e97794.
- Quinones, R. M., Y. C. Calderin, M. Dominguez, T. M. Bravo, A. R. Berazain, A. Garcia, A. Caballero and M. M. Reyes. "Heritability of Trail Making Test Performance in Multiplex Schizophrenia Families: Implications for the Search for an Endophenotype." *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 259, no. 8 (2009): 475-81.
- Rabbitt, P. "The Alan Welford Memorial Lecture. Ageing and Human Skill: A 40th Anniversary." *Ergonomics* 40, no. 10 (1997): 962-81.
- Rady, A., A. Elsheshai, H. Abou El Wafa and O. Elkholy. "Wcst Performance in Schizophrenia and Severe Depression with Psychotic Features." *ISRN Psychiatry* 2012, (2012): 373748.
- Raedler, T. J., F. P. Bymaster, R. Tandon, D. Copolov and B. Dean. "Towards a Muscarinic Hypothesis of Schizophrenia." *Mol Psychiatry* 12, no. 3 (2007): 232-46.
- Ragland, J. D., D. M. Censits, R. C. Gur, D. C. Glahn, F. Gallacher and R. E. Gur. "Assessing Declarative Memory in Schizophrenia Using Wisconsin Card Sorting Test Stimuli: The Paired Associate Recognition Test." *Psychiatry Res* 60, no. 2-3 (1996): 135-45.
- Rajji, T. K., Z. Ismail and B. H. Mulsant. "Age at Onset and Cognition in Schizophrenia: Meta-Analysis." *Br J Psychiatry* 195, no. 4 (2009): 286-93.
- Rajji, T. K. and B. H. Mulsant. "Nature and Course of Cognitive Function in Late-Life Schizophrenia: A Systematic Review." *Schizophr Res* 102, no. 1-3 (2008): 122-40.
- Raman, I. M., S. Zhang and L. O. Trussell. "Pathway-Specific Variants of Ampa Receptors and Their Contribution to Neuronal Signaling." *J Neurosci* 14, no. 8 (1994): 4998-5010.
- Rapoport, J. L., A. M. Addington, S. Frangou and M. R. Psych. "The Neurodevelopmental Model of Schizophrenia: Update 2005." *Mol Psychiatry* 10, no. 5 (2005): 434-49.
- Ravindranathan, A., S. D. Donevan, S. G. Sugden, A. Greig, M. S. Rao and T. N. Parks. "Contrasting Molecular Composition and Channel Properties of Ampa Receptors on Chick Auditory and Brainstem Motor Neurons." *J Physiol* 523 Pt 3, (2000): 667-84.
- Read, J., J. van Os, A. P. Morrison and C. A. Ross. "Childhood Trauma, Psychosis and Schizophrenia: A Literature Review with Theoretical and Clinical Implications." *Acta Psychiatr Scand* 112, no. 5 (2005): 330-50.

- Rees, E., J. T. Walters, K. D. Chambert, C. O'Dushlaine, J. Szatkiewicz, A. L. Richards, L. Georgieva, G. Mahoney-Davies, S. E. Legge, J. L. Moran, G. Genovese, D. Levinson, D. W. Morris, P. Cormican, K. S. Kendler, F. A. O'Neill, B. Riley, M. Gill, A. Corvin, Consortium Wellcome Trust Case Control, P. Sklar, C. Hultman, C. Pato, M. Pato, P. F. Sullivan, P. V. Gejman, S. A. McCarroll, M. C. O'Donovan, M. J. Owen and G. Kirov. "Cnv Analysis in a Large Schizophrenia Sample Implicates Deletions at 16p12.1 and Slc1a1 and Duplications at 1p36.33 and Cg11." *Hum Mol Genet* 23, no. 6 (2014): 1669-76.
- Reichenberg, A. "The Assessment of Neuropsychological Functioning in Schizophrenia." *Dialogues Clin Neurosci* 12, no. 3 (2010): 383-92.
- Reichenberg, A. and P. D. Harvey. "Neuropsychological Impairments in Schizophrenia: Integration of Performance-Based and Brain Imaging Findings." *Psychol Bull* 133, no. 5 (2007): 833-58.
- Reitan, R.M., Trail Making Test. Tucson: Reitan Neuropsychology Laboratory, (1992)
- Reuter, B., L. Rakusan and N. Kathmanna. "Poor Antisaccade Performance in Schizophrenia: An Inhibition Deficit?" *Psychiatry Res* 135, no. 1 (2005): 1-10.
- Rice, J. P., T. Reich, K. K. Bucholz, R. J. Neuman, R. Fishman, N. Rochberg, V. M. Hesselbrock, J. I. Nurnberger, Jr., M. A. Schuckit and H. Begleiter. "Comparison of Direct Interview and Family History Diagnoses of Alcohol Dependence." *Alcohol Clin Exp Res* 19, no. 4 (1995): 1018-23.
- Richter, V. and J. Guthke. "Leipziger Ereignis Und Belastungsinventar (Lebi)." *Göttingen: Hogrefe*, (1996).
- Riecher-Rössler, A. and W. Rössler. "The Course of Schizophrenic Psychoses: What Do We Really Know? A Selective Review from an Epidemiological Perspective." *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 248, no. 4 (1998): 189-202.
- Rietschel, M., M. Mattheisen, F. Degenhardt, Risk Genetic, Psychosis Outcome in, T. W. Muhleisen, P. Kirsch, C. Esslinger, S. Herms, D. Demontis, M. Steffens, J. Strohmaier, B. Haenisch, R. Breuer, P. M. Czerski, I. Giegling, E. Strengman, C. Schmael, O. Mors, P. B. Mortensen, D. M. Hougaard, T. Orntoft, P. Kapelski, L. Priebe, F. F. Basmanav, A. J. Forstner, P. Hoffman, S. Meier, J. Nikitopoulos, S. Moebus, M. Alexander, R. Mossner, H. Wichmann, S. Schreiber, F. Rivandeneira, A. Hofman, A. G. Uitterlinden, T. F. Wienker, J. Schumacher, J. Hauser, W. Maier, R. M. Cantor, S. Erk, T. G. Schulze, S. GENE-plus Consortium, N. Craddock, M. J. Owen, M. C. O'Donovan, A. D. Borglum, D. Rujescu, H. Walter, A. Meyer-Lindenberg, N. M. Nothen, R. A. Ophoff and S. Cichon. "Association between Genetic Variation in a Region on Chromosome 11 and Schizophrenia in Large Samples from Europe." *Mol Psychiatry* 17, no. 9 (2012): 906-17.
- Riley, E. M., D. McGovern, D. Mockler, V. C. Doku, O. Ceallaigh S, D. G. Fannon, L. Tennakoon, M. Santamaria, W. Soni, R. G. Morris and T. Sharma. "Neuropsychological Functioning in First-Episode Psychosis--Evidence of Specific Deficits." *Schizophr Res* 43, no. 1 (2000): 47-55.
- Ripellino, J. A., R. L. Neve and J. R. Howe. "Expression and Heteromeric Interactions of Non-N-Methyl-D-Aspartate Glutamate Receptor Subunits in the Developing and Adult Cerebellum." *Neuroscience* 82, no. 2 (1998): 485-97.

- Ripke, S., C. O'Dushlaine, K. Chambert, J. L. Moran, A. K. Kahler, S. Akterin, S. E. Bergen, A. L. Collins, J. J. Crowley, M. Fromer, Y. Kim, S. H. Lee, P. K. Magnusson, N. Sanchez, E. A. Stahl, S. Williams, N. R. Wray, K. Xia, F. Bettella, A. D. Borglum, B. K. Bulik-Sullivan, P. Cormican, N. Craddock, C. de Leeuw, N. Durmishi, M. Gill, V. Golimbet, M. L. Hamshere, P. Holmans, D. M. Hougaard, K. S. Kendler, K. Lin, D. W. Morris, O. Mors, P. B. Mortensen, B. M. Neale, F. A. O'Neill, M. J. Owen, M. P. Milovancevic, D. Posthuma, J. Powell, A. L. Richards, B. P. Riley, D. Ruderfer, D. Rujescu, E. Sigurdsson, T. Silagadze, A. B. Smit, H. Stefansson, S. Steinberg, J. Suvisaari, S. Tosato, M. Verhage, J. T. Walters, Consortium Multicenter Genetic Studies of Schizophrenia, D. F. Levinson, P. V. Gejman, K. S. Kendler, C. Laurent, B. J. Mowry, M. C. O'Donovan, M. J. Owen, A. E. Pulver, B. P. Riley, S. G. Schwab, D. B. Wildenauer, F. Dudbridge, P. Holmans, J. Shi, M. Albus, M. Alexander, D. Champion, D. Cohen, D. Dikeos, J. Duan, P. Eichhammer, S. Godard, M. Hansen, F. B. Lerer, K. Y. Liang, W. Maier, J. Mallet, D. A. Nertney, G. Nestadt, N. Norton, F. A. O'Neill, G. N. Papadimitriou, R. Ribble, A. R. Sanders, J. M. Silverman, D. Walsh, N. M. Williams, B. Wormley, Consortium Psychosis Endophenotypes International, M. J. Arranz, S. Bakker, S. Bender, E. Bramon, D. Collier, B. Crespo-Facorro, J. Hall, C. Iyegbe, A. Jablensky, R. S. Kahn, L. Kalaydjieva, S. Lawrie, C. M. Lewis, K. Lin, D. H. Linszen, I. Mata, A. McIntosh, R. M. Murray, R. A. Ophoff, J. Powell, D. Rujescu, J. Van Os, M. Walshe, M. Weisbrod, D. Wiersma, Consortium Wellcome Trust Case Control, P. Donnelly, I. Barroso, J. M. Blackwell, E. Bramon, M. A. Brown, J. P. Casas, A. P. Corvin, P. Deloukas, A. Duncanson, J. Jankowski, H. S. Markus, C. G. Mathew, C. N. Palmer, R. Plomin, A. Rautanen, S. J. Sawcer, R. C. Trembath, A. C. Viswanathan, N. W. Wood, C. C. Spencer, G. Band, C. Bellenguez, C. Freeman, G. Hellenthal, E. Giannoulatou, M. Pirinen, R. D. Pearson, A. Strange, Z. Su, D. Vukcevic, P. Donnelly, C. Langford, S. E. Hunt, S. Ekins, R. Gwilliam, H. Blackburn, S. J. Bumpstead, S. Dronov, M. Gillman, E. Gray, N. Hammond, A. Jayakumar, O. T. McCann, J. Liddle, S. C. Potter, R. Ravindrarajah, M. Ricketts, A. Tashakkori-Ghanbaria, M. J. Waller, P. Weston, S. Widaa, P. Whittaker, I. Barroso, P. Deloukas, C. G. Mathew, J. M. Blackwell, M. A. Brown, A. P. Corvin, M. I. McCarthy, C. C. Spencer, E. Bramon, A. P. Corvin, M. C. O'Donovan, K. Stefansson, E. Scolnick, S. Purcell, S. A. McCarroll, P. Sklar, C. M. Hultman and P. F. Sullivan. "Genome-Wide Association Analysis Identifies 13 New Risk Loci for Schizophrenia." *Nat Genet* 45, no. 10 (2013): 1150-9.
- Ripke, S., Sanders AR, Kendler KS, Levinson DF, Sklar P, Holmans PA, Lin DY, Duan J, Ophoff RA, Andreassen OA, Scolnick E, Cichon S, St Clair D, Corvin A, Gurling H, Werge T, Rujescu D, Blackwood DH, Pato CN, Malhotra AK, Purcell S, Dudbridge F, Neale BM, Rossin L, Visscher PM, Posthuma D, Ruderfer DM, Fanous A, Stefansson H, Steinberg S, Mowry BJ, Golimbet V, De Hert M, Jöns-son EG, Bitter I, Pietiläinen OP, Collier DA, Tosato S, Agartz I, Albus M, Alexander M, Amdur RL, Amin F, Bass N, Bergen SE, Black DW, Børglum AD, Brown MA, Bruggeman R, Buccola NG, Byerley WF, Cahn W, Cantor RM, Carr VJ, Catts SV, Choudhury K, Cloninger CR, Cormican P, Craddock N, Danoy PA, 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 NB, Friedl M, Georgieva L, Giegling I, Gill M, Glenthøj B, Godard S, Hamshere M, Hansen M, Hansen T, Hartmann AM, Henskens FA, Hougaard DM, Hultman CM, Ingason A, Jablensky AV, Jakobsen KD, Jay M, Jürgens G, Kahn RS, Keller MC, Kenis G, Kenny E, Kim Y, Kirov GK, Konnerth H, Konte B, Krabbendam L, Krausnick R, Lasseter VK, Laurent C, Lawrence J, Lencz T, Lerer FB, Liang KY, Lichtenstein P, Lieberman JA, Linszen DH, Lönngqvist J, Loughland CM, Maclean AW, Maher BS, Maier W, Mallet J, Malloy P, Mattheisen M, Mattings-

- dal M, McGhee KA, McGrath JJ, McIntosh A, McLean DE, McQuillin A, Melle I, Michie PT, Milanova V, Morris DW, Mors O, Mortensen PB, Moskvina V, Muglia P, Myin-Germeys I, Nertney DA, Nestadt G, Nielsen J, Nikolov I, Nordentoft M, Norton N, Nöthen MM, O'Dushlaine CT, Olincy A, Olsen L, O'Neill FA, Ørntoft T, Owen MJ, Pantelis C, Papadimitriou G, Pato MT, Peltonen L, Petursson H, Pickard B, Pimm J, Pulver AE, Puri V, Quedsted D, Quinn EM, Rasmussen HB, Réthelyi JM, Ribble R, Rietschel M, Riley BP, Ruggeri M, Schall U, Schulze TG, Schwab SG, Scott RJ, Shi J, Sigurdsson E, Silverman JM, Spencer CC, Stefansson K, Strange A, Strengman E, Stroup TS, Suvisaari J, Terenius L, Thirumalai S, Thygesen JH, Timm S, Toncheva D, van den Oord E, van Os J, van Winkel R, Veldink J, Walsh D, Wang AG, Wiersma D, Wildenauer DB, Williams HJ, Williams NM, Wormley B, Zammit S, Sullivan PF, O'Donovan MC, Daly MJ and Gejman PV. **Schizophrenia Psychiatric Genome-Wide Association Study (GWAS) Consortium.** "Genome-Wide Association Study Identifies Five New Schizophrenia Loci." *Nat Genet* 43, no. 10 (2011): 969-76.
- Ripke, S., Neale BM, Corvin A, Walters JT, Farh KH, Holmans PA, Lee P, Bulik-Sullivan B, Collier DA, Huang H, Pers TH, Agartz I, Agerbo E, Albus M, Alexander M, Amin F, Bacanu SA, Begemann M, Belliveau RA Jr, Bene J, Bergen SE, Bevilacqua E, Bigdeli TB, Black DW, Bruggeman R, Buccola NG, Buckner RL, Byerley W, Cahn W, Cai G, Campion D, Cantor RM, Carr VJ, Carrera N, Catts SV, Chambert KD, Chan RC, Chen RY, Chen EY, Cheng W, Cheung EF, Chong SA, Cloninger CR, Cohen D, Cohen N, Cormican P, Craddock N, Crowley JJ, Curtis D, Davidson M, Davis KL, Degenhardt F, Del Favero J, Demontis D, Dikeos D, Dinan T, Djurovic S, Donohoe G, Drapeau E, Duan J, Dudbridge F, Durmishi N, Eichhammer P, Eriksson J, Escott-Price V, Essioux L, Fanous AH, Farrell MS, Frank J, Franke L, Freedman R, Freimer NB, Friedl M, Friedman JI, Fromer M, Genovese G, Georgieva L, Giegling I, Giusti-Rodríguez P, Godard S, Goldstein JI, Golimbet V, Gopal S, Gratten J, de Haan L, Hammer C, Hamshere ML, Hansen M, Hansen T, Haroutunian V, Hartmann AM, Henskens FA, Herms S, Hirschhorn JN, Hoffmann P, Hofman A, Hollegaard MV, Hougaard DM, Ikeda M, Joa I, Julià A, Kahn RS, Kalaydjieva L, Karachanak-Yankova S, Karjalainen J, Kavanagh D, Keller MC, Kennedy JL, Khrunin A, Kim Y, Klovins J, Knowles JA, Konte B, Kucinskis V, Ausrele Kucinskiene Z, Kuzelova-Ptackova H, Kähler AK, Laurent C, Keong JL, Lee SH, Legge SE, Lerer B, Li M, Li T, Liang KY, Lieberman J, Limborska S, Loughland CM, Lubinski J, Lönnqvist J, Macek M Jr, Magnusson PK, Maher BS, Maier W, Mallet J, Marsal S, Mattheisen M, Mattingsdal M, McCarley RW, McDonald C, McIntosh AM, Meier S, Meijer CJ, Melegh B, Melle I, Meshulam-Gately RI, Metspalu A, Michie PT, Milani L, Milanova V, Mokrab Y, Morris DW, Mors O, Murphy KC, Murray RM, Myin-Germeys I, Müller-Myhsok B, Nelis M, Nenadic I, Nertney DA, Nestadt G, Nicodemus KK, Nikitina-Zake L, Nisenbaum L, Nordin A, O'Callaghan E, O'Dushlaine C, O'Neill FA, Oh SY, Olincy A, Olsen L, Van Os J, Pantelis C, Papadimitriou GN, Papiol S, Parkhomenko E, Pato MT, Paunio T, Pejovic-Milovancevic M, Perkins DO, Pietiläinen O, Pimm J, Pocklington AJ, Powell J, Price A, Pulver AE, Purcell SM, Quedsted D, Rasmussen HB, Reichenberg A, Reimers MA, Richards AL, Roffman JL, Roussos P, Ruderfer DM, Salomaa V, Sanders AR, Schall U, Schubert CR, Schulze TG, Schwab SG, Scolnick EM, Scott RJ, Seidman LJ, Shi J, Sigurdsson E, Silagadze T, Silverman JM, Sim K, Slominsky P, Smoller JW, So HC, Spencer CA, Stahl EA, Stefansson H, Steinberg S, Stogmann E, Straub RE, Strengman E, Strohmaier J, Stroup TS, Subramaniam M, Suvisaari J, Svrakic DM, Szatkiewicz JP, Söderman E, Thirumalai S, Toncheva D, Tosato S, Veijola J, Waddington J, Walsh D, Wang D, Wang Q, Webb BT, Weiser M, Wildenauer DB, Williams NM, Williams S, Witt SH, Wolen AR, Wong EH, Wormley BK, Xi HS, Zai CC, Zheng X, Zimprich F, Wray NR, Stefansson K, Visscher PM, Adolfsson R, Andreassen OA, Black-

- wood DH, Bramon E, Buxbaum JD, Børglum AD, Cichon S, Darvasi A, Domenici E, Ehrenreich H, Esko T, Gejman PV, Gill M, Gurling H, Hultman CM, Iwata N, Jablensky AV, Jönsson EG, Kendler KS, Kirov G, Knight J, Lencz T, Levinson DF, Li QS, Liu J, Malhotra AK, McCarroll SA, McQuillin A, Moran JL, Mortensen PB, Mowry BJ, Nöthen MM, Ophoff RA, Owen MJ, Palotie A, Pato CN, Petryshen TL, Posthuma D, Rietschel M, Riley BP, Rujescu D, Sham PC, Sklar P, St Clair D, Weinberger DR, Wendland JR, Werge T, Daly MJ, Sullivan PF and O'Donovan MC. **Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium.** "Biological Insights from 108 Schizophrenia-Associated Genetic Loci." *Nature* 511, no. 7510 (2014): 421-7.
- Risch, N. "Linkage Strategies for Genetically Complex Traits. I. Multilocus Models." *Am J Hum Genet* 46, no. 2 (1990): 222-8.
- Roalf, D. R., R. E. Gur, R. Verma, W. A. Parker, M. Quarmley, K. Ruparel and R. C. Gur. "White Matter Microstructure in Schizophrenia: Associations to Neurocognition and Clinical Symptomatology." *Schizophr Res* 161, no. 1 (2015): 42-9.
- Roberts, R. C., R. Conley, L. Kung, F. J. Peretti and D. J. Chute. "Reduced Striatal Spine Size in Schizophrenia: A Postmortem Ultrastructural Study." *Neuroreport* 7, no. 6 (1996): 1214-8.
- Rosenfarb, I. S., A. S. Bellack, N. Aziz, K. M. Kratz and S. Sayers. "Race, Family Interactions, and Patient Stabilization in Schizophrenia." *J Abnorm Psychol* 113, no. 1 (2004): 109-15.
- Rosenmund, C., Y. Stern-Bach and C. F. Stevens. "The Tetrameric Structure of a Glutamate Receptor Channel." *Science* 280, no. 5369 (1998): 1596-9.
- Ross, C. A., R. L. Margolis, S. A. Reading, M. Pletnikov and J. T. Coyle. "Neurobiology of Schizophrenia." *Neuron* 52, no. 1 (2006): 139-53.
- Rossmann, M., M. Sukumaran, A. C. Penn, D. B. Veprintsev, M. M. Babu and I. H. Greger. "Subunit-Selective N-Terminal Domain Associations Organize the Formation of Ampa Receptor Heteromers." *EMBO J* 30, no. 5 (2011): 959-71.
- Rotaru, D. C., H. Yoshino, D. A. Lewis, G. B. Ermentrout and G. Gonzalez-Burgos. "Glutamate Receptor Subtypes Mediating Synaptic Activation of Prefrontal Cortex Neurons: Relevance for Schizophrenia." *J Neurosci* 31, no. 1 (2011): 142-56.
- Royall, D. R., E. C. Lauterbach, J. L. Cummings, A. Reeve, T. A. Rummans, D. I. Kaufer, W. C. LaFrance, Jr. and C. E. Coffey. "Executive Control Function: A Review of Its Promise and Challenges for Clinical Research. A Report from the Committee on Research of the American Neuropsychiatric Association." *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 14, no. 4 (2002): 377-405.
- Rubio, M. D., J. B. Drummond and J. H. Meador-Woodruff. "Glutamate Receptor Abnormalities in Schizophrenia: Implications for Innovative Treatments." *Biomol Ther (Seoul)* 20, no. 1 (2012): 1-18.
- Rubio, M. E. and R. J. Wenthold. "Glutamate Receptors Are Selectively Targeted to Postsynaptic Sites in Neurons." *Neuron* 18, no. 6 (1997): 939-50.
- Rujescu, Dan. "Psychiatrische Erkrankungen- Genetik Der Schizophrenie." *Biospektrum*, (2011): 727-729.

- Rujescu, D., A. Ingason, S. Cichon, O. P. Pietilainen, M. R. Barnes, T. Toulopoulou, M. Picchioni, E. Vassos, U. Ettinger, E. Bramon, R. Murray, M. Ruggeri, S. Tosato, C. Bonetto, S. Steinberg, E. Sigurdsson, T. Sigmundsson, H. Petursson, A. Gylfason, P. I. Olason, G. Hardarsson, G. A. Jonsdottir, O. Gustafsson, R. Fossdal, I. Giegling, H. J. Moller, A. M. Hartmann, P. Hoffmann, C. Crombie, G. Fraser, N. Walker, J. Lonnqvist, J. Suvisaari, A. Tuulio-Henriksson, S. Djurovic, I. Melle, O. A. Andreassen, T. Hansen, T. Werge, L. A. Kiemeny, B. Franke, J. Veltman, J. E. Buizer-Voskamp, C. Sabatti, R. A. Ophoff, M. Rietschel, M. M. Nothen, K. Stefansson, L. Peltonen, D. St Clair, H. Stefansson and D. A. Collier. "Disruption of the Neurexin 1 Gene Is Associated with Schizophrenia." *Hum Mol Genet* 18, no. 5 (2009): 988-96.
- Rund, B. R. "A Review of Longitudinal Studies of Cognitive Functions in Schizophrenia Patients." *Schizophr Bull* 24, no. 3 (1998): 425-35.
- Rutter, M., J. Kim-Cohen and B. Maughan. "Continuities and Discontinuities in Psychopathology between Childhood and Adult Life." *J Child Psychol Psychiatry* 47, no. 3-4 (2006b): 276-95.
- Rutter, M., T. E. Moffitt and A. Caspi. "Gene-Environment Interplay and Psychopathology: Multiple Varieties but Real Effects." *J Child Psychol Psychiatry* 47, no. 3-4 (2006a): 226-61.
- Marsman, A., R. C. Mandl, D. W. Klomp, M. M. Bohlken, V. O. Boer, A. Andreychenko, W. Cahn, R. S. Kahn, P. R. Luijten and H. E. Hulshoff Pol. "Gaba and Glutamate in Schizophrenia: A 7 T (1)H-Mrs Study." *Neuroimage Clin* 6, (2014): 398-407.
- Rybakowski, J. K. and A. Borkowska. "Eye Movement and Neuropsychological Studies in First-Degree Relatives of Schizophrenic Patients." *Schizophr Res* 54, no. 1-2 (2002): 105-10.
- S., Nakanishi. "Molecular Diversity of Glutamate Receptors and Implications for Brain Function. ." *Science*, Vol. 258, No. 5082, (October 1992), pp. 597-603, ISSN 0036- 8075, (1992).
- Sachdev, P., H. Brodaty, N. Rose and S. Cathcart. "Schizophrenia with Onset after Age 50 Years. 2: Neurological, Neuropsychological and Mri Investigation." *Br J Psychiatry* 175, (1999): 416-21.
- Sagata, N., A. Iwaki, T. Aramaki, K. Takao, S. Kura, T. Tsuzuki, R. Kawakami, I. Ito, T. Kitamura, H. Sugiyama, T. Miyakawa and Y. Fukumaki. "Comprehensive Behavioural Study of Glur4 Knockout Mice: Implication in Cognitive Function." *Genes Brain Behav* 9, no. 8 (2010): 899-909.
- Saha, S., D. Chant, J. Welham and J. McGrath. "A Systematic Review of the Prevalence of Schizophrenia." *PLoS Med* 2, no. 5 (2005): e141.
- Saiz, P. A., M. P. Garcia-Portilla, C. Arango, B. Morales, V. Alvarez, E. Coto, J. M. Fernandez, M. T. Bascaran, M. Bousono and J. Bobes. "Association Study of Serotonin 2a Receptor (5-Ht2a) and Serotonin Transporter (5-Htt) Gene Polymorphisms with Schizophrenia." *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 31, no. 3 (2007): 741-5.
- Sakagami, M., Ki Tsutsui, J. Lauwereyns, M. Koizumi, S. Kobayashi and O. Hikosaka.

- "A Code for Behavioral Inhibition on the Basis of Color, but Not Motion, in Ventrolateral Prefrontal Cortex of Macaque Monkey." *J Neurosci* 21, no. 13 (2001): 4801-8.
- Sanders, A. R., J. Duan, D. F. Levinson, J. Shi, D. He, C. Hou, G. J. Burrell, J. P. Rice, D. A. Nertney, A. Olincy, P. Rozic, S. Vinogradov, N. G. Buccola, B. J. Mowry, R. Freedman, F. Amin, D. W. Black, J. M. Silverman, W. F. Byerley, R. R. Crowe, C. R. Cloninger, M. Martinez and P. V. Gejman. "No Significant Association of 14 Candidate Genes with Schizophrenia in a Large European Ancestry Sample: Implications for Psychiatric Genetics." *Am J Psychiatry* 165, no. 4 (2008): 497-506.
- Sanfilippo, M., T. Lafargue, H. Rusinek, L. Arena, C. Loneragan, A. Lautin, J. Rotrosen and A. Wolkin. "Cognitive Performance in Schizophrenia: Relationship to Regional Brain Volumes and Psychiatric Symptoms." *Psychiatry Res* 116, no. 1-2 (2002): 1-23.
- Santos, A. E., C. B. Duarte, M. Iizuka, E. L. Barsoumian, J. Ham, M. C. Lopes, A. P. Carvalho and A. L. Carvalho. "Excitotoxicity Mediated by Ca²⁺-Permeable Glur4-Containing Ampa Receptors Involves the Ap-1 Transcription Factor." *Cell Death Differ* 13, no. 4 (2006): 652-60.
- Seeman, P. "Targeting the Dopamine D2 Receptor in Schizophrenia." *Expert Opin Ther Targets* 10, no. 4 (2006): 515-31.
- Saoud, M., T. d'Amato, C. Gutknecht, P. Triboulet, J. P. Bertaud, M. Marie-Cardine, J. Dalery and T. Rochet. "Neuropsychological Deficit in Siblings Discordant for Schizophrenia." *Schizophr Bull* 26, no. 4 (2000): 893-902.
- Saykin, A. J., R. C. Gur, R. E. Gur, P. D. Mozley, L. H. Mozley, S. M. Resnick, D. B. Kester and P. Stafiniak. "Neuropsychological Function in Schizophrenia. Selective Impairment in Memory and Learning." *Arch Gen Psychiatry* 48, no. 7 (1991): 618-24.
- Scala, S. and A. Lasalvia. "[Systematic Review on the Role of Neurocognitive Deficits in First-Degree Relatives of Schizophrenic Patients]." *Riv Psichiatr* 45, no. 5 (2010): 271-89.
- Scarone, S., M. Abbruzzese and O. Gambini. "The Wisconsin Card Sorting Test Discriminates Schizophrenic Patients and Their Siblings." *Schizophr Res* 10, no. 2 (1993): 103-7.
- Schenkel, L. S. and S. M. Silverstein. "Dimensions of Premorbid Functioning in Schizophrenia: A Review of Neuromotor, Cognitive, Social, and Behavioral Domains." *Genet Soc Gen Psychol Monogr* 130, no. 3 (2004): 241-70.
- Schizophrenia, 2016: <http://schizophrenia.com/schizpictures.html#>, abgerufen am 14.06.2016
- Schlaepfer, T. E., G. J. Harris, A. Y. Tien, L. W. Peng, S. Lee, E. B. Federman, G. A. Chase, P. E. Barta and G. D. Pearlson. "Decreased Regional Cortical Gray Matter Volume in Schizophrenia." *Am J Psychiatry* 151, no. 6 (1994): 842-8.
- Schmidt, K.-H. and P. Metzler. "Wortschatztest. Wst." *Weinheim: Beltz*, (1992).
- Schmidt, M. J. and K. Mirnics. "Neurodevelopment, Gaba System Dysfunction, and

- Schizophrenia." *Neuropsychopharmacology* 40, no. 1 (2015): 190-206.
- Schmitt, A., B. May, B. Muller, M. Zink, D. F. Braus and F. A. Henn. "[Effect of Antipsychotics on Glutaminergic Neural Transmission in the Animal Model]." *Nervenarzt* 75, no. 1 (2004): 16-22.
- Schneider, K. "Klinische Psychopathologie." *Thieme* 8, (1967).
- Schuepbach, D., M. S. Keshavan, J. A. Kmiec and J. A. Sweeney. "Negative Symptom Resolution and Improvements in Specific Cognitive Deficits after Acute Treatment in First-Episode Schizophrenia." *Schizophr Res* 53, no. 3 (2002): 249-61.
- Schultze-Lutter, F. "Subjective Symptoms of Schizophrenia in Research and the Clinic: The Basic Symptom Concept." *Schizophr Bull* 35, no. 1 (2009): 5-8.
- Schwab, S. G., M. Knapp, S. Mondabon, J. Hallmayer, M. Borrmann-Hassenbach, M. Albus, B. Lerer, M. Rietschel, M. Trixler, W. Maier and D. B. Wildenauer. "Support for Association of Schizophrenia with Genetic Variation in the 6p22.3 Gene, Dysbindin, in Sib-Pair Families with Linkage and in an Additional Sample of Triad Families." *Am J Hum Genet* 72, no. 1 (2003): 185-90.
- Schwab, S. G. and D. B. Wildenauer. "Genetics of Psychiatric Disorders in the Gwas Era: An Update on Schizophrenia." *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 263 Suppl 2, (2013): S147-54.
- Schwenkmezger, P., V. Hodapp and C. D. Spielberger. "Das State-Trait-Ärgerausdrucks-Inventar (Staxi)." *Handbuch. Bern: Huber.*, (1992).
- Seidman, L. J., A. J. Giuliano, C. W. Smith, W. S. Stone, S. J. Glatt, E. Meyer, S. V. Faraone, M. T. Tsuang and B. Comblatt. "Neuropsychological Functioning in Adolescents and Young Adults at Genetic Risk for Schizophrenia and Affective Psychoses: Results from the Harvard and Hillside Adolescent High Risk Studies." *Schizophr Bull* 32, no. 3 (2006): 507-24.
- Seidman, L. J., G. Helleman, K. H. Nuechterlein, T. A. Greenwood, D. L. Braff, K. S. Cadenhead, M. E. Calkins, R. Freedman, R. E. Gur, R. C. Gur, L. C. Lazzeroni, G. A. Light, A. Olincy, A. D. Radant, L. J. Siever, J. M. Silverman, J. Sprock, W. S. Stone, C. Sugar, N. R. Swerdlow, D. W. Tsuang, M. T. Tsuang, B. I. Turetsky and M. F. Green. "Factor Structure and Heritability of Endophenotypes in Schizophrenia: Findings from the Consortium on the Genetics of Schizophrenia (Cogs-1)." *Schizophr Res* 163, no. 1-3 (2015): 73-9.
- Seidman, L. J., W. S. Kremen, D. Koren, S. V. Faraone, J. M. Goldstein and M. T. Tsuang. "A Comparative Profile Analysis of Neuropsychological Functioning in Patients with Schizophrenia and Bipolar Psychoses." *Schizophr Res* 53, no. 1-2 (2002): 31-44.
- Seifert, G., M. Weber, J. Schramm and C. Steinhauser. "Changes in Splice Variant Expression and Subunit Assembly of Ampa Receptors During Maturation of Hippocampal Astrocytes." *Mol Cell Neurosci* 22, no. 2 (2003): 248-58.
- Selvaraj, S., D. Arnone, A. Cappai and O. Howes. "Alterations in the Serotonin System in Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Postmortem and Molecular Imaging Studies." *Neurosci Biobehav Rev* 45, (2014): 233-45.
- Semple, C. A., R. S. Devon, S. Le Hellard and D. J. Porteous. "Identification of Genes

- from a Schizophrenia-Linked Translocation Breakpoint Region." *Genomics* 73, no. 1 (2001): 123-6.
- Semple, D. M., A. M. McIntosh and S. M. Lawrie. "Cannabis as a Risk Factor for Psychosis: Systematic Review." *J Psychopharmacol* 19, no. 2 (2005): 187-94.
- Severance, E. G. and R. H. Yolken. "Novel Alpha7 Nicotinic Receptor Isoforms and Deficient Cholinergic Transcription in Schizophrenia." *Genes Brain Behav* 7, no. 1 (2008): 37-45.
- Sevik, A. E., A. E. Anil Yagcioglu, S. Yagcioglu, S. Karahan, N. Gurses and M. Yildiz. "Neuropsychological Performance and Auditory Event Related Potentials in Schizophrenia Patients and Their Siblings: A Family Study." *Schizophr Res* 130, no. 1-3 (2011): 195-202.
- Sham, P. C., C. J. MacLean and K. S. Kendler. "A Typological Model of Schizophrenia Based on Age at Onset, Sex and Familial Morbidity." *Acta Psychiatr Scand* 89, no. 2 (1994): 135-41.
- Shan, J. C., C. M. Liu, M. J. Chiu, C. C. Liu, Y. L. Chien, T. J. Hwang, Y. T. Lin, M. H. Hsieh, F. S. Jaw and H. G. Hwu. "A Diagnostic Model Incorporating P50 Sensory Gating and Neuropsychological Tests for Schizophrenia." *PLoS One* 8, no. 2 (2013): e57197.
- Shepherd, A. M., K. R. Laurens, S. L. Matheson, V. J. Carr and M. J. Green. "Systematic Meta-Review and Quality Assessment of the Structural Brain Alterations in Schizophrenia." *Neurosci Biobehav Rev* 36, no. 4 (2012): 1342-56.
- Shepherd, J. D. and R. L. Huganir. "The Cell Biology of Synaptic Plasticity: Ampa Receptor Trafficking." *Annu Rev Cell Dev Biol* 23, (2007): 613-43.
- Shi, J., J. A. Badner, E. S. Gershon, L. Chunyu, V. L. Willour and J. B. Potash. "Further Evidence for an Association of G72/G30 with Schizophrenia in Chinese." *Schizophr Res* 107, no. 2-3 (2009): 324-6.
- Shi, J., D. F. Levinson, J. Duan, A. R. Sanders, Y. Zheng, I. Pe'er, F. Dudbridge, P. A. Holmans, A. S. Whittemore, B. J. Mowry, A. Olincy, F. Amin, C. R. Cloninger, J. M. Silverman, N. G. Buccola, W. F. Byerley, D. W. Black, R. R. Crowe, J. R. Oksenberg, D. B. Mirel, K. S. Kendler, R. Freedman and P. V. Gejman. "Common Variants on Chromosome 6p22.1 Are Associated with Schizophrenia." *Nature* 460, no. 7256 (2009): 753-7.
- Shi, S., Y. Hayashi, J. A. Esteban and R. Malinow. "Subunit-Specific Rules Governing Ampa Receptor Trafficking to Synapses in Hippocampal Pyramidal Neurons." *Cell* 105, no. 3 (2001): 331-43.
- Shifman, S., M. Johannesson, M. Bronstein, S. X. Chen, D. A. Collier, N. J. Craddock, K. S. Kendler, T. Li, M. O'Donovan, F. A. O'Neill, M. J. Owen, D. Walsh, D. R. Weinberger, C. Sun, J. Flint and A. Darvasi. "Genome-Wide Association Identifies a Common Variant in the Reelin Gene That Increases the Risk of Schizophrenia Only in Women." *PLoS Genet* 4, no. 2 (2008): e28.
- Shih, R. A., P. L. Belmonte and P. P. Zandi. "A Review of the Evidence from Family, Twin and Adoption Studies for a Genetic Contribution to Adult Psychiatric Disorders." *Int Rev Psychiatry* 16, no. 4 (2004): 260-83.

- Shin, H. D., B. L. Park, E. M. Kim, S. O. Lee, H. S. Cheong, C. H. Lee, S. G. Kim, J. W. Sohn, C. S. Park, J. W. Kim, B. H. Kim, I. Y. Kim, I. G. Choi and S. I. Woo. "Association Analysis of G72/G30 Polymorphisms with Schizophrenia in the Korean Population." *Schizophr Res* 96, no. 1-3 (2007): 119-24.
- Siegel, C., M. Waldo, G. Mizner, L. E. Adler and R. Freedman. "Deficits in Sensory Gating in Schizophrenic Patients and Their Relatives. Evidence Obtained with Auditory Evoked Responses." *Arch Gen Psychiatry* 41, no. 6 (1984): 607-12.
- Silver, R. A., S. F. Traynelis and S. G. Cull-Candy. "Rapid-Time-Course Miniature and Evoked Excitatory Currents at Cerebellar Synapses in Situ." *Nature* 355, no. 6356 (1992): 163-6.
- Singh, S., A. Kumar, S. Agarwal, S. R. Phadke and Y. Jaiswal. "Genetic Insight of Schizophrenia: Past and Future Perspectives." *Gene* 535, no. 2 (2014): 97-100.
- Sirvio, J., J. Larson, C. N. Quach, G. A. Rogers and G. Lynch. "Effects of Pharmacologically Facilitating Glutamatergic Transmission in the Trisynaptic Intrahippocampal Circuit." *Neuroscience* 74, no. 4 (1996): 1025-35.
- Sitskoorn, M. M., A. Aleman, S. J. Ebisch, M. C. Appels and R. S. Kahn. "Cognitive Deficits in Relatives of Patients with Schizophrenia: A Meta-Analysis." *Schizophr Res* 71, no. 2-3 (2004): 285-95.
- Sivakumar, V., E. A. Ling, J. Lu and C. Kaur. "Role of Glutamate and Its Receptors and Insulin-Like Growth Factors in Hypoxia Induced Periventricular White Matter Injury." *Glia* 58, no. 5 (2010): 507-23.
- Sklar, P, Ripke S, Scott LJ, Andreassen OA, Cichon S, Craddock N, Edenberg HJ Jr, Nurnberger JI, Rietschel M, Blackwood D, Corvin A, Flickinger M, Guan W, Mattingsdal M, McQuillen A, Kwan P, Wienker TF, Daly M, Dudbridge F, Holmans PA, Lin D, Burmeister M, Greenwood TA, Hamshere ML, Muglia P, Smith EN, Zandi PP, Nievergelt CM, McKinney R, Shilling PD, Schork NJ, Bloss CS, Foroud T, Koller DL, Gershon ES, Liu C, Badner JA, Scheftner WA, Lawson WB, Nwulia EA, Hipolito M, Coryell W, Rice J, Byerley W, McMahon FJ, Schulze TG, Berrettini W, Lohoff FW, Potash JB, Mahon PB, McInnis MG, Zöllner S, Zhang P, Craig DW, Szelinger S, Barrett TB, Breuer R, Meier S, Strohmaier J, Witt SH, Tozzi F, Farmer A, McGuffin P, Strauss J, Xu W, Kennedy JL, Vincent JB, Matthews K, Day R, Ferreira MA, O'Dushlaine C, Perlis R, Raychaudhuri S, Ruderfer D, Lee PH, Smoller JW, Li J, Absher D, Bunney WE, Barchas JD, Schatzberg AF, Jones EG, Meng F, Thompson RC, Watson SJ, Myers RM, Akil H, Boehnke M, Chambert K, Moran J, Scolnick E, Djurovic S, Melle I, Morken G, Gill M, Morris D, Quinn E, Mühleisen TW, Degenhardt FA, Mattheisen M, Schumacher J, Maier W, Steffans M, Propping P, Nöthen MM, Anjorin A, Bass N, Gurling H, Kandaswamy R, Lawrence J, McGhee K, McIntosh A, McLean AW, Muir WJ, Pickard BS, Breen G, St Clair D, Caesar S, Gordon-Smith K, Jones L, Fraser C, Green EK, Frozeva D, Jones IR, Kirov G, Moskvina V, Nikolov I, O'Donovan MC, Owen MJ, Collier DA, Elkin A, Williamson R, Young AH, Ferrier IN, Stefansson K, Stefansson H, Porgeirsson P, Steinberg S, Gustafsson Ó, Bergen SE, Nimgaonkar V, Hultman C, Landén M, Lichtenstein P, Sullivan P, Schalling M, Osby U, Backlund L, Frisén L, Langstrom N, Jamain S, Leboyer M, Etain B, Bellivier F, Petursson H, Sigurdsson E, Müller-Mysok B, Lucae S, Schwarz M, Fullerton JM, Schofield PR, Martin N, Montgomery GW, Lathrop M, Óskarsson H, Bauer M, Wright A, Mitchell PB, Hautzinger M, Reif A, Kelsoe JR and Purcell SM. **Psychiatric GWAS Consortium Bipolar Disorder Working Group.** "Large-Scale Genome-Wide Associa-

- tion Analysis of Bipolar Disorder Identifies a New Susceptibility Locus near Odz4." *Nat Genet* 43, no. 10 (2011): 977-83.
- Slifstein, M., E. van de Giessen, J. Van Snellenberg, J. L. Thompson, R. Narendran, R. Gil, E. Hackett, R. Girgis, N. Ojeil, H. Moore, D. D'Souza, R. T. Malison, Y. Huang, K. Lim, N. Nabulsi, R. E. Carson, J. A. Lieberman and A. Abi-Dargham. "Deficits in Prefrontal Cortical and Extrastriatal Dopamine Release in Schizophrenia: A Positron Emission Tomographic Functional Magnetic Resonance Imaging Study." *JAMA Psychiatry* 72, no. 4 (2015): 316-24.
- Smesny, S., T. Rosburg, I. Nenadic, K. P. Fenk, S. Kunstmann, R. Rzanny, H. P. Volz and H. Sauer. "Metabolic Mapping Using 2d 31p-Mr Spectroscopy Reveals Frontal and Thalamic Metabolic Abnormalities in Schizophrenia." *Neuroimage* 35, no. 2 (2007): 729-37.
- Smith, D. O., C. Franke, J. L. Rosenheimer, F. Zufall and H. Hatt. "Glutamate-Activated Channels in Adult Rat Ventral Spinal Cord Cells." *J Neurophysiol* 66, no. 2 (1991): 369-78.
- Smucny, J., A. Olincy, L. C. Eichman, E. Lyons and J. R. Tregellas. "Early Sensory Processing Deficits Predict Sensitivity to Distraction in Schizophrenia." *Schizophr Res* 147, no. 1 (2013): 196-200.
- Snitz, B. E., A. W. Macdonald, 3rd and C. S. Carter. "Cognitive Deficits in Unaffected First-Degree Relatives of Schizophrenia Patients: A Meta-Analytic Review of Putative Endophenotypes." *Schizophr Bull* 32, no. 1 (2006): 179-94.
- Snyder, S. H. "Amphetamine Psychosis: A "Model" Schizophrenia Mediated by Catecholamines." *Am J Psychiatry* 130, no. 1 (1973): 61-7.
- Sommer, B., K. Keinanen, T. A. Verdoorn, W. Wisden, N. Burnashev, A. Herb, M. Kohler, T. Takagi, B. Sakmann and P. H. Seeburg. "Flip and Flop: A Cell-Specific Functional Switch in Glutamate-Operated Channels of the Cns." *Science* 249, no. 4976 (1990): 1580-5.
- Song, I. and R. L. Huganir. "Regulation of Ampa Receptors During Synaptic Plasticity." *Trends Neurosci* 25, no. 11 (2002): 578-88.
- Spencer, K. M., P. G. Nestor, R. Perlmutter, M. A. Niznikiewicz, M. C. Klump, M. Frumin, M. E. Shenton and R. W. McCarley. "Neural Synchrony Indexes Disordered Perception and Cognition in Schizophrenia." *Proc Natl Acad Sci U S A* 101, no. 49 (2004): 17288-93.
- Spree O, Strauss E. A "Compendium of Neuropsychological Tests: Administration, Norms, and Commentary. 2nd Edn." *New York: Oxford University Press*, (1998).
- Spitzer, M., M. Weisbrod, S. Winkler and S. Maier. "Ereigniskorrelierte Potentiale Bei Semantischen Sprachverarbeitungsprozessen Schizophrener Patienten." *Der Nervenarzt* Volume 68, (1997): S. 212-225
- St Clair, D., D. Blackwood, W. Muir, A. Carothers, M. Walker, G. Spowart, C. Gosden and H. J. Evans. "Association within a Family of a Balanced Autosomal Translocation with Major Mental Illness." *Lancet* 336, no. 8706 (1990): 13-6.
- St Clair, D., M. Xu, P. Wang, Y. Yu, Y. Fang, F. Zhang, X. Zheng, N. Gu, G. Feng, P.

- Sham and L. He. "Rates of Adult Schizophrenia Following Prenatal Exposure to the Chinese Famine of 1959-1961." *JAMA* 294, no. 5 (2005): 557-62.
- Stanley, J. A., P. C. Williamson, D. J. Drost, T. J. Carr, R. J. Rylett, A. Malla and R. T. Thompson. "An in Vivo Study of the Prefrontal Cortex of Schizophrenic Patients at Different Stages of Illness Via Phosphorus Magnetic Resonance Spectroscopy." *Arch Gen Psychiatry* 52, no. 5 (1995): 399-406.
- Statistisches Bundesamt, 2014: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/BildungForschungKultur/Bildungsstand/Tabellen/Bildungsabschluss.html>, abgerufen am 07.03.2014
- Staubli, U., Y. Perez, F. B. Xu, G. Rogers, M. Ingvar, S. Stone-Elander and G. Lynch. "Centrally Active Modulators of Glutamate Receptors Facilitate the Induction of Long-Term Potentiation in Vivo." *Proc Natl Acad Sci U S A* 91, no. 23 (1994b): 11158-62.
- Staubli, U., G. Rogers and G. Lynch. "Facilitation of Glutamate Receptors Enhances Memory." *Proc Natl Acad Sci U S A* 91, no. 2 (1994a): 777-81.
- Steen, R. G., R. M. Hamer and J. A. Lieberman. "Measurement of Brain Metabolites by 1h Magnetic Resonance Spectroscopy in Patients with Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Neuropsychopharmacology* 30, no. 11 (2005): 1949-62.
- Steen, R. G., C. Mull, R. McClure, R. M. Hamer and J. A. Lieberman. "Brain Volume in First-Episode Schizophrenia: Systematic Review and Meta-Analysis of Magnetic Resonance Imaging Studies." *Br J Psychiatry* 188, (2006): 510-8.
- Stefansson, H., R. A. Ophoff, S. Steinberg, O. A. Andreassen, S. Cichon, D. Rujescu, T. Werge, O. P. Pietilainen, O. Mors, P. B. Mortensen, E. Sigurdsson, O. Gustafsson, M. Nyegaard, A. Tuulio-Henriksson, A. Ingason, T. Hansen, J. Suvisaari, J. Lonnqvist, T. Paunio, A. D. Borglum, A. Hartmann, A. Fink-Jensen, M. Nordentoft, D. Hougaard, B. Norgaard-Pedersen, Y. Bottcher, J. Olesen, R. Breuer, H. J. Moller, I. Giegling, H. B. Rasmussen, S. Timm, M. Mattheisen, I. Bitter, J. M. Rethelyi, B. B. Magnusdottir, T. Sigmundsson, P. Olausson, G. Masson, J. R. Gulcher, M. Haraldsson, R. Fossdal, T. E. Thorgeirsson, U. Thorsteinsdottir, M. Ruggeri, S. Tosato, B. Franke, E. Strengman, L. A. Kiemenev, I. Melle, S. Djurovic, L. Abramova, V. Kaleda, J. Sanjuan, R. de Frutos, E. Bramon, E. Vassos, G. Fraser, U. Ettinger, M. Picchioni, N. Walker, T. Toupoulou, A. C. Need, D. Ge, J. L. Yoon, K. V. Shianna, N. B. Freimer, R. M. Cantor, R. Murray, A. Kong, V. Golimbet, A. Carracedo, C. Arango, J. Costas, E. G. Jonsson, L. Terenius, I. Agartz, H. Petursson, M. M. Nothen, M. Rietschel, P. M. Matthews, P. Muglia, L. Peltonen, D. St Clair, D. B. Goldstein, K. Stefansson and D. A. Collier. "Common Variants Conferring Risk of Schizophrenia." *Nature* 460, no. 7256 (2009): 744-7.
- Stefansson, H., D. Rujescu, S. Cichon, O. P. Pietilainen, A. Ingason, S. Steinberg, R. Fossdal, E. Sigurdsson, T. Sigmundsson, J. E. Buizer-Voskamp, T. Hansen, K. D. Jakobsen, P. Muglia, C. Francks, P. M. Matthews, A. Gylfason, B. V. Halldorsson, D. Gudbjartsson, T. E. Thorgeirsson, A. Sigurdsson, A. Jonasdottir, A. Bjornsson, S. Mattiasdottir, T. Blondal, M. Haraldsson, B. B. Magnusdottir, I. Giegling, H. J. Moller, A. Hartmann, K. V. Shianna, D. Ge, A. C. Need, C. Crombie, G. Fraser, N. Walker, J. Lonnqvist, J. Suvisaari, A. Tuulio-Henriksson, T. Paunio, T. Toupoulou, E. Bramon, M. Di Forti, R. Murray, M. Ruggeri, E. Vassos, S. Tosato, M. Walshe, T. Li, C. Vasilescu, T. W. Muhleisen, A. G.

- Wang, H. Ullum, S. Djurovic, I. Melle, J. Olesen, L. A. Kiemenev, B. Franke, C. Sabatti, N. B. Freimer, J. R. Gulcher, U. Thorsteinsdottir, A. Kong, O. A. Andreassen, R. A. Ophoff, A. Georgi, M. Rietschel, T. Werge, H. Petursson, D. B. Goldstein, M. M. Nothen, L. Peltonen, D. A. Collier, D. St Clair and K. Stefansson. "Large Recurrent Microdeletions Associated with Schizophrenia." *Nature* 455, no. 7210 (2008): 232-6.
- Stefansson, H., J. Sarginson, A. Kong, P. Yates, V. Steinthorsdottir, E. Gudfinnsson, S. Gunnarsdottir, N. Walker, H. Petursson, C. Crombie, A. Ingason, J. R. Gulcher, K. Stefansson and D. St Clair. "Association of Neuregulin 1 with Schizophrenia Confirmed in a Scottish Population." *Am J Hum Genet* 72, no. 1 (2003): 83-7.
- Stefansson, H., E. Sigurdsson, V. Steinthorsdottir, S. Bjornsdottir, T. Sigmundsson, S. Ghosh, J. Brynjolfsson, S. Gunnarsdottir, O. Ivarsson, T. T. Chou, O. Hjaltason, B. Birgisdottir, H. Jonsson, V. G. Gudnadottir, E. Gudmundsdottir, A. Bjornsson, B. Ingvarsson, A. Ingason, S. Sigfusson, H. Hardardottir, R. P. Harvey, D. Lai, M. Zhou, D. Brunner, V. Mutel, A. Gonzalo, G. Lemke, J. Sainz, G. Johannesson, T. Andresson, D. Gudbjartsson, A. Manolescu, M. L. Frigge, M. E. Gurney, A. Kong, J. R. Gulcher, H. Petursson and K. Stefansson. "Neuregulin 1 and Susceptibility to Schizophrenia." *Am J Hum Genet* 71, no. 4 (2002): 877-92.
- Stine, C. D., W. Lu and M. E. Wolf. "Expression of Ampa Receptor Flip and Flop Mnas in the Nucleus Accumbens and Prefrontal Cortex after Neonatal Ventral Hippocampal Lesions." *Neuropsychopharmacology* 24, no. 3 (2001): 253-66.
- Stone JL, O'Donovan MC, Gurling H, Kirov GK, Blackwood DH, Corvin A, Craddock NJ, Gill M, Hultman CM, Lichtenstein P, McQuillin A, Pato CN, Ruderfer DM, Owen MJ, St Clair D, Sullivan PF, Sklar P, Purcell SM, Stone JL, Ruderfer DM, Korn J, Kirov GK, Macgregor S, McQuillin A, Morris DW, O'Dushlaine CT, Daly MJ, Visscher PM, Holmans PA, O'Donovan MC, Sullivan PF, Sklar P, Purcell SM, Gurling H, Corvin A, Blackwood DH, Craddock NJ, Gill M, Hultman CM, Kirov GK, Lichtenstein P, McQuillin A, O'Donovan MC, Owen MJ, Pato CN, Purcell SM, Scolnick EM, St Clair D, Stone JL, Sullivan PF, Sklar P, O'Donovan MC, Kirov GK, Craddock NJ, Holmans PA, Williams NM, Georgieva L, Nikolov I, Norton N, Williams H, Toncheva D, Milanova V, Owen MJ, Hultman CM, Lichtenstein P, Thelander EF, Sullivan P, Morris DW, O'Dushlaine CT, Kenny E, Waddington JL, Gill M, Corvin A, McQuillin A, Choudhury K, Datta S, Pimm J, Thirumalai S, Puri V, Krasucki R, Lawrence J, Quedsted D, Bass N, Curtis D, Gurling H, Crombie C, Fraser G, Kwan SL, Walker N, St Clair D, Blackwood DH, Muir WJ, McGhee KA, Pickard B, Malloy P, Maclean AW, Van Beck M, Visscher PM, Macgregor S, Pato MT, Medeiros H, Middleton F, Carvalho C, Morley C, Fanous A, Conti D, Knowles JA, Ferreira CP, Macedo A, Azevedo MH, Pato CN, Stone JL, Ruderfer DM, Korn J, McCarroll SA, Daly M, Purcell SM, Sklar P, Purcell SM, Stone JL, Chambert K, Ruderfer DM, Korn J, McCarroll SA, Gates C, Daly MJ, Scolnick EM, Sklar P. "Rare Chromosomal Deletions and Duplications Increase Risk of Schizophrenia." *Nature* 455, no. 7210 (2008): 237-41.
- Stone, J. M., P. D. Morrison and L. S. Pilowsky. "Glutamate and Dopamine Dysregulation in Schizophrenia--a Synthesis and Selective Review." *J Psychopharmacol* 21, no. 4 (2007): 440-52.
- Stratta, P., E. Daneluzzo, P. Mattei, M. Bustini, M. Casacchia and A. Rossi. "No Deficit in Wisconsin Card Sorting Test Performance of Schizophrenic Patients' First-Degree Relatives." *Schizophr Res* 26, no. 2-3 (1997a): 147-51.

- Stratta, P., E. Daneluzzo, P. Prosperini, M. Bustini, P. Mattei and A. Rossi. "Is Wisconsin Card Sorting Test Performance Related to 'Working Memory' Capacity?" *Schizophr Res* 27, no. 1 (1997b): 11-9.
- Straub, R. E., Y. Jiang, C. J. MacLean, Y. Ma, B. T. Webb, M. V. Myakishev, C. Harris-Kerr, B. Wormley, H. Sadek, B. Kadambi, A. J. Cesare, A. Gibberman, X. Wang, F. A. O'Neill, D. Walsh and K. S. Kendler. "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, no. 2 (2002): 337-48.
- Straub, R. E., C. J. MacLean, F. A. O'Neill, D. Walsh and K. S. Kendler. "Support for a Possible Schizophrenia Vulnerability Locus in Region 5q22-31 in Irish Families." *Mol Psychiatry* 2, no. 2 (1997): 148-55.
- Stuss, D.T. and R. T. Knight. "Principles of Frontal Lobe Function." *Oxford University Press*, (2002).
- Su, T. W., T. H. Lan, T. W. Hsu, B. B. Biswal, P. J. Tsai, W. C. Lin and C. P. Lin. "Reduced Neuro-Integration from the Dorsolateral Prefrontal Cortex to the Whole Brain and Executive Dysfunction in Schizophrenia Patients and Their Relatives." *Schizophr Res* 148, no. 1-3 (2013): 50-8.
- Suarez, B. K., J. Duan, A. R. Sanders, A. L. Hinrichs, C. H. Jin, C. Hou, N. G. Buccola, N. Hale, A. N. Weilbaecher, D. A. Nertney, A. Olincy, S. Green, A. W. Schaffer, C. J. Smith, D. E. Hannah, J. P. Rice, N. J. Cox, M. Martinez, B. J. Mowry, F. Amin, J. M. Silverman, D. W. Black, W. F. Byerley, R. R. Crowe, R. Freedman, C. R. Cloninger, D. F. Levinson and P. V. Gejman. "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, no. 2 (2006): 315-33.
- Sullivan, P. F., K. S. Kendler and M. C. Neale. "Schizophrenia as a Complex Trait: Evidence from a Meta-Analysis of Twin Studies." *Arch Gen Psychiatry* 60, no. 12 (2003): 1187-92.
- Sullivan, P. F., D. Lin, J. Y. Tzeng, E. van den Oord, D. Perkins, T. S. Stroup, M. Wagner, S. Lee, F. A. Wright, F. Zou, W. Liu, A. M. Downing, J. Lieberman and S. L. Close. "Genomewide Association for Schizophrenia in the Catie Study: Results of Stage 1." *Mol Psychiatry* 13, no. 6 (2008): 570-84.
- Sun, Y. J., J. Rose, B. C. Wang and C. D. Hsiao. "The Structure of Glutamine-Binding Protein Complexed with Glutamine at 1.94 Å Resolution: Comparisons with Other Amino Acid Binding Proteins." *J Mol Biol* 278, no. 1 (1998): 219-29.
- Sun, S., J. Wei, H. Li, S. Jin, P. Li, G. Ju, Y. Liu and X. Y. Zhang. "A Family-Based Study of the *IL3ra* Gene on Susceptibility to Schizophrenia in a Chinese Han Population." *Brain Res* 1268, (2009): 13-6.
- Susser, E., R. Neugebauer, H. W. Hoek, A. S. Brown, S. Lin, D. Labovitz and J. M. Gorman. "Schizophrenia after Prenatal Famine. Further Evidence." *Arch Gen Psychiatry* 53, no. 1 (1996): 25-31.
- Sutrala, S. R., D. Goossens, N. M. Williams, L. Heyrman, R. Adolfsson, N. Norton, P. R. Buckland and J. Del-Favero. "Gene Copy Number Variation in Schizophrenia." *Schizophr Res* 96, no. 1-3 (2007): 93-9.

- Swan, G. E. and D. Carmelli. "Evidence for Genetic Mediation of Executive Control: A Study of Aging Male Twins." *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 57, no. 2 (2002): P133-43.
- Sweeney, J. A., G. L. Haas, J. G. Keilp and M. Long. "Evaluation of the Stability of Neuropsychological Functioning after Acute Episodes of Schizophrenia: One-Year Followup Study." *Psychiatry Res* 38, no. 1 (1991): 63-76.
- Swerdlow, N. R., V. Bakshi and M. A. Geyer. "Seroquel Restores Sensorimotor Gating in Phencyclidine-Treated Rats." *J Pharmacol Exp Ther* 279, no. 3 (1996): 1290-9.
- Szameitat, A. J., T. Schubert, K. Muller and D. Y. Von Cramon. "Localization of Executive Functions in Dual-Task Performance with Fmri." *J Cogn Neurosci* 14, no. 8 (2002): 1184-99.
- Swerdlow, N. R., G. A. Light, J. Sprock, M. E. Calkins, M. F. Green, T. A. Greenwood, R. E. Gur, R. C. Gur, L. C. Lazzeroni, K. H. Nuechterlein, A. D. Radant, A. Ray, L. J. Seidman, L. J. Siever, J. M. Silverman, W. S. Stone, C. A. Sugar, D. W. Tsuang, M. T. Tsuang, B. I. Turetsky and D. L. Braff. "Deficient Prepulse Inhibition in Schizophrenia Detected by the Multi-Site Cogs." *Schizophr Res* 152, no. 2-3 (2014): 503-12.
- Szatkiewicz, J. P., B. M. Neale, C. O'Dushlaine, M. Fromer, J. I. Goldstein, J. L. Moran, K. Chambert, A. Kahler, P. K. Magnusson, C. M. Hultman, P. Sklar, S. Purcell, S. A. McCarroll and P. F. Sullivan. "Detecting Large Copy Number Variants Using Exome Genotyping Arrays in a Large Swedish Schizophrenia Sample." *Mol Psychiatry* 18, no. 11 (2013): 1178-84.
- Szatmari, P., A. D. Paterson, L. Zwaigenbaum, W. Roberts, J. Brian, X. Q. Liu, J. B. Vincent, J. L. Skaug, A. P. Thompson, L. Senman, L. Feuk, C. Qian, S. E. Bryson, M. B. Jones, C. R. Marshall, S. W. Scherer, V. J. Vieland, C. Bartlett, L. V. Mangin, R. Goedken, A. Segre, M. A. Pericak-Vance, M. L. Cuccaro, J. R. Gilbert, H. H. Wright, R. K. Abramson, C. Betancur, T. Bourgeron, C. Gillberg, M. Leboyer, J. D. Buxbaum, K. L. Davis, E. Hollander, J. M. Silverman, J. Hallmayer, L. Lotspeich, J. S. Sutcliffe, J. L. Haines, S. E. Folstein, J. Piven, T. H. Wassink, V. Sheffield, D. H. Geschwind, M. Bucan, W. T. Brown, R. M. Cantor, J. N. Constantino, T. C. Gilliam, M. Herbert, C. Lajonchere, D. H. Ledbetter, C. Lese-Martin, J. Miller, S. Nelson, C. A. Samango-Sprouse, S. Spence, M. State, R. E. Tanzi, H. Coon, G. Dawson, B. Devlin, A. Estes, P. Flodman, L. Klei, W. M. McMahon, N. Minshew, J. Munson, E. Korvatska, P. M. Rodier, G. D. Schellenberg, M. Smith, M. A. Spence, C. Stodgell, P. G. Tepper, E. M. Wijsman, C. E. Yu, B. Roge, C. Mantoulan, K. Wittemeyer, A. Poustka, B. Felder, S. M. Klauck, C. Schuster, F. Poustka, S. Bolte, S. Feineis-Matthews, E. Herbrecht, G. Schmotzer, J. Tsiantis, K. Papanikolaou, E. Maestrini, E. Bacchelli, F. Blasi, S. Carone, C. Toma, H. Van Engeland, M. de Jonge, C. Kemner, F. Koop, M. Langemeijer, C. Hijmans, W. G. Staal, G. Baird, P. F. Bolton, M. L. Rutter, E. Weisblatt, J. Green, C. Aldred, J. A. Wilkinson, A. Pickles, A. Le Couteur, T. Berney, H. McConachie, A. J. Bailey, K. Francis, G. Honeyman, A. Hutchinson, J. R. Parr, S. Wallace, A. P. Monaco, G. Barnby, K. Kobayashi, J. A. Lamb, I. Sousa, N. Sykes, E. H. Cook, S. J. Guter, B. L. Leventhal, J. Salt, C. Lord, C. Corsello, V. Hus, D. E. Weeks, F. Volkmar, M. Tauber, E. Fombonne, A. Shih and K. J. Meyer. "Mapping Autism Risk Loci Using Genetic Linkage and Chromosomal Rearrangements." *Nat Genet* 39, no. 3 (2007): 319-28.
- Szoke, A., F. Schurhoff, J. L. Golmard, C. Alter, I. Roy, A. Meary, B. Etain, F. Bellivier

- and M. Leboyer. "Familial Resemblance for Executive Functions in Families of Schizophrenic and Bipolar Patients." *Psychiatry Res* 144, no. 2-3 (2006): 131-8.
- Szoke, A., F. Schurhoff, F. Mathieu, A. Meary, S. Ionescu and M. Leboyer. "Tests of Executive Functions in First-Degree Relatives of Schizophrenic Patients: A Meta-Analysis." *Psychol Med* 35, no. 6 (2005): 771-82.
- Szoke, A., A. Trandafir, M. E. Dupont, A. Meary, F. Schurhoff and M. Leboyer. "Longitudinal Studies of Cognition in Schizophrenia: Meta-Analysis." *Br J Psychiatry* 192, no. 4 (2008): 248-57.
- Tamminga, C. A., A. C. Lahti, D. R. Medoff, X. M. Gao and H. H. Holcomb. "Evaluating Glutamatergic Transmission in Schizophrenia." *Ann N Y Acad Sci* 1003, (2003): 113-8.
- Tan, H. Y., Q. Chen, S. Sust, J. W. Buckholtz, J. D. Meyers, M. F. Egan, V. S. Mattay, A. Meyer-Lindenberg, D. R. Weinberger and J. H. Callicott. "Epistasis between Catechol-O-Methyltransferase and Type II Metabotropic Glutamate Receptor 3 Genes on Working Memory Brain Function." *Proc Natl Acad Sci U S A* 104, no. 30 (2007): 12536-41.
- Tan, H. Y., K. K. Nicodemus, Q. Chen, Z. Li, J. K. Brooke, R. Honea, B. S. Kolachana, R. E. Straub, A. Meyer-Lindenberg, Y. Sei, V. S. Mattay, J. H. Callicott and D. R. Weinberger. "Genetic Variation in Akt1 Is Linked to Dopamine-Associated Prefrontal Cortical Structure and Function in Humans." *J Clin Invest* 118, no. 6 (2008): 2200-8.
- Tandon, R., M. S. Keshavan and H. A. Nasrallah. "Schizophrenia, "Just the Facts" What We Know in 2008. 2. Epidemiology and Etiology." *Schizophr Res* 102, no. 1-3 (2008a): 1-18.
- Tandon, R., M. S. Keshavan and H. A. Nasrallah. "Schizophrenia, "Just the Facts": What We Know in 2008 Part 1: Overview." *Schizophr Res* 100, no. 1-3 (2008b): 4-19.
- Tandon, R., C. Mazzara, J. DeQuardo, K. A. Craig, J. H. Meador-Woodruff, R. Goldman and J. F. Greden. "Dexamethasone Suppression Test in Schizophrenia: Relationship to Symptomatology, Ventricular Enlargement, and Outcome." *Biol Psychiatry* 29, no. 10 (1991): 953-64.
- Tandon, R., H. A. Nasrallah and M. S. Keshavan. "Schizophrenia, "Just the Facts" 4. Clinical Features and Conceptualization." *Schizophr Res* 110, no. 1-3 (2009): 1-23.
- Tang, B., H. Jia, R. J. Kast and E. A. Thomas. "Epigenetic Changes at Gene Promoters in Response to Immune Activation in Utero." *Brain Behav Immun* 30, (2013): 168-75.
- Tang, Q., Q. Yang, Z. Hu, B. Liu, J. Shuai, G. Wang, Z. Liu, J. Xia and X. Shen. "The Effects of Willed Movement Therapy on Ampa Receptor Properties for Adult Rat Following Focal Cerebral Ischemia." *Behav Brain Res* 181, no. 2 (2007): 254-61.
- Tascedda, F., E. Lovati, J. M. Blom, P. Muzzioli, N. Brunello, G. Racagni and M. A. Riva. "Regulation of Ionotropic Glutamate Receptors in the Rat Brain in Response to the Atypical Antipsychotic Seroquel (Quetiapine Fumarate)." *Neuro-*

- psychopharmacology* 21, no. 2 (1999): 211-7.
- Tastemir, D., O. Demirhan and Y. Sertdemir. "Chromosomal Fragile Site Expression in Turkish Psychiatric Patients." *Psychiatry Res* 144, no. 2-3 (2006): 197-203.
- Tee, S., P. Tang and H. Loh. "Genetic Association Analysis of Dopamine Drd3 Ser9gly Polymorphism and Schizophrenia in Malay Population." *Iran J Public Health* 40, no. 2 (2011): 6-10.
- Terwilliger, J. D. and T. Hiekkalinna. "An Utter Refutation of the "Fundamental Theorem of the Hapmap"." *Eur J Hum Genet* 14, no. 4 (2006): 426-37.
- Tewes, U. "Hawie-R: Hamburg-Wechsler-Intelligenztest Für Erwachsene, Revision 1991." *Bern, Göttingen, Toronto, Seattle: Huber*, (1994).
- Thaker, G. K. "Schizophrenia Endophenotypes as Treatment Targets." *Expert Opin Ther Targets* 11, no. 9 (2007): 1189-206.
- Thoma, P. and I. Daum. "[Neurocognitive Changes and Negative Symptoms in Schizophrenia]." *Fortschr Neurol Psychiatr* 73, no. 6 (2005): 333-42.
- Thome, J., N. Durany, A. Harsanyi, P. Foley, A. Palomo, J. Kornhuber, H. G. Weijers, A. Baumer, M. Rosler, F. F. Cruz-Sanchez, H. Beckmann and P. Riederer. "A Null Mutation Allele in the Cntf Gene and Schizophrenic Psychoses." *Neuroreport* 7, no. 8 (1996): 1413-6.
- Thompson, E. A. "Interpretation of Lod Scores with a Set of Marker Loci." *Genet Epidemiol* 1, no. 4 (1984): 357-62.
- Tienari, P., L. C. Wynne, A. Sorri, I. Lahti, K. Laksy, J. Moring, M. Naarala, P. Nieminen and K. E. Wahlberg. "Genotype-Environment Interaction in Schizophrenia-Spectrum Disorder. Long-Term Follow-up Study of Finnish Adoptees." *Br J Psychiatry* 184, (2004): 216-22.
- Tolle, T. R., A. Berthele, W. Zieglgansberger, P. H. Seeburg and W. Wisden. "The Differential Expression of 16 Nmda and Non-Nmda Receptor Subunits in the Rat Spinal Cord and in Periaqueductal Gray." *J Neurosci* 13, no. 12 (1993): 5009-28.
- Tomita, S., L. Chen, Y. Kawasaki, R. S. Petralia, R. J. Wenthold, R. A. Nicoll and D. S. Bredt. "Functional Studies and Distribution Define a Family of Transmembrane Ampa Receptor Regulatory Proteins." *J Cell Biol* 161, no. 4 (2003): 805-16.
- Tomiyama, M., R. Rodriguez-Puertas, R. Cortes, A. Christnacher, B. Sommer, A. Pazos, J. M. Palacios and G. Mengod. "Differential Regional Distribution of Ampa Receptor Subunit Messenger Rnas in the Human Spinal Cord as Visualized by in Situ Hybridization." *Neuroscience* 75, no. 3 (1996): 901-15.
- Toomey, R., S. V. Faraone, L. J. Seidman, W. S. Kremen, J. R. Pepple and M. T. Tsuang. "Association of Neuropsychological Vulnerability Markers in Relatives of Schizophrenic Patients." *Schizophr Res* 31, no. 2-3 (1998): 89-98.
- Torrey, E. F., J. Miller, R. Rawlings and R. H. Yolken. "Seasonality of Births in Schizophrenia and Bipolar Disorder: A Review of the Literature." *Schizophr Res* 28, no. 1 (1997): 1-38.

- Toulopoulou, T., M. Picchioni, F. Rijdsdijk, M. Hua-Hall, U. Ettinger, P. Sham and R. Murray. "Substantial Genetic Overlap between Neurocognition and Schizophrenia: Genetic Modeling in Twin Samples." *Arch Gen Psychiatry* 64, no. 12 (2007): 1348-55.
- Traynelis, S. F., L. P. Wollmuth, C. J. McBain, F. S. Menniti, K. M. Vance, K. K. Ogden, K. B. Hansen, H. Yuan, S. J. Myers and R. Dingledine. "Glutamate Receptor Ion Channels: Structure, Regulation, and Function." *Pharmacol Rev* 62, no. 3 (2010): 405-96.
- Tsai, G. and J. T. Coyle. "Glutamatergic Mechanisms in Schizophrenia." *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 42, (2002): 165-79.
- Tsai, G., P. Yang, L. C. Chung, N. Lange and J. T. Coyle. "D-Serine Added to Antipsychotics for the Treatment of Schizophrenia." *Biol Psychiatry* 44, no. 11 (1998): 1081-9.
- Tsuang, M. T., J. L. Bar, W. S. Stone and S. V. Faraone. "Gene-Environment Interactions in Mental Disorders." *World Psychiatry* 3, no. 2 (2004): 73-83.
- Tsuzuki, K., B. Lambolez, J. Rossier and S. Ozawa. "Absolute Quantification of Ampa Receptor Subunit Mrnas in Single Hippocampal Neurons." *J Neurochem* 77, no. 6 (2001): 1650-9.
- Tucholski, J., M. S. Simmons, A. L. Pinner, V. Haroutunian, R. E. McCullumsmith and J. H. Meador-Woodruff. "Abnormal N-Linked Glycosylation of Cortical Ampa Receptor Subunits in Schizophrenia." *Schizophr Res* 146, no. 1-3 (2013): 177-83.
- Turetsky, B. I., M. E. Calkins, G. A. Light, A. Olincy, A. D. Radant and N. R. Swerdlow. "Neurophysiological Endophenotypes of Schizophrenia: The Viability of Selected Candidate Measures." *Schizophr Bull* 33, no. 1 (2007): 69-94.
- Umbricht, D. and S. Krljes. "Mismatch Negativity in Schizophrenia: A Meta-Analysis." *Schizophr Res* 76, no. 1 (2005): 1-23.
- Unschuld, P. G., A. S. Buchholz, M. Varvaris, P. C. van Zijl, C. A. Ross, J. J. Pekar, C. Hock, J. A. Sweeney, C. A. Tamminga, M. S. Keshavan, G. D. Pearlson, G. K. Thaker and D. J. Schretlen. "Prefrontal Brain Network Connectivity Indicates Degree of Both Schizophrenia Risk and Cognitive Dysfunction." *Schizophr Bull* 40, no. 3 (2014): 653-64.
- Umeda-Yano, S., R. Hashimoto, H. Yamamori, C. S. Weickert, Y. Yasuda, K. Ohi, M. Fujimoto, A. Ito and M. Takeda. "Expression Analysis of the Genes Identified in Gwas of the Postmortem Brain Tissues from Patients with Schizophrenia." *Neurosci Lett* 568, (2014): 12-6.
- United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). "World Drug Report 2011. ." (2011): Cannabis stats are from Chapter 6.1.1.3. Consumption: Annual prevalence of Cannabis, p. 217. "Sources: Annual Reports Questionnaires, Academic Researches, Concise International Chemical Assessment Documents (CICAD), Government Reports, European School Survey Project on Alcohol and Other Drugs (ESPAD), International Narcotics Control Strategy Reports (INCSR)."
- United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). "World Drug Report 2006. ." (2006): Cannabis stats are from Chapter 6.1.3. Consumption: Annual preva-

lence of Cannabis, p. 386. "Sources: Annual Reports Questionnaires, Government Reports, US Department of State, European Monitoring Center for Drugs and Drug Abuse (EMCDDA).".

University of Bristol, 2013: <http://www.bris.ac.uk/synaptic/receptors/ampar/>, abgerufen am 09.12.2013.

Valgimigli, S., R. Padovani, C. Donati and F. Mazzi. "[the Neuropsychology of Prodromal Schizophrenia. Brief Review and Proposal of a Tests Battery for Clinical Use]." *Riv Psichiatr* 48, no. 2 (2013): 77-87.

van der Leeuw, C., P. Habets, E. Gronenschild, P. Domen, S. Michielse, M. van Kroonenburgh, J. van Os, M. Marcelis and G. R. O. U. P. for. "Testing the Estrogen Hypothesis of Schizophrenia: Associations between Cumulative Estrogen Exposure and Cerebral Structural Measures." *Schizophr Res* 150, no. 1 (2013): 114-20.

van den Heuvel, M. P. and A. Fornito. "Brain Networks in Schizophrenia." *Neuropsychol Rev* 24, no. 1 (2014): 32-48.

van Os, J., B. P. Rutten, I. Myin-Germeys, P. Delespaul, W. Viechtbauer, C. van Zelst, R. Bruggeman, U. Reininghaus, C. Morgan, R. M. Murray, M. Di Forti, P. McGuire, L. R. Valmaggia, M. J. Kempton, C. Gayer-Anderson, K. Hubbard, S. Beards, S. A. Stilo, A. Onyejiaka, F. Bourque, G. Modinos, S. Tognin, M. Calem, M. C. O'Donovan, M. J. Owen, P. Holmans, N. Williams, N. Craddock, A. Richards, I. Humphreys, A. Meyer-Lindenberg, F. M. Leweke, H. Tost, C. Akdeniz, C. Rohleder, J. M. Bumb, E. Schwarz, K. Alptekin, A. Uçok, M. C. Saka, E. C. Atbasoglu, S. Guloksuz, G. Gumus-Akay, B. Cihan, H. Karadag, H. Soygur, E. S. Cankurtaran, S. Ulusoy, B. Akdede, T. Binbay, A. Ayer, H. Noyan, G. Karadayi, E. Akturan, H. Ulas, C. Arango, M. Parellada, M. Bernardo, J. Sanjuan, J. Bobes, M. Arrojo, J. L. Santos, P. Cuadrado, J. J. Rodriguez Solano, A. Carracedo, E. Garcia Bernardo, L. Roldan, G. Lopez, B. Cabrera, S. Cruz, E. M. Diaz Mesa, M. Pouso, E. Jimenez, T. Sanchez, M. Rapado, E. Gonzalez, C. Martinez, E. Sanchez, M. S. Olmeda, L. de Haan, E. Velthorst, M. van der Gaag, J. P. Selten, D. van Dam, E. van der Ven, F. van der Meer, E. Messchaert, T. Kraan, N. Burger, M. Leboyer, A. Szoke, F. Schurhoff, P. M. Llorca, S. Jamain, A. Tortelli, F. Frijda, J. Vilain, A. M. Galliot, G. Baudin, A. Ferchiou, J. R. Richard, E. Bulzacka, T. Charpeaud, A. M. Tronche, M. De Hert, R. van Winkel, J. Decoster, C. Derom, E. Thiery, N. C. Stefanis, G. Sachs, H. Aschauer, I. Lasser, B. Winklbaur, M. Schlogelhofer, A. Riecher-Rossler, S. Borgwardt, A. Walter, F. Harrisberger, R. Smieskova, C. Rapp, S. Ittig, F. Soguel-dit-Piquard, E. Studerus, J. Klosterkötter, S. Ruhrmann, J. Paruch, D. Julkowski, D. Hilboll, P. C. Sham, S. S. Cherny, E. Y. Chen, D. D. Campbell, M. Li, C. M. Romeo-Casabona, A. Emaldi Cirion, A. Urruela Mora, P. Jones, J. Kirkbride, M. Cannon, D. Rujescu, I. Tarricone, D. Berardi, E. Bonora, M. Seri, T. Marcacci, L. Chiri, F. Chierzi, V. Storbini, M. Braca, M. G. Minenna, I. Donegani, A. Fioritti, D. La Barbera, C. E. La Cascia, A. Mule, L. Sideli, R. Sartorio, L. Ferraro, G. Tripoli, F. Seminerio, A. M. Marinaro, P. McGorry, B. Nelson, G. P. Amminger, C. Pantelis, P. R. Menezes, C. M. Del-Ben, S. H. Gallo Tenan, R. Shuhama, M. Ruggeri, S. Tosato, A. Lasalvia, C. Bonetto, E. Ira, M. Nordentoft, M. O. Krebs, N. Barrantes-Vidal, P. Cristobal, T. R. Kwapil, E. Brietzke, R. A. Bressan, A. Gadelha, N. P. Maric, S. Andric, M. Mihaljevic and T. Mirjanic. **European Network of National Networks studying Gene-Environment Interactions in Schizophrenia (EU-GEI)**. "Identifying Gene-Environment Interactions in Schizophrenia: Contemporary Challenges for Integrated, Large-Scale Investigations." *Schizophr Bull* 40, no. 4 (2014): 729-36.

- van Winkel, R., G. Esquivel, G. Kenis, M. Wichers, D. Collip, O. Peerbooms, B. Rutten, I. Myin-Germeys and J. Van Os. "Review: Genome-Wide Findings in Schizophrenia and the Role of Gene-Environment Interplay." *CNS Neurosci Ther* 16, no. 5 (2010): e185-92.
- Vandenberghe, W., V. P. Bindokas, R. J. Miller, W. Robberecht and J. R. Brorson. "Subcellular Localization of Calcium-Permeable Ampa Receptors in Spinal Motoneurons." *Eur J Neurosci* 14, no. 2 (2001): 305-14.
- Vawter, M. P., J. M. Crook, T. M. Hyde, J. E. Kleinman, D. R. Weinberger, K. G. Becker and W. J. Freed. "Microarray Analysis of Gene Expression in the Prefrontal Cortex in Schizophrenia: A Preliminary Study." *Schizophr Res* 58, no. 1 (2002): 11-20.
- Vazdarjanova, A., K. Bunting, N. Muthusamy and C. Bergson. "Calcyon Upregulation in Adolescence Impairs Response Inhibition and Working Memory in Adulthood." *Mol Psychiatry* 16, no. 6 (2011): 672-84.
- Veling, W., E. Susser, J. van Os, J. P. Mackenbach, J. P. Selten and H. W. Hoek. "Ethnic Density of Neighborhoods and Incidence of Psychotic Disorders among Immigrants." *Am J Psychiatry* 165, no. 1 (2008): 66-73.
- Verdoux, H., E. Magnin and M. Bourgeois. "Neuroleptic Effects on Neuropsychological Test Performance in Schizophrenia." *Schizophr Res* 14, no. 2 (1995): 133-9.
- Villarroel, A., M. P. Regalado and J. Lerma. "Glycine-Independent Nmda Receptor Desensitization: Localization of Structural Determinants." *Neuron* 20, no. 2 (1998): 329-39.
- Vogeley, K., T. Schneider-Axmann, U. Pfeiffer, R. Tepest, T. A. Bayer, B. Bogerts, W. G. Honer and P. Falkai. "Disturbed Gyrfication of the Prefrontal Region in Male Schizophrenic Patients: A Morphometric Postmortem Study." *Am J Psychiatry* 157, no. 1 (2000): 34-9.
- Vogeley, K., R. Tepest, U. Pfeiffer, T. Schneider-Axmann, W. Maier, W. G. Honer and P. Falkai. "Right Frontal Hypergyria Differentiation in Affected and Unaffected Siblings from Families Multiply Affected with Schizophrenia: A Morphometric Mri Study." *Am J Psychiatry* 158, no. 3 (2001): 494-6.
- Voight, B. F., S. Kudaravalli, X. Wen and J. K. Pritchard. "A Map of Recent Positive Selection in the Human Genome." *PLoS Biol* 4, no. 3 (2006): e72.
- Volz, H. P., G. Hubner, R. Rzanny, G. Rossgger, B. Preussler, M. Eichhorn, I. Kreitschmann-Andermahr, W. A. Kaiser and H. Sauer. "High-Energy Phosphates in the Frontal Lobe Correlate with Wisconsin Card Sort Test Performance in Controls, Not in Schizophrenics: A 31phosphorus Magnetic Resonance Spectroscopic and Neuropsychological Investigation." *Schizophr Res* 31, no. 1 (1998): 37-47.
- Waford, R. N. and R. Lewine. "Is Perseveration Uniquely Characteristic of Schizophrenia?" *Schizophr Res* 118, no. 1-3 (2010): 128-33.
- Waites, C. L., C. G. Specht, K. Hartel, S. Leal-Ortiz, D. Genoux, D. Li, R. C. Drisdell, O. Jeyifous, J. E. Cheyne, W. N. Green, J. M. Montgomery and C. C. Garner. "Synaptic Sap97 Isoforms Regulate Ampa Receptor Dynamics and Access to Presynaptic Glutamate." *J Neurosci* 29, no. 14 (2009): 4332-45.

- Walder, D. J., E. F. Walker and R. J. Lewine. "Cognitive Functioning, Cortisol Release, and Symptom Severity in Patients with Schizophrenia." *Biol Psychiatry* 48, no. 12 (2000): 1121-32.
- Waldman, I. D. "Statistical Approaches to Complex Phenotypes: Evaluating Neuropsychological Endophenotypes for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder." *Biol Psychiatry* 57, no. 11 (2005): 1347-56.
- Walker, E. and R. J. Lewine. "Prediction of Adult-Onset Schizophrenia from Childhood Home Movies of the Patients." *Am J Psychiatry* 147, no. 8 (1990): 1052-6.
- Wang, H. Y., P. Markowitz, D. Levinson, A. S. Undie and E. Friedman. "Increased Membrane-Associated Protein Kinase C Activity and Translocation in Blood Platelets from Bipolar Affective Disorder Patients." *J Psychiatr Res* 33, no. 2 (1999): 171-9.
- Wang, W. Y., B. J. Barratt, D. G. Clayton and J. A. Todd. "Genome-Wide Association Studies: Theoretical and Practical Concerns." *Nat Rev Genet* 6, no. 2 (2005): 109-18.
- Wang, Z. W., D. Black, N. C. Andreasen and R. R. Crowe. "A Linkage Study of Chromosome 11q in Schizophrenia." *Arch Gen Psychiatry* 50, no. 3 (1993): 212-6.
- Watanabe, Y., A. Nunokawa, N. Kaneko and T. Someya. "Meta-Analysis of Case-Control Association Studies between the C270t Polymorphism of the Brain-Derived Neurotrophic Factor Gene and Schizophrenia." *Schizophr Res* 95, no. 1-3 (2007): 250-2.
- Weickert, C. S., S. J. Fung, V. S. Catts, P. R. Schofield, K. M. Allen, L. T. Moore, K. A. Newell, D. Pellen, X. F. Huang, S. V. Catts and T. W. Weickert. "Molecular Evidence of N-Methyl-D-Aspartate Receptor Hypofunction in Schizophrenia." *Mol Psychiatry* 18, no. 11 (2013): 1185-92.
- Weinberger, D. R. "Implications of Normal Brain Development for the Pathogenesis of Schizophrenia." *Arch Gen Psychiatry* 44, no. 7 (1987): 660-9.
- Weinberger, D. R. "Schizophrenia: New Phenotypes and New Genes." *Biol Psychiatry* 46, no. 1 (1999): 3-7.
- Weiser, M., J. van Os and M. Davidson. "Time for a Shift in Focus in Schizophrenia: From Narrow Phenotypes to Broad Endophenotypes." *Br J Psychiatry* 187, (2005): 203-5.
- Westerhausen, R., K. Kompus and K. Hugdahl. "Impaired Cognitive Inhibition in Schizophrenia: A Meta-Analysis of the Stroop Interference Effect." *Schizophr Res* 133, no. 1-3 (2011): 172-81.
- Whalley, H. C., M. C. Whyte, E. C. Johnstone and S. M. Lawrie. "Neural Correlates of Enhanced Genetic Risk for Schizophrenia." *Neuroscientist* 11, no. 3 (2005): 238-49.
- Wilcox, J. A. and H. A. Nasrallah. "Childhood Head Trauma and Psychosis." *Psychiatry Res* 21, no. 4 (1987): 303-6.
- Wible, C. G. "Hippocampal Physiology, Structure and Function and the Neuroscience

- of Schizophrenia: A Unified Account of Declarative Memory Deficits, Working Memory Deficits and Schizophrenic Symptoms." *Behav Sci (Basel)* 3, no. 2 (2013): 298-315.
- Williams, H. J., N. Craddock, G. Russo, M. L. Hamshere, V. Moskvina, S. Dwyer, R. L. Smith, E. Green, D. Grozeva, P. Holmans, M. J. Owen and M. C. O'Donovan. "Most Genome-Wide Significant Susceptibility Loci for Schizophrenia and Bipolar Disorder Reported to Date Cross-Traditional Diagnostic Boundaries." *Hum Mol Genet* 20, no. 2 (2011a): 387-91.
- Williams, H. J., N. Norton, S. Dwyer, V. Moskvina, I. Nikolov, L. Carroll, L. Georgieva, N. M. Williams, D. W. Morris, E. M. Quinn, I. Giegling, M. Ikeda, J. Wood, T. Lencz, C. Hultman, P. Lichtenstein, D. Thiselton, B. S. Maher, Sgene-plus Group Molecular Genetics of Schizophrenia Collaboration International Schizophrenia Consortium, A. K. Malhotra, B. Riley, K. S. Kendler, M. Gill, P. Sullivan, P. Sklar, S. Purcell, V. L. Nimgaonkar, G. Kirov, P. Holmans, A. Corvin, D. Rujescu, N. Craddock, M. J. Owen and M. C. O'Donovan. "Fine Mapping of Znf804a and Genome-Wide Significant Evidence for Its Involvement in Schizophrenia and Bipolar Disorder." *Mol Psychiatry* 16, no. 4 (2011b): 429-41.
- Williams, N. M., M. C. O'Donovan and M. J. Owen. "Chromosome 22 Deletion Syndrome and Schizophrenia." *Int Rev Neurobiol* 73, (2006): 1-27.
- Williamson, P., D. Drost, J. Stanley, T. Carr, S. Morrison and H. Merskey. "Localized Phosphorus 31 Magnetic Resonance Spectroscopy in Chronic Schizophrenic Patients and Normal Controls." *Arch Gen Psychiatry* 48, no. 6 (1991): 578.
- Wilmsmeier, A., P. Ohrmann, T. Suslow, A. Siegmund, K. Koelkebeck, M. Rothermundt, H. Kugel, V. Arolt, J. Bauer and A. Pedersen. "Neural Correlates of Set-Shifting: Decomposing Executive Functions in Schizophrenia." *J Psychiatry Neurosci* 35, no. 5 (2010): 321-9.
- Winkler, S. "Veränderungen Der Ereigniskorrelierten Potentiale P300 Und N400 Bei Schizophrenen Patienten." (1998).
- Wittchen, H.-U., M. Zaudig and T. Fydrich. "Skid Strukturiertes Klinisches Interview Für Dsm-iv Achse I Und Ii." *Göttingen, Bern, Toronto, Seattle: Hogrefe Verlag für Psychiatrie.*, (1997).
- Wo, Z. G. and R. E. Oswald. "A Topological Analysis of Goldfish Kainate Receptors Predicts Three Transmembrane Segments." *J Biol Chem* 270, no. 5 (1995): 2000-9.
- Wobrock, T., U. K. Ecker, H. Scherk, T. Schneider-Axmann, P. Falkai and O. Gruber. "Cognitive Impairment of Executive Function as a Core Symptom of Schizophrenia." *World J Biol Psychiatry* 10, no. 4 Pt 2 (2009): 442-51.
- Wohl, M. and P. Gorwood. "Paternal Ages Below or above 35 Years Old Are Associated with a Different Risk of Schizophrenia in the Offspring." *Eur Psychiatry* 22, no. 1 (2007): 22-6.
- Wolf, L. E., B. A. Cornblatt, S. A. Roberts, B. M. Shapiro and L. Erlenmeyer-Kimling. "Wisconsin Card Sorting Deficits in the Offspring of Schizophrenics in the New York High-Risk Project." *Schizophr Res* 57, no. 2-3 (2002): 173.
- Woodruff, P. W., I. C. McManus and A. S. David. "Meta-Analysis of Corpus Callosum

- Size in Schizophrenia." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 58, no. 4 (1995): 457-61.
- Woodward, N. D., S. E. Purdon, H. Y. Meltzer and D. H. Zald. "A Meta-Analysis of Neuropsychological Change to Clozapine, Olanzapine, Quetiapine, and Risperidone in Schizophrenia." *Int J Neuropsychopharmacol* 8, no. 3 (2005): 457-72.
- Wright, P., P. C. Sham, C. M. Gilvarry, P. B. Jones, M. Cannon, T. Sharma and R. M. Murray. "Autoimmune Diseases in the Pedigrees of Schizophrenic and Control Subjects." *Schizophr Res* 20, no. 3 (1996): 261-7.
- Wu, H., J. E. Nash, P. Zamorano and C. C. Garner. "Interaction of Sap97 with Minus-End-Directed Actin Motor Myosin Vi. Implications for Ampa Receptor Trafficking." *J Biol Chem* 277, no. 34 (2002): 30928-34.
- Wyatt, R. J., R. C. Alexander, M. F. Egan and D. G. Kirch. "Schizophrenia, Just the Facts. What Do We Know, How Well Do We Know It?" *Schizophr Res* 1, no. 1 (1988): 3-18.
- Xu, B., J. L. Roos, S. Levy, E. J. van Rensburg, J. A. Gogos and M. Karayiorgou. "Strong Association of De Novo Copy Number Mutations with Sporadic Schizophrenia." *Nat Genet* 40, no. 7 (2008): 880-5.
- Yamada, K., Y. Iwayama-Shigeno, Y. Yoshida, T. Toyota, M. Itokawa, E. Hattori, H. Shimizu and T. Yoshikawa. "Family-Based Association Study of Schizophrenia with 444 Markers and Analysis of a New Susceptibility Locus Mapped to 11q13.3." *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 127B, no. 1 (2004): 11-9.
- Yamaya, Y., A. Yoshioka, S. Saiki, N. Yuki, G. Hirose and D. Pleasure. "Type-2 Astrocyte-Like Cells Are More Resistant Than Oligodendrocyte-Like Cells against Non-N-Methyl-D-Aspartate Glutamate Receptor-Mediated Excitotoxicity." *J Neurosci Res* 70, no. 4 (2002): 588-98.
- Yang, H. C., C. M. Liu, Y. L. Liu, C. W. Chen, C. C. Chang, C. S. Fann, J. J. Chiou, U. C. Yang, C. H. Chen, S. V. Faraone, M. T. Tsuang and H. G. Hwu. "The Dao Gene Is Associated with Schizophrenia and Interacts with Other Genes in the Taiwan Han Chinese Population." *PLoS One* 8, no. 3 (2013): e60099.
- Yeragani, V. K. "The Incidence of Abnormal Dexamethasone Suppression in Schizophrenia: A Review and a Meta-Analytic Comparison with the Incidence in Normal Controls." *Can J Psychiatry* 35, no. 2 (1990): 128-32.
- Yoshioka, A., B. Bacskai and D. Pleasure. "Pathophysiology of Oligodendroglial Excitotoxicity." *J Neurosci Res* 46, no. 4 (1996): 427-37.
- Yu, G. I., S. K. Kim, H. J. Park, J. W. Kim, J. H. Chung and D. H. Shin. "The C Allele of Synonymous Snp (Rs1142636, Asn170asn) in Syn1 Is a Risk Factor for the Susceptibility of Korean Female Schizophrenia." *Synapse* 66, no. 11 (2012): 979-83.
- Yue, G. X., Z. F. Wang and Q. L. Zhang. "[Changes of Central Ampa Receptor Subunits and Related Protein Mrna Expression in Immobilization Stressed Rats and Effect of Xiaoyaosan on Them]." *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi* 27, no. 12 (2007): 1110-5.

- Yue, W. H., H. F. Wang, L. D. Sun, F. L. Tang, Z. H. Liu, H. X. Zhang, W. Q. Li, Y. L. Zhang, Y. Zhang, C. C. Ma, B. Du, L. F. Wang, Y. Q. Ren, Y. F. Yang, X. F. Hu, Y. Wang, W. Deng, L. W. Tan, Y. L. Tan, Q. Chen, G. M. Xu, G. G. Yang, X. B. Zuo, H. Yan, Y. Y. Ruan, T. L. Lu, X. Han, X. H. Ma, Y. Wang, L. W. Cai, C. Jin, H. Y. Zhang, J. Yan, W. F. Mi, X. Y. Yin, W. B. Ma, Q. Liu, L. Kang, W. Sun, C. Y. Pan, M. Shuang, F. D. Yang, C. Y. Wang, J. L. Yang, K. Q. Li, X. Ma, L. J. Li, X. Yu, Q. Z. Li, X. Huang, L. X. Lv, T. Li, G. P. Zhao, W. Huang, X. J. Zhang and D. Zhang. "Genome-Wide Association Study Identifies a Susceptibility Locus for Schizophrenia in Han Chinese at 11p11.2." *Nat Genet* 43, no. 12 (2011): 1228-31.
- Yuen, E. Y., P. Zhong and Z. Yan. "Homeostatic Regulation of Glutamatergic Transmission by Dopamine D4 Receptors." *Proc Natl Acad Sci U S A* 107, no. 51 (2010): 22308-13.
- Yuii, K., M. Suzuki and M. Kurachi. "Stress Sensitization in Schizophrenia." *Ann N Y Acad Sci* 1113, (2007): 276-90.
- Yurgelun-Todd, D. A. and D. K. Kinney. "Patterns of Neuropsychological Deficits That Discriminate Schizophrenic Individuals from Siblings and Control Subjects." *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 5, no. 3 (1993): 294-300.
- Zakzanis, K. K. and K. T. Hansen. "Dopamine D2 Densities and the Schizophrenic Brain." *Schizophr Res* 32, no. 3 (1998): 201-6.
- Zanelli, J., A. Reichenberg, K. Morgan, P. Fearon, E. Kravariti, P. Dazzan, C. Morgan, C. Zanelli, A. Demjaha, P. B. Jones, G. A. Doody, S. Kapur and R. M. Murray. "Specific and Generalized Neuropsychological Deficits: A Comparison of Patients with Various First-Episode Psychosis Presentations." *Am J Psychiatry* 167, no. 1 (2010): 78-85.
- Zavala, A. R., S. Biswas, R. E. Harlan and J. L. Neisewander. "Fos and Glutamate Ampa Receptor Subunit Coexpression Associated with Cue-Elicited Cocaine-Seeking Behavior in Abstinent Rats." *Neuroscience* 145, no. 2 (2007): 438-52.
- Zelazo, P. D. and U. Muller. "The Balance Beam in the Balance: Reflections on Rules, Relational Complexity, and Developmental Processes." *J Exp Child Psychol* 81, no. 4 (2002): 458-65.
- Zheng, F., K. Erreger, C. M. Low, T. Banke, C. J. Lee, P. J. Conn and S. F. Traynelis. "Allosteric Interaction between the Amino Terminal Domain and the Ligand Binding Domain of Nr2a." *Nat Neurosci* 4, no. 9 (2001): 894-901.
- Zheng, Z., B. Sabirzhanov and J. Keifer. "Two-Stage Ampa Receptor Trafficking in Classical Conditioning and Selective Role for Glutamate Receptor Subunit 4 (Tglua4) Flop Splice Variant." *J Neurophysiol* 108, no. 1 (2012): 101-11.
- Zhong, N., R. Zhang, C. Qiu, H. Yan, R. K. Valenzuela, H. Zhang, W. Kang, S. Lu, T. Guo and J. Ma. "A Novel Replicated Association between Fxyd6 Gene and Schizophrenia." *Biochem Biophys Res Commun* 405, no. 1 (2011): 118-21.
- Zhu, J. J., J. A. Esteban, Y. Hayashi and R. Malinow. "Postnatal Synaptic Potentiation: Delivery of Glur4-Containing Ampa Receptors by Spontaneous Activity." *Nat Neurosci* 3, no. 11 (2000): 1098-106.
- Zhu, J. J., Y. Qin, M. Zhao, L. Van Aelst and R. Malinow. "Ras and Rap Control Ampa

- Receptor Trafficking During Synaptic Plasticity." *Cell* 110, no. 4 (2002): 443-55.
- Zobel, A. and W. Maier. "Endophänotypen- Ein Neues Konzept Zur Biologischen Charakterisierung Psychischer Störungen." *Nervenarzt* 75, (2004): 205-214.
- Zubin, J. and B. Spring. "Vulnerability--a New View of Schizophrenia." *J Abnorm Psychol* 86, no. 2 (1977): 103-26.
- Zushida, K., M. Sakurai, K. Wada and M. Sekiguchi. "Facilitation of Extinction Learning for Contextual Fear Memory by Pepa: A Potentiator of Ampa Receptors." *J Neurosci* 27, no. 1 (2007): 158

Lebenslauf

Name: Nina Wilke

Geburtsdatum: 06. Juni 1986

Geburtsort: Oldenburg

September 2016-
andauernd

Assistenzärztin in der Schön Klinik Hamburg Eilbek
Innere Medizin

März 2014-
September 2016

Assistenzärztin in dem BG Klinikum Hamburg
Querschnittgelähmten-Zentrum (Innere Medizin, Chirurgie, Neurologie)

März 2009-
Mai 2013

Studium an der Christian- Albrechts- Universität zu Kiel
Klinischer Abschnitt des Medizinstudiums

September 2008-
März 2009

Doktorandenstelle an der Psychiatrischen Uniklinik München
Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Dan Rujescu
Thema: Genetische Risikofaktoren der Schizophrenie

Oktober 2006-
September 2008

Studium an der Georg August Universität Göttingen
Vorklinischer Abschnitt des Medizinstudiums
Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

März 2006-
September 2006

Au- Pair in Spanien
Bergara (Baskenland)

September 2005-
November 2005

Krankenpflegepraktikum in dem Klinikum Oldenburg
Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie
Kinderstation

September 1998-
Juni 2005

Besuch des Alten Gymnasiums Oldenburg
Allgemeine Hochschulreife

September 1996-
Juni 1998

Besuch der Orientierungsstufe Osterburg

September 1992-
Juni 1996

Besuch der Grundschule Wallschule

Eidesstattliche Versicherung

Wilke, Nina

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

**Die genetischen Risikofaktoren der Schizophrenie: Das Gen GRIA4 und
der Endophänotyp Exekutivfunktionen**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

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

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin/Doktorand

Danksagung

Der praktische Teil der Arbeit erfolgte von November 2008 bis April 2009 in der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwigs-Maximilians-Universität in der Nussbaumstraße in München. Ein herzliches Dankeschön an **Herrn Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Möller**, dem damaligen Klinikleiter.

Für die Leitung der Arbeitsgruppe und damit der Möglichkeit der Durchführung dieser interessanten vielschichtigen Arbeit bedanke ich mich herzlich bei meinem Doktorvater **Herrn Prof. Dr. med Dan Rujescu** und **Frau PD Dr. Ina Giegling**. Darüber hinaus haben sie mich mit Ihrer Expertise bei der statistischen Auswertung und Korrekturen der schriftlichen Arbeit unterstützt.

Ein großer Dank gebührt **Frau Dr. rer. biol. hum. Annette Hartmann** für die durchgehende kompetente Beantwortung aufkommender Fragen insbesondere beim Laborteil und fürs Korrekturlesen.

Die direkte Betreuung bei der Durchführung der neuropsychologischen Tests, Auswertung und Gewinnung bzw. Aufbereitung des genetischen Materials verdanke ich **Frau Dr. rer. biol. hum. Heike Konnerth**, **Frau Dr. rer. biol. hum. Marion Friedl** und den **Mitdoktoranden**.

Dank an dieser Stelle auch den zahlreichen **freiwilligen Studienteilnehmern**, ohne die die Arbeit nicht zustande gekommen wäre.

Ich bedanke mich bei meiner Kousine **Frau Fides Hofmeister** und meinen guten Freundinnen **Frau Dr. med. Maria-Meier-Cillien** und **Frau Dr. rer. nat. Jana Katharina Renke** für Anregungen, Korrekturen und Kritik beim Anfertigen dieser Arbeit.

Ich bedanke mich bei meiner **Familie** für die mentale Unterstützung und Motivation.