

HABILITATIONSSCHRIFT

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

Direktor: Prof. Dr. med. Peter Falkai

Pharmakogenetische Untersuchungen zur Positiv- und Negativsymptomatik und zu kognitiven Störungen bei Patienten mit Schizophrenie

vorgelegt von Dr. med. Ilja Spellmann

2018

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	3
1.1	SCHIZOPHRENIE	3
1.1.1	<i>Epidemiologie, Symptomatik und Verlauf der Erkrankung</i>	3
1.1.2	<i>Ätiopathogenese der Schizophrenie</i>	7
1.1.2.1	Genetische Befunde	7
1.1.2.2	Morphologische und funktionelle Befunde	9
1.1.2.3	Biochemische Befunde	11
1.1.2.4	Schizophrenie und Immunsystem	14
1.1.3	<i>Psychosoziale Faktoren</i>	15
1.2	SYMPTOMATIK SCHIZOPHRENER PATIENTEN	16
1.3	KOGNITIVE STÖRUNGEN SCHIZOPHRENER PATIENTEN	21
1.4	PHARMAKOGENETIK IN DER ANTIPSYCHOTISCHEN THERAPIE	27
1.4.1	<i>CYP-Pharmakogenetik, Interaktionen und Nebenwirkungen</i>	29
1.4.2	<i>Pharmakogenetik der Positiv- und Negativsymptomatik</i>	31
1.4.3	<i>Pharmakogenetik neurokognitiver Dysfunktionen</i>	33
1.4.4	<i>Genetische Varianten und Nebenwirkungen</i>	35
1.4.5	<i>Genexpressionsstudien</i>	38
2	RELEVANTE ORIGINALARBEITEN	41
2.1	ASSOZIATIONEN VON HOMER-1 POLYMORPHISMEN MIT DER PSYCHOPATHOLOGIE UND DER THERAPIERESPONSE SCHIZOPHRENER PATIENTEN	41
2.2	ASSOZIATIONEN VON PLECKSTRIN HOMOLOGY DOMAIN CONTAINING 6 PROTEIN (PLEKHA6) POLYMORPHISMEN MIT DER PSYCHOPATHOLOGIE UND DER THERAPIERESPONSE SCHIZOPHRENER PATIENTEN	41
2.3	ASSOZIATIONEN ZWISCHEN SNAP-25 POLYMORPHISMEN UND KOGNITIVEN DYSFUNKTIONEN IN DER BEHANDLUNG SCHIZOPHRENER PATIENTEN MIT ATYPISCHEN ANTIPSYCHOTIKA	41
2.4	ASSOZIATIONEN ZWISCHEN NEUROD2 POLYMORPHISMEN UND KOGNITIVEN DYSFUNKTIONEN IN DER BEHANDLUNG SCHIZOPHRENER PATIENTEN MIT ATYPISCHEN ANTIPSYCHOTIKA	42
3	DISKUSSION	43
4	LITERATUR	47
5	DANKSAGUNG	67

1 Einleitung

1.1 Schizophrenie

Schizophrene Psychosen gehören zu den als „endogene Psychosen“ bezeichneten psychiatrischen Erkrankungen. Bei den schizophrenen Psychosen handelt es sich um eine der schwerwiegendsten psychiatrischen Erkrankungen mit häufig ungünstigem Verlauf. Ätiopathogenetisch werden biologische im Zusammenspiel mit psychosozialen Faktoren im Sinne eines multifaktoriellen Erkrankungsmodells als Ursache gesehen. Über die Entwicklung der modernen Psychopharmakotherapie und anderer Therapieverfahren ist es in den letzten Jahrzehnten gelungen, vor allem die akuten psychotischen Symptome behandeln zu können. Vor allem die Behandlung kognitiver und affektiver Symptome sowie die psychosozialen Beeinträchtigungen der Betroffenen stellen jedoch weiterhin eine große Herausforderung dar (Falkai, 2017).

1.1.1 Epidemiologie, Symptomatik und Verlauf der Erkrankung

Die schizophrenen Psychosen weisen eine Prävalenz von 0,5 – 1% und eine jährliche Inzidenzrate von 0,05% auf. Männer und Frauen sind gleich häufig betroffen. Das Lebenszeitrisko an Schizophrenie zu erkranken liegt bei etwa 0,6-1 % in der Gesamtbevölkerung. Der durchschnittliche Häufigkeitsgipfel für den Ausbruch der Erkrankung liegt bei Männern im Alter von 21 Jahren, bei Frauen fünf Jahre später (Hafner et al., 1991). Als Spätschizophrenien bezeichnet man Erkrankungen, die jenseits des 40. Lebensjahres beginnen (Hafner et al., 1992; Möller, 2005d).

In den letzten Jahrzehnten wurde in Bezug auf ätiologische und pathogenetische Theorien einer Differenzierung der schizophrenen Symptomatik in Positiv- und Negativsymptomatik eine besondere Bedeutung beigemessen. Zur Positivsymptomatik der Schizophrenie zählt man halluzinatorische Erlebnisse, Wahnsymptomatik, Zerfahrenheit und ausgeprägt desorganisiertes Verhalten. Zur Negativsymptomatik gehören vor allem Sprachverarmung (Alogie), Affektverflachung, Interessen- und Initiativverlust (Apathie), Anhedonie (Verlust der Lebensfreude), sozialer Rückzug und Aufmerksamkeitsstörungen (**Tabelle 1.1**).

Unter ätiologischen sowie therapeutischen Gesichtspunkten ist darüber hinaus eine Einteilung in primäre und sekundäre Negativsymptomatik sinnvoll. Dabei werden unter dem Begriff primäre Negativsymptomatik diejenigen Symptome zusammengefasst, die

direkt als Ausdruck der Erkrankung interpretiert werden können. Sekundäre Negativsymptomatik hingegen entwickelt sich indirekt in Folge der Auswirkungen anderer schizophrener Krankheitssymptome. Diese können u.a. indirekt durch positive Symptome, depressive Verstimmungen, kognitive Einbußen oder andere Faktoren wie der pharmakologischen Therapie mit klassischen Antipsychotika oder längerer Hospitalisierungszeiten der Patienten hervorgerufen werden und äußern sich vor allem in sozialem Rückzug, Verlust der Lebensfreude oder Apathie (Moller, 1995, 2007).

Positivsymptomatik
Halluzinationen
Wahnphänomene
(positive) formale Denkstörungen (insbesondere Zerfahrenheit)
bizarres oder desorganisiertes Verhalten
Negativsymptomatik
Alogie (Sprachverarmung)
Affektverarmung
Apathie
Anhedonie
Aufmerksamkeitsstörungen

Tab 1.1. Positiv- und Negativsymptomatik schizophrener Psychosen (Andreasen and Olsen, 1982)

In der Regel verläuft die schizophrene Erkrankung über mehrere charakteristische Phasen hinweg. Vor Beginn der akuten Phase der Erkrankung, der sog. prämorbid Phase, können bereits Vulnerabilitäts- und Stressfaktoren beobachtbar und messbar sein. Dieser Phase folgt oft eine Prodromalphase, in der unspezifische Symptome wie Grübeln, Sorgen, Schlafstörungen, innere Anspannung, Nervosität, Konzentrations-schwierigkeiten, Reizbarkeit, Ängste, Intereessenverlust oder affektive Symptome auftreten können. Die sich dann anschliessende Erstmanifestation der Erkrankung, die akute Phase, wird charakterisiert durch Symptome wie Wahn, Halluzinationen, desorganisiertes Verhalten und formale Denkstörungen. In einer post-akuten Phase können

Symptome wie Antriebslosigkeit, sozialer Rückzug und verflachter Affekt im Vordergrund stehen. Diese Phase wird in der Regel gefolgt von einer Remissions- oder Teilremissionsphase, der trotz fortlaufender Behandlung erneute Rezidive folgen können.

Das Ziel letztjähriger Forschungsansätze war es, möglichst frühzeitig Patienten mit Prodromalsymptomen zu identifizieren, um die Entwicklung des Vollbildes der Störung aufzuhalten und damit die Prognose der Betroffenen zu verbessern. Hierzu wurden moderne Bildgebungsverfahren mittels der multivariaten Integration von klinischen und neurokognitiven Routinedaten verwendet, um multimodale Marker zu identifizieren, die die Entwicklung einer Psychose für den individuellen Einzelfall möglichst frühzeitig vorhersagen können (Koutsouleris et al., 2015).

Man geht seit langem davon aus, dass etwa 20% der Patienten nur eine einzige Episode erleben, während weitere 30% zwar noch eine oder mehrere weitere Episoden, aber keine weiteren Einschränkungen im Intervall zwischen den Episoden erleben (Watts, 1985). Bei etwa 10% der Patienten stagniert der Grad der Einschränkung zwischen den Episoden und bei etwa 40% verläuft die Störung mit weiteren Episoden und einer zunehmenden Einschränkung des beruflichen und sozialen Funktionsniveaus ab (Hafner and an der Heiden, 1999).

In den letzten Jahren wurde versucht, valide und einheitliche Definitionen zur Beurteilung des Erkrankungsverlaufs schizophrener Patienten zu entwickeln. Grundsätzlich werden heute 3 verschiedene Outcomedomänen unterschieden (Leucht, 2014): Symptomatisches Ansprechen auf die Behandlung (Response): Definiert als eine mindestens 50%ige Verbesserung des Ausgangswerts auf einer Psychopathologie-Ratingskala (PANSS oder BPRS) bei akut erkrankten Patienten und eine mindestens 25 %ige Verbesserung bei chronisch erkrankten Patienten (Leucht, 2014).

Remission der Symptome (symptomatische Remission): Über einen Zeitraum von 6 Monaten dürfen definierte Kernsymptome der Schizophrenie (Wahn, Halluzinationen, ungewöhnliche Denkinhalte, Affektverflachung, soziale Isolation, mangelnde Spontaneität und Flüssigkeit der Sprache, formale Denkstörungen, Manierismus) gemessen anhand der Positiv- und Negativ-Syndrom-Skala (PANSS) nicht mehr als in milder Symptomausprägung vorliegen. Diese geringe Intensität muss dabei seit mindestens 6 Monaten bestehen, um die sog. Andreasen-Kriterien zu erfüllen (Andreasen et al., 2005).

Funktionelle Genesung (Recovery): Hinsichtlich der Erfassung von Recovery liegen heute noch unterschiedliche Definitionen vor, ein Konsens konnte bisher nicht gefunden werden. Üblicherweise spielt das allgemeine Funktionsniveau, neben einer symptomatischen Stabilität, bei der Erfassung der Genesung eine große Rolle (Lieberman and Kopelowicz, 2005).

In einer Übersichtsarbeit basierend auf 50 Studien konnte gezeigt werden, dass das Erzielen von Remission mit einem günstigeren Erkrankungsverlauf und einem besseren Funktionsniveau einhergeht (Lambert et al., 2010). Gleichzeitig wurde jedoch auch berichtet, dass bei Patienten, die Remission erreichen, noch unspezifische Restsymptome wie eine Beeinträchtigung des Affekts, Desorganisation oder auch ein sozialer Rückzug bestehen (Schennach et al., 2015). Grundsätzlich werden bei schizophrenen Patienten Remissionsraten zwischen 27– 53% erreicht (Leucht, 2014). Hierzu sollte angemerkt werden, dass viele Untersuchungen das Zeitkriterium der Remissionskriterien aufgrund ihrer Studienlänge nicht anwenden können, und somit die Bezeichnung der Remission bei diesen Patienten fraglich erscheint. Zudem wird mit den aktuellen Remissionskriterien keine Symptomfreiheit gemessen, was der Begriff Remission implizieren könnte (Schennach-Wolff et al., 2010). Hierdurch stellt sich auch die Frage, ob die in Bezug auf die schizophrene Erkrankung gefundenen Remissionsraten mit denjenigen anderer Krankheitsentitäten und unterschiedlich definierten Remissionskriterien, wie beispielweise bei der Major Depression, vergleichbar sein können (Spellmann et al., 2017). Dies sollte bei der Untersuchung und Diskussion aktueller Remissionsraten bedacht werden.

In den letzten Jahren wurde die Dauer der unbehandelten Psychose als wichtiger Prädiktor für einen ungünstigen Verlauf der schizophrenen Erkrankung beschrieben (Bottlender et al., 2003; Penttila et al., 2014) und darauf basierend die Frühdiagnostik und Frühbehandlung gefördert (Klosterkötter et al., 2001; Ruhrmann et al., 2003). Als ein weiterer signifikanter Prädiktor konnte in jüngster Zeit auch das Ausmaß der psychopathologischen Verbesserung innerhalb der ersten 14 Behandlungstage für den langfristigen Erkrankungsverlauf identifiziert werden (Samara et al., 2015).

1.1.2 Ätiopathogenese der Schizophrenie

Heute wird von einer multifaktoriellen Ätiopathogenese der Erkrankung ausgegangen, bei der verschiedene Teilursachen zu berücksichtigen sind, die im Einzelfall mit unterschiedlicher Gewichtung zum Gesamt-Erkrankungsrisiko beitragen können (Hafner, 2005). Durch den Einfluss genetischer Faktoren und/oder exogener Einflüsse kommt es pränatal oder perinatal zu hirnstrukturellen Veränderungen bzw. speziellen neurophysiologischen und/oder biochemischen Besonderheiten, die im Sinne einer erhöhten Vulnerabilität zu der Manifestation der Erkrankung prädisponieren. Diesen ersten Entstehungsabschnitt der Erkrankung bezeichnet man als Neuroentwicklungsstörung (Murray and Lewis, 1987). Die so begründete erhöhte Vulnerabilität kann im Rahmen der weiteren Hirnreifung sowie durch spätere auftretende Aktivierungen relevanter Gene noch verstärkt werden (Rapoport et al., 2012). Im Folgenden werden einige Ergebnisse maßgeblicher Forschungsbereiche zur Schizophrenie zusammengefasst dargestellt.

1.1.2.1 Genetische Befunde

Schon Emil Kraepelin wies darauf hin, daß bei psychiatrischen Erkrankungen eine familiäre Häufung auftritt, die als Hinweis für eine Vererbung gewertet werden kann. In Zwillingsstudien fand man heraus, dass das Erkrankungsrisiko für die Schizophrenie tatsächlich zu einem großen Anteil durch erbliche Faktoren bedingt ist. Dabei liegt die Konkordanzrate eineiiger Zwillinge in einer Größenordnung von 50%, während die Konkordanzrate bei zweieiigen Zwillingen mit etwas über 10% in der Größenordnung der Risiken von Geschwistern, oder leicht darunter, liegt. Dies erklärt sich zum einen durch die beschriebene familiäre Häufung der Erkrankung und zum anderen durch die Identifikation bestimmter Risikogene, die zu verschiedenen Anteilen zu einem individuellen Erkrankungsrisiko beitragen können.

Diese erbliche Disposition wird ergänzt durch äussere Faktoren (wie z.B. verschiedene psychische Stressoren, Life events etc.), die den Ausbruch der Erkrankung je nach individueller Konstellation wahrscheinlicher machen können.

Aufgrund eines technischen Fortschrittes in molekularbiologischen Untersuchungsmöglichkeiten war es in den letzten Jahren möglich, genomweite Assoziationsstudien

durchzuführen, die bis zu 2 Mio. genetische Variationen, sog. »Single Nucleotid Polymorphisms« (SNP) gleichzeitig untersuchen können. Diese Untersuchungen bestätigen eine vermutete polygenetische Ätiologie der Schizophrenie. So kann davon ausgegangen werden, dass für die Pathophysiologie und die Ausbildung des Phänotyps der Schizophrenie hunderte bis tausende Gene, die untereinander und mit Umweltfaktoren interagieren, verantwortlich sind. Im Rahmen einer genomweiten Studie der Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium mit 36.989 Fällen und 113.075 Kontrollen konnten 128 Gen-Loci identifiziert werden, die signifikante Assoziationen zur Schizophrenie aufwiesen (Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics, 2014). Auch wurde die Bedeutung von angenommenen Veränderungen im dopaminergen und glutamatergen Stoffwechsel bei der Schizophrenie durch die Ergebnisse weiter gestützt. Nach aktuellen Schätzungen geht man davon aus, dass mehr als 8.000 Single-Nukleotid-Polymorphismen (SNP) mit der Pathophysiologie der Schizophrenie assoziiert sind und dass diese genetischen Variationen gut ein Drittel der phänotypischen Varianz erklären (Ripke et al., 2013).

Ein weiterer Ansatz ist die Suche nach strukturellen chromosomalen Veränderungen, den sogenannten „Copy Number Variants“ (CNVs; (Ingason et al., 2011; Rujescu and Collier, 2009). In der diesbezüglich größten Studie zur Schizophrenie untersuchten Stefansson et al. insgesamt über 50.000 Individuen und ermittelten dabei 3 chromosomale Regionen, die mit der Schizophrenie hinsichtlich CNVs assoziiert waren (1q21.1; 15q11.2; 15q13.3; (Stefansson et al., 2008)). CNVs werden als ein genetischer Risikofaktor für die Entwicklung einer Schizophrenie verstanden (Priebe et al., 2013).

Es finden sich zunehmend Hinweise, dass auch epigenetische Faktoren eine Rolle in der Pathophysiologie der Schizophrenie spielen könnten. Dabei beeinflussen epigenetische Prozesse nicht direkt die DNA-Sequenz, sondern greifen durch übergeordnete Regulationsmechanismen der Chromatin-Struktur (DNA-Methylierung, Histon-Modifikationen, RNA-vermittelte Mechanismen) in die Genexpression ein. Auf dem Hintergrund aktueller genetischer und epigenetischer Erkenntnisse wird die Schizophrenie immer mehr als Entwicklungsstörung angesehen, bei der vor allem Störungen notwendiger Reperaturmechanismen des Gehirns eine entscheidende Rolle für das Fortschreiten der Erkrankung darstellen. In diesem Zusammenhang könnten Befunde über Veränderungen der Oligodendrozytenfunktion, der Synaptogenese sowie der

Neurogenese entscheidende Hinweise auf Veränderungen regenerativer Fähigkeiten des Gehirns sein (Falkai et al., 2015).

Da die Gruppe der Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis und deren Symptomatik vielgestaltig sind, fokussieren manche Autoren nicht auf die Schizophrenie als Ganzes, sondern auf damit assoziierte Endophenotypen, d. h. krankheitsnahe stabile Veränderungen (z. B. kognitive Veränderungen), die bereits vor der manifesten psychotischen Erkrankung vorhanden sein können und auch bei Risikopersonen (z. B. Verwandten 1. Grades) nachweisbar sind (Braff and Tamminga, 2017; Thibaut et al., 2015). Aufgrund genetischer Überlappungen und sonstiger ätiologischer Überlegungen wird über ein Kontinuitätsmodell nachgedacht, das Kernschizophrenien und Schizophreniespektrumerkrankungen (u. a. schizoaffektive Erkrankungen, wahnhaftige Erkrankungen, schizotype Persönlichkeit) als phänomenologisch verwandte Störungen auffasst und davon ausgeht, dass bei ihnen ein gleiches, wenn auch unterschiedlich ausgeprägtes Ursachenspektrum zugrunde liegen könnte (Craddock and Owen, 2010; Witt et al., 2017).

1.1.2.2 Morphologische und funktionelle Befunde

Seit Beginn des 20. Jahrhunderts war die Schizophrenie Gegenstand intensiver neuroanatomischer Studien, Cecile und Oskar Vogt bauten nach dem ersten Weltkrieg die berühmte Vogt'sche Sammlung auf, in München wurde von E. Kraepelin ein neuropathologisches Laboratorium eingerichtet, das mit Namen wie Franz Nissl oder Alois Alzheimer verbunden ist.

Weiterhin ist die Erforschung neuropathologischer Ursachen schizophrener Psychosen ein zentraler Bestandteil der Schizophrenieforschung. Mithilfe moderner bildgebender Verfahren, wie der Magnetresonanz-Spektroskopie (MRS), der Positronen-Emissions-Tomographie (PET), der Einzelphotonen-Emissions-Computertomographie (SPECT), der funktionellen Kernspintomographie (fMRT) sowie der Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI), ist es heute möglich, auch diskrete Veränderungen darstellen zu können. Nichtsdestotrotz werden diese Verfahren in der klinischen Routine bisher hauptsächlich zum Ausschluss organischer Ursachen eingesetzt.

Seit Jahrzehnten dienen post-mortem-Untersuchungen an Gehirnpräparaten schizophrener Patienten als Methode der neuropathologischen Grundlagenforschung. Im

enterorhinalen Kortex wurden bei schizophrenen Patienten pathologische Zellanordnungen nachgewiesen, die aufgrund ihrer Entstehungsgeschichte auf Störungen der Zellmigration während der neuronalen Entwicklung schon während der Schwangerschaft oder Geburt hinweisen (Falkai et al., 2000).

In einer jüngeren stereologischen post-mortem Studie des anterioren, posterioren und Gesamt-Hippocampus konnte bei schizophrenen Patienten gezeigt werden, dass eine Reduktion von Oligodendrozyten im anterioren und Gesamt-Hippocampus mit kognitiven Defiziten in dieser Patientengruppe assoziiert war (Falkai et al., 2016). Außerhalb des Hippocampus wurden Volumenvermindierungen insbesondere im präfrontalen Kortex (Hof et al., 2003), aber auch im temporalen und parietalen Kortex sowie in subkortikalen Regionen wie dem Thalamus, in den Basalganglien wie dem Striatum und Globus pallidus, der Substantia nigra und dem Locus coeruleus beschrieben (Falkai, 2017). Eine Verminderung der Oligodendrozyten wurde auch in der weissen Substanz nachgewiesen, wie z.B. dem Corpus callosum, das beide Hemisphären des Kortex miteinander verbindet (Saia-Cereda et al., 2015). Die Verminderung dieser Gliazellen in verschiedenen Kortexarealen weist auf ein Myelinisierungsdefizit mit dem Resultat einer verminderten Konnektivität und einer damit auf der synaptischen Ebene einhergehenden verminderten Freisetzung von Neurotransmittern in den synaptischen Spalt hin (Schmitt et al., 2011). Diese neuropathologischen Befunde stehen im Einklang mit der Hypothese einer verminderten synaptischen Mikrokonnektivität sowie einer Störung der myelinabhängigen Makrokonnektivität, d.h. einer Störung der Verbindungen, beispielsweise zwischen kortikalen und subkortikalen Strukturen, bei der Schizophrenie (Schmitt et al., 2011). Mit modernen quantitativ mikroskopischen Methoden, wie der Stereologie, konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einer Schizophrenie, im Gegensatz zu Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen, keinen Verlust von Neuronen bzw. keine Vermehrung von Astroglia im Sinne einer Gliose aufweisen (Schmitt et al., 2009).

Seit ersten CT-Untersuchungen in den siebziger Jahren ist das Wissen über strukturelle kortikale Veränderungen bei schizophrenen Patienten ständig gewachsen.

Eine jüngere Meta-Analyse zeigte eine globale Verminderung grauer und weisser Substanz sowie Volumenreduktionen im Bereich temporaler Strukturen und des limbischen Systems (Haijma et al., 2013). Weitere konsistente und replizierte Befunde bei schizophrenen Patienten sind Erweiterungen der Hirnventrikel und Volumenvermindierungen des Thalamus (Haijma et al., 2013; van Erp et al., 2016; Vita et al., 2006).

Anhand von DTI-Verfahren liessen sich bei schizophrenen Patienten Veränderungen der Faserbündel der weissen Substanz in frontalen und temporalen Regionen nachweisen (Pettersson-Yeo et al., 2011; Wheeler and Voineskos, 2014). Insgesamt lässt sich sagen, dass Volumenveränderungen bei schizophrenen Patienten nicht nur lokalisiert, sondern in verschiedenen Hirnregionen nachgewiesen werden konnten, sodass davon ausgegangen werden kann, dass es sich bei der Schizophrenie vermutlich eher um eine Netzwerkstörung als eine lokal abgrenzbare Gehirnerkrankung handelt. Es gibt Studien die Hinweise darauf geben, dass die Volumenverminderungen und Erweiterungen der Ventrikel bei den Betroffenen einen progredienten Verlauf nehmen (Fusar-Poli et al., 2013; Kempton et al., 2010). Mittlerweise gibt es Hinweise darauf, dass sich diese strukturellen Veränderungen bei der Schizophrenie möglicherweise aufgrund beschleunigter neuronaler Alterungsprozesse entwickeln (Koutsouleris et al., 2014; Schnack et al., 2016).

Themen gegenwärtiger und zukünftiger Forschungsansätze werden beispielsweise sein, inwieweit strukturelle Veränderungen mit psychopathologischen Symptomdomänen in Übereinstimmung gebracht werden (Galderisi et al., 2015; Koutsouleris et al., 2008) und ob die strukturellen Daten zu einer Verbesserung der Diagnostik und der Prädiktion des Verlaufs schizophrener Erkrankungen beitragen können (Kambeitz and Koutsouleris, 2014).

1.1.2.3 Biochemische Befunde

Die Untersuchung biochemischer Veränderungen bei schizophrenen Patienten prägte das Bild der Schizophrenie-Forschung in den vergangenen Jahrzehnten. Vor allem die sogenannte Dopamin-Hypothese nahm in dieser Hinsicht eine zentrale Stellung ein. So gaben klinische Beobachtungen und pharmakologische Wirkmechanismen Hinweise auf mögliche pathogenetische Faktoren. Das unterschiedliche Ansprechen von Positiv- und Negativsymptomatik schizophrener Patienten auf Medikamente, die in den Dopaminstoffwechsel eingreifen (Antipsychotika), wurde zur pathophysiologischen Hypothesenbildung herangezogen. So zeigten Untersuchungen mit dem Cis-Isomer von Flupentixol, das Dopamin-Rezeptoren blockiert, und dem Trans-Isomer, das Dopamin-Rezeptoren nicht blockiert, eine deutliche Überlegenheit des Cis-Isomers bei der therapeutischen Wirksamkeit auf die Positivsymptomatik (Johnstone et al., 1978), aber nicht auf die Negativsymptomatik oder unspezifische Symptome der

Schizophrenie. In vitro Versuche zeigten eine Bindung von Antipsychotika an Dopamin-Rezeptoren, auch über Zusammenhänge zwischen Bindungsaffinität an Rezeptoren und der antipsychotischen Wirkung von Psychopharmaka wurde berichtet (Creese et al., 1996; Seeman et al., 1976). Durch Gabe des Dopaminagonisten Amphetamin konnte beides, sowohl Positiv- als auch Negativsymptomatik, bei schizophrenen Patienten hervorgerufen werden. Eine anschließende Behandlung mit dem Antipsychotikum Haloperidol verursachte eine Besserung der Positivsymptomatik, nicht aber der Negativsymptomatik.

Heute wird nicht mehr von einer allgemeinen Übererregbarkeit des dopaminergen Systems, sondern von einem mesolimbisch-mesokortikalen Ungleichgewicht ausgegangen (Howes et al., 2012; Kapur, 2003). Einige Befunde sprechen dafür, daß die Ursache der Negativsymptomatik bzw. kognitiver Symptome in einem dopaminergen Defizit im frontalen Kortex und die Positivsymptomatik in einem dopaminergen Überschuß im mesolimbischen Bereich zu finden sein könnte (Urs et al., 2017; Yang and Tsai, 2017). Außerdem könnten in diesem Zusammenhang andere Befunde wie eine Dysfunktion des glutamatergen NMDA-Rezeptors (Moran et al., 2015) oder Veränderungen synaptischer Prozesse (Glantz and Lewis, 2000) eine Rolle spielen. Das „atypische Profil“ der Antipsychotika der zweiten Generation, welches mit einer besseren Verträglichkeit hinsichtlich extrapyramidal-motorischer Nebenwirkungen bei gleichbleibender Wirksamkeit verbunden ist, könnte über eine selektivere regionale Wirkung an dopaminergen Rezeptoren erklärbar sein (Xiberas et al., 2001). Dieses Modell wurde ergänzt durch das „loose-binding-Konzept“ (Kapur and Seeman, 2000, 2001), welches davon ausgeht, dass die bessere Verträglichkeit von Antipsychotika der zweiten Generation zusätzlich durch die relativ geringere Affinität zum, und einer damit einhergehenden schnelleren Dissoziation vom D₂-Rezeptor, begründet werden kann. Als Folge der relativ schnellen Dissoziation könnten atypische Substanzen besonders leicht durch das physiologische Dopamin vom Rezeptor verdrängt werden, besonders wenn, wie im Striatum, hohe Dopamin-Konzentrationen vorliegen. In diesem System würde ein ausgeprägter Antagonismus an dopaminergen Rezeptoren zu extrapyramidal-motorischen Nebenwirkungen führen. Dieser Mechanismus könnte zu einer besseren Verträglichkeit der Antipsychotika der zweiten Generation beitragen.

Neuere Meta-Analysen von Bildgebungsstudien bei schizophrenen Patienten deuten auf eine gesteigerte dopaminerge Synthese im präsynaptischen Bereich des Striatums hin, während die präsynaptische Dichte des Dopamintransporters unverändert scheint

(Howes et al., 2012). Weiterhin zeigte sich in aktuellen GWAS eine Assoziation zwischen der Schizophrenie und dem Dopamin D₂-Rezeptor (DRD2), wodurch sich die Dopamin-Hypothese zumindest in Teilen zu bestätigen scheint (Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics, 2014).

Aufgrund einer in den letzten Jahren zunehmend differenzierteren Betrachtungsweise, werden inzwischen verschiedene Neurotransmittersysteme und deren Interaktionen in komplexen Wechselwirkungen diskutiert. Eine Beteiligung serotonerger, GABAerger, glutamaterger, cholinerg oder peptider Systeme wird angenommen (Yang and Tsai, 2017).

Der am häufigsten vorkommende kortikale Neurotransmitter ist das exzitatorisch wirkende Glutamat, gefolgt von der inhibitorisch wirkenden Gamma-Amino-Butter-Säure (GABA). Diese beiden Neurotransmittersysteme stellen den Hauptteil der kortikalen Neurone. Das glutamaterge ist eng mit dem dopaminergen System verbunden und im Grunde stellt die Glutamathypothese eine Erweiterung der Dopaminhypothese dar. Die glutamaterge Transmission wird über verschiedene Rezeptoren vermittelt. Hinsichtlich des NMDA-Rezeptors gibt es konsistente Befunde über eine Assoziation zur Schizophrenie (Hasan et al., 2014), vermutlich über eine Beteiligung von verschiedenen cerebralen Arealen, inklusive dem limbischen System und dem Thalamus (Goff and Coyle, 2001). Ein weiterer Hinweis ist, dass Glutamat-Antagonisten wie Phencyclidin oder Ketamin psychotische Symptome bei Patienten auslösen können (Farber, 2003). Einen Hinweis auf die Komplexität der Zusammenhänge zwischen den verschiedenen Neurotransmittersystemen gibt die Tatsache, dass es trotz der prinzipiell einfachen Zielstruktur der ionotropen Glutamatrezeptoren bisher nicht gelungen ist, Medikamente zu entwickeln, die über diesen Mechanismus eine ausreichende Wirksamkeit auf die psychotische Symptomatik ausüben konnten.

GABA hingegen ist ein inhibitorischer Neurotransmitter. Die mit diesem System verbundenen Veränderungen werden in der sogenannten Disinhibitionshypothese zusammengefasst und wurden ebenfalls konsistent in Studien beschrieben (Benes, 2015; Garbutt and van Kammen, 1983). GABA-Interneurone sind ein zentraler Bestandteil rhythmischer cerebraler Netzwerke und deren Synchronisierung ist ein wichtiger Mechanismus für Gedächtnis- und Wahrnehmungsfunktionen (Uhlhaas and Singer, 2010). In klinischen Studien zeigten ergänzend gegebene GABA-Agonisten einen positiven Einfluss auf die Behandlung psychotischer Symptome (Wassef et al., 2003).

In der Hirnentwicklung scheint es bei Patienten mit einer Schizophrenie bereits in der frühen Adoleszenz zu einer Fehlentwicklung zu kommen, die durch eine pathologische Zunahme exzitatorischer Funktionen und eine zeitgleiche Reduktion inhibitorischer Funktionen den Effekt einer Hyperexzitabilität bedingt (Rapoport et al., 2012). Dieses Ungleichgewicht, welches bereits im Prodromalstadium angenommen wird, und aus tierexperimentellen und neuropathologischen Arbeiten sowie aus humanphysiologischen Experimenten extrahiert werden kann (Hasan et al., 2014), muss daher als eines der wesentlichen pathophysiologischen Konzepte der Schizophrenie angesehen werden.

Die Serotonin-Hypothese der Schizophrenie basiert auf frühen Studien über die Interaktion von Lysergsäurediethylamid (LSD) und serotonergen 5HT-Rezeptoren (Aghajanian and Marek, 2000). Beobachtungen über die Auslösung psychotischer Symptome durch LSD und die antipsychotische Wirksamkeit von Serotonin-Dopamin-Antagonisten wie Clozapin oder Risperidon führten zu Untersuchungen von Interaktionen dieser beiden Neurotransmittersysteme im Hinblick auf die pathogenetische Bedeutung bei der Schizophrenie (Kapur and Remington, 1996). Dopaminerge und serotonerge Neurone unterliegen im Kortex einem komplexen Regelkreislauf mit vielfältigen Überschneidungen. Mit der antagonistischen Wirkung auf 5-HT_{2A}- und agonistischen Wirkung auf 5-HT_{1A}-Rezeptoren wird sowohl die bessere Verträglichkeit der Antipsychotika der zweiten Generation im Hinblick auf extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen als auch deren grössere Wirksamkeit auf die schizophrene Negativsymptomatik in Zusammenhang gebracht (Dean, 2003; Meltzer et al., 2003; Meltzer et al., 1989).

Schließlich wird dem cholinergen System eine Rolle in der Pathogenese der Schizophrenie zugeschrieben, da eine veränderte cerebrale muskarinerge Aktivität bei Patienten nachgewiesen werden konnte (Raedler et al., 2007; Tandon, 1999).

1.1.2.4 Schizophrenie und Immunsystem

Eine entzündliche Pathogenese der Schizophrenie wird seit vielen Jahren diskutiert, zumindest für eine Untergruppe von Patienten. Befunde aus Untersuchungen von Blut und Liquor cerebrospinalis geben indirekte Hinweise auf Entzündungsreaktionen (Harrison and Weinberger, 2005), eine intensivere Forschung auf diesem Gebiet ist allerdings erst möglich, seit die Funktionen und das Zusammenspiel der humoralen

und zellulären Komponenten der Abwehrreaktion detaillierter bekannt sind und mit modernen Methoden bestimmt werden können. In den letzten Jahrzehnten konnten einige vielversprechende Befunde erhoben werden. Von mehreren Arbeitsgruppen wurde beispielsweise eine Erhöhung löslicher Interleukin-2-Rezeptoren und aktivierter B-Zellen (CD5+) im Blut, Antikörper gegen verschiedene Strukturen des ZNS im Serum von schizophrenen Patienten sowie eine Erhöhung der T-Zellen (CD3+) und der T-Helferzellen (CD4+) und schließlich eine erniedrigte Suppressorzellaktivität bei unbehandelten schizophrenen Patienten beschrieben (Muller et al., 1991). Im Rahmen einer grossen epidemiologischen Studie konnte gezeigt werden, dass wiederholte Infektionen und Autoimmunerkrankungen einen Risikofaktor für die Schizophrenie darstellen können (Benros et al., 2011). Immunologische Veränderungen können die dopaminerge, serotonerge, noradrenerge und glutamaterge Neurotransmission verändern (Muller et al., 2015). Ein aktiviertes Immunsystem kann das Enzym Indolamin-2,2-Dioxygenase (IDO) des Tryptophan/Kynurenin-Metabolismus induzieren, welches wiederum über neuroaktive Metabolite wie die Kynureninsäure die serotonerge und glutamaterge Neurotransmission beeinflussen kann (Muller et al., 2011). Weitere Hinweise auf einen inflammatorischen Einfluss stammen von klinischen Studien, in denen gezeigt wurde, dass Cyclooxygenase-2-Inhibitoren einen positiven Einfluss in der antipsychotischen Behandlung schizophrener Patienten ausüben konnten (Muller, 2010; Nitta et al., 2013; Sommer et al., 2012; Sommer et al., 2014).

1.1.3 Psychosoziale Faktoren

Das Vulnerabilitäts-Streß-Modell (Zubin and Spring, 1977) und seine Weiterentwicklungen (Yank et al., 1993) haben in den letzten Jahren für das Verständnis schizophrener Erkrankungen an Bedeutung gewonnen. Diese interaktiven, mehrschichtigen Modelle bilden die Grundlage für spezifische Annahmen zur Ätiologie, den Verlauf der Erkrankung sowie psychosoziale und psychopharmakotherapeutische Behandlungsansätze. Aufgrund der vielfach bestätigten Relevanz neurobiologischer, psychologischer und sozialer Faktoren für das Auftreten und den Verlauf schizophrener Erkrankungen können schizophrene Störungen im Sinne eines biopsychosozialen Krankheitskonzeptes verstanden werden. Vulnerabilität wird vereinfacht als eine in der Person verankerte, genetisch, biochemisch oder durch Geburtstrauma bedingte Disposi-

tion, Anfälligkeit oder Sensibilität gewertet. Unterschiede in der Informationsverarbeitung, die auf genetisch determinierten und/oder früh erworbenen Variationen der zerebralen Struktur und/oder Physiologie basieren, interagieren wiederum mit Umweltfaktoren bei der Transformation der biologischen Normabweichungen in manifeste Krankheitssymptome. Vulnerabilität als relativ stabiles, den Zeitablauf überdauerndes Merkmal (trait) wird in diesen Modellen von Episoden schizophrener Erkrankung als instabilen, wechselnden Zuständen (states) abgegrenzt (Zubin and Spring, 1977). Belastungen bzw. Stressoren kommen in diesem Modell vorrangig auslösende Funktion zu. Stark emotionale Beziehungen zu wichtigen Personen in einem kritischen oder emotional überinvolvierten Familienklima, eine überstimulierende soziale Umwelt sowie kritische Lebensereignisse können solche Belastungen sein. Als Protektoren gelten eine gute soziale Integration und prämorbid Persönlichkeit, wobei zusätzlich der Bewältigungskompetenz sowie Überzeugungen der persönlichen Selbstwirksamkeit ("self-efficacy") (Bandura, 1977) eine wichtige Rolle zukommen.

1.2 Symptomatik schizophrener Patienten

Patienten mit einer schizophrenen Psychose zeigen ein sehr komplexes symptomatisches Erscheinungsbild, in dessen Zentrum die Positiv- und Negativsymptomatik steht. Zur Positivsymptomatik der Schizophrenie zählt man z. B. halluzinatorische Erlebnisse, Wahn, Denkstörungen in Form von Zerfahrenheit und ausgeprägt desorganisiertes Verhalten. Im Gegensatz zur Negativsymptomatik führt das häufig akute Auftreten dieser Symptome in vielen Fällen zu erstmaligen Kontakten der Patienten mit psychiatrischen Einrichtungen. Diese, insbesondere für Aussenstehende sehr „eindrückliche“ Symptomatik, prägt bis in die Gegenwart das Bild der Schizophrenie in der Öffentlichkeit und trägt u.a. vornehmlich zu dessen sozialer Stigmatisierung bei. Während die neuro-biochemische Ursache der schizophrenen Negativsymptomatik vor allem in einer so genannten „Hypofrontalität“, einer verminderten dopaminergen Neurotransmission in den Projektionsarealen des präfrontalen Kortex, lokalisiert zu sein scheint (Abi-Dargham and Moore, 2003), wird die Positivsymptomatik vermutlich durch eine relative Überfunktion dopaminerge Nervenzellen im so genannten mesolimbischen

schen dopaminergen System hervorgerufen (Laruelle et al., 1996). Die Positivsymptomatik tritt vornehmlich im Rahmen einer Erstmanifestation der schizophrenen Erkrankung oder in Form rezidivierender akuter Exazerbationen auf und ist einer pharmakologischen Behandlung im Allgemeinen gut zugänglich. Sie kann jedoch im Falle eines chronifizierten Krankheitsverlaufes persistieren und, ähnlich wie die Negativsymptomatik, therapierefraktäre Eigenschaften aufweisen. In Bildgebungsstudien konnte nachgewiesen werden, dass die Positivsymptomatik vor allem mit den Regionen medialer präfrontaler Kortex, Amygdala, Hippocampus/Parahippocampus assoziiert ist (Goghari et al., 2010).

Zur Negativsymptomatik schizophrener Erkrankungen gehören insbesondere Sprachverarmung (Alogie), Affektverflachung, Interessen- und Initiativverlust (Apathie), Anhedonie (Verlust der Lebensfreude), sozialer Rückzug und Aufmerksamkeitsstörungen (Andreasen, 1982). Negativsymptomatik und kognitive Dysfunktionen charakterisieren besonders den chronischen Krankheitsverlauf, können aber auch in der akuten Krankheitsphase auftreten (Bottlender et al., 1999; Moller, 2007).

Unter ätiologischen sowie therapeutischen Gesichtspunkten ist darüber hinaus eine Einteilung in primäre und sekundäre Negativsymptomatik sinnvoll. Dabei werden als primäre Negativsymptomatik diejenigen Symptome bezeichnet, die direkt als Ausdruck der Erkrankung interpretiert werden können. Sekundäre Negativsymptomatik hingegen entwickelt sich indirekt in Folge der Auswirkungen anderer schizophrener Krankheitssymptome. Diese können z. B. indirekt durch Positivsymptomatik, affektive Symptome, kognitive Einbußen oder andere Faktoren, wie z. B. Nebenwirkungen der psychopharmakologischen Therapie mit klassischen Antipsychotika, hervorgerufen werden und sich vor allem in sozialem Rückzug, Verlust der Lebensfreude oder Apathie äußern (Moller, 2007).

Bereits Kraepelin beschrieb im Rahmen eines dichotomen Konzepts schizophrener versus affektiver Psychosen die Negativsymptomatik als so genanntes „Defizitsyndrom“. Er betrachtete die affektiven Psychosen als eine Krankheitsentität mit potenziell „günstigerem“ Verlauf im Vergleich zu schizophrenen Psychosen, die für ihn generell durch eine chronische Entwicklung mit vorherrschender Negativsymptomatik charakterisiert waren.

Die Negativsymptomatik ist nicht spezifisch für schizophrene Erkrankungen, sondern kann auch im Rahmen anderer psychiatrischer Erkrankungen vorkommen (Moller,

2007). Diese geringe Spezifität ist vor allem auf die symptomatologische Überlappung der Negativsymptomatik mit anderen psychiatrischen Syndromen, wie z. B. depressiven Symptomen, zurückzuführen.

Weiterhin hat die Negativsymptomatik einen signifikanten Einfluss auf den klinischen und funktionellen Krankheitsverlauf der Patienten (Moller et al., 2010).

Im Rahmen einer prospektiven Ein-Jahres Follow-Up-Studie untersuchten Schennach et al. u.a. die Prävalenz von Negativsymptomatik bei Aufnahme und Entlassung einer stationären Behandlung schizophrener Patienten sowie zum Zeitpunkt einer Ein-Jahres Follow-Up Untersuchung, wobei der Fokus der Studie auf der Residualsymptomatik lag (Schennach et al., 2015). Diese Studie fand Residualsymptome in 94% der nach Andreasen-Kriterien bereits remittierten Patienten zum Zeitpunkt der Entlassung. Die Residualsymptomatik bei Entlassung war assoziiert mit dem Funktionslevel, dem Rückfallrisiko und der Wahrscheinlichkeit, eine Remission zu erreichen zum Zeitpunkt des Ein-Jahres-Follow-Up. Diese Studie betont die Häufigkeit von Negativ- bzw. Residualsymptomatik bei schizophrenen Patienten und die daraus folgende Notwendigkeit ausreichender therapeutischer Interventionen bei schizophrenen Patienten.

In strukturellen Bildgebungsstudien wurde häufig über Assoziationen zwischen Negativsymptomatik und Ventrikelerweiterungen berichtet (Andreasen et al., 1990; Kemali et al., 1987; Saijo et al., 2001), obwohl dieser Befund nicht in allen Studien gefunden wurde (Keilp et al., 1988; Pfefferbaum et al., 1988) und einige Autoren sogar über eine inverse Beziehung berichteten (Bishop et al., 1983; Luchins et al., 1984). Die Ähnlichkeit von Negativsymptomatik zu Verhaltensänderungen nach Frontalhirnschädigungen führte zu einer intensivierten Untersuchung dieser cerebralen Bereiche (Berman et al., 1988; Goff and Evins, 1998; Goghari et al., 2010; Kirkpatrick and Buchanan, 1990; Weinberger and Berman, 1988) und zu dem Konzept der „Hypofrontalität“, welches für die Ausprägung dieser Symptome verantwortlich gemacht wurde. Allerdings fanden einige Autoren keine Zusammenhänge zwischen dem Frontalhirnvolumen und der Negativsymptomatik (Andreasen et al., 1986; DeMyer et al., 1988; Raine et al., 1992; Turetsky et al., 1995). Bei genauerer Analyse des frontalen Kortex stellte sich heraus, dass vielmehr Volumenveränderungen in ganz bestimmten Bereichen mit der Negativsymptomatik assoziiert waren. So wurde über Veränderungen im präfrontalen, insbesondere der orbitofrontalen Region sowie des medialen und lateralen präfrontalen Kortex, berichtet (Baare et al., 1999; Hazlett et al., 2008; Koutsouleris et al., 2008; Wible et al., 2001). Allerdings berichteten andere Autoren sogar über Assoziationen

zwischen vermehrter Negativsymptomatik und Volumenzunahmen, einschliesslich der orbitofrontalen grauen Substanz (Nesvag et al., 2009) und im orbitofrontalen Kortex (Lacerda et al., 2007).

Auf der biochemischen Ebene wurden bei schizophrenen Patienten Veränderungen in mehreren Neurotransmittersystemen gefunden. Eine zentrale Rolle nimmt dabei die Dopaminhypothese ein. Hiernach liegt der schizophrenen Positivsymptomatik eine Hyperaktivität dopaminerger Transmission in mesolimbischen Arealen zugrunde (Abi-Dargham, 2004; Carlsson et al., 2000; Laruelle and Abi-Dargham, 1999). Dies wird dadurch untermauert, dass Antipsychotika ihre Wirkung über eine Blockade dopaminerger D_2 -Rezeptoren vermitteln (Miyamoto et al., 2005). Zusätzlich können indirekte Dopamin-Agonisten wie Amphetamin psychotische Symptome auslösen (Lieberman et al., 1987) und schizophrene Patienten reagieren eher mit der Ausbildung von Positivsymptomatik auf Amphetamin als gesunde Kontrollen (Abi-Dargham, 2004; Laruelle and Abi-Dargham, 1999). Zusätzliche Hinweise, welche die Dopamin-Hypothese unterstützen, stammen aus Bildgebungsstudien bei schizophrenen Patienten. Hier wurden regionspezifische Erhöhungen der dopaminergen Transmission vor allen in striatalen Assoziationsarealen nachgewiesen (Kegeles et al., 2010). Insbesondere zeigten PET-Studien eine höhere Besetzung von striatalen Dopamin D_2 -Rezeptoren bei schizophrenen Patienten (Laruelle et al., 1997) und in ^{18}F -DOPA PET-Studien konnte eine erhöhte Dopamin-Synthese im Striatum nachgewiesen werden (Egerton et al., 2013; McGowan et al., 2004). Während Studienergebnisse über die Dopamin D_2 -Rezeptordichte bei Schizophrenen inkonsistent sind, können präsynaptische Dopaminveränderungen mittlerweile mit einer hohen Reliabilität nachgewiesen werden, die sich in einer Meta-Analyse mit einer Effektgröße von $d=0,8$ ausdrückte (Howes et al., 2012). Eine veränderte Dopamintransmission korreliert nicht ausschliesslich mit der Positivsymptomatik bei Schizophrenie (Abi-Dargham, 2004; Laruelle and Abi-Dargham, 1999), sondern soll auch in der Ätiopathogenese der Negativsymptomatik und von kognitiven Dysfunktionen eine Rolle spielen (McGowan et al., 2004; Meyer-Lindenberg et al., 2002). In verschiedenen Studien wurde über eine reduzierte Dichte von D_1 -, D_3 - und D_4 -Rezeptoren im präfrontalen Kortex berichtet, die zu einer vermehrten Inhibition von Verhalten und damit zunehmender Negativsymptomatik führen kann (Bertolino et al., 2004; Davis et al., 1991; Heinz, 2000; Honey et al., 1999; Seeman and Van Tol, 1994). In funktionellen Bildgebungsstudien konnte ein Zusammenhang zwischen einer veränderten kortikalen D_1 -Rezeptor-Dichte und dem Schweregrad von Negativsymptomatik

bei schizophrenen Patienten beobachtet werden (Abi-Dargham and Moore, 2003; Karlsson et al., 2002; Okubo et al., 1997). Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass Dopamin-Agonisten wie Amphetamin oder Apomorphin die Dopamintransmission im Cerebellum und im Striatum steigern und so die Ausprägung von Negativsymptomatik reduzieren konnten (Dolan et al., 1995; Nolte et al., 2004). In einer SPECT-Studie von Pogarell et al. konnte über eine Assoziation von Negativsymptomatik mit einer Baseline Iodobenamid-Bindung berichtet werden, welches auf eine Dopamin-Hypofunktion im Falle von Negativsymptomatik hindeutet (Pogarell et al., 2012).

Da die schizophrene Symptomatik sehr heterogen ist, lässt sich kein genetischer Faktor identifizieren, der signifikant mit dem gesamten Symptompektrum assoziiert wäre. Im Hinblick auf die berichteten neurobiochemischen Befunde ergeben sich aber auch in genomweiten Analysen Hinweise auf eine Beteiligung dopaminerger, glutamaterger und GABAerger Systeme (Jia et al., 2010). Die verschiedenen Symptomcluster der Schizophrenie könnten jedoch aufgrund ihrer ätiologischen Heterogenität durch verschiedene genetische Risiko-Konstellationen beeinflusst werden.

Mit der Entwicklung neuerer Antipsychotika der zweiten Generation war die Hoffnung verbunden, dass diese nicht nur ein günstigeres Nebenwirkungsspektrum im Hinblick auf extrapyramidal-motorische Störungen (EPMS) im Vergleich zu den klassischen Präparaten haben, sondern dass sie aufgrund des breiter angelegten und komplexeren Wirkungsansatzes auch eine ebenso günstige Wirksamkeit auf die schizophrene Negativsymptomatik und möglicherweise auch auf kognitive Dysfunktionen bei gleich guter Wirksamkeit auf die Positivsymptomatik besitzen würden. Obgleich viele Antipsychotika der zweiten Generation tatsächlich ein günstigeres Nebenwirkungsprofil hinsichtlich des Auftretens von EPMS zeigen konnten, ergaben sich aufgrund der Heterogenität der pharmakodynamischen Wirkungen dieser Substanzklasse jedoch auch andere ungünstige Nebenwirkungsspektren, wie z.B. Gewichtszunahme und Störungen des Lipid- und Glukosestoffwechsels, die manche Antipsychotika der zweiten Generation in erhöhtem Maße aufweisen (Rummel-Kluge et al., 2010). Hinsichtlich der Wirksamkeit auf die Negativsymptomatik zeigten Meta-Analysen, dass Antipsychotika der zweiten Generation anscheinend keine so deutlichen Verbesserungen bewirken können wie ursprünglich angenommen wurde (Moller, 2003; Moller and Czobor, 2015; Tandon et al., 2008) und dass auch nur wenige Vertreter dieser Substanzgruppe den klassischen Antipsychotika in dieser Indikation überlegen sind (Leucht et al., 2009).

1.3 Kognitive Störungen schizophrener Patienten

Kognitive Beeinträchtigungen, insbesondere Störungen der Aufmerksamkeit, wurden bereits von Kraepelin und Bleuler als Kernsymptomatik bei schizophrenen Patienten beschrieben (Bleuler, 1950; Kraepelin, 1919). Sie vertraten die Meinung, dass die kognitiven Symptome der Patienten, unabhängig von akuten oder remittierten Phasen der Erkrankung, einen relativ unveränderlichen und persistierenden Charakter besitzen würden. In der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts wurden die „kognitiven Denk-, Wahrnehmungs- und Handlungsstörungen“ in das Konzept der Basisstörungen von Huber übernommen (Huber, 1983). Dieses besagt u.a., dass neurokognitive Störungen bereits in einem präpsychotischen Stadium der Erkrankung auftreten und deren Verlauf und Prognose entscheidend beeinflussen würden.

Spätere Untersuchungen an eineiigen, hinsichtlich einer schizophrenen Erkrankung diskordanten, Zwillingspaaren zeigten, dass derjenige Zwilling mit späterer Erkrankung an Schizophrenie eine größere Beeinträchtigung kognitiver Funktionen aufwies als der gesunde Zwilling (Goldberg et al., 1995). Darüber hinaus zeichneten sich die nicht erkrankten Zwillinge dieser diskordanten Paare durch ungünstigere Ergebnisse in neurokognitiven Testverfahren als gesunde Kontroll-Zwillingspaare aus, sodass eine genetische Komponente für die kognitiven Störungen in Betracht gezogen werden muss. Hoch-Risiko-Untersuchungen an nahen Verwandten schizophrener Patienten zeigten ferner, dass diese im Vergleich zur Kontrollgruppe in vielen Fällen ebenfalls an latenten kognitiven Einbußen litten, die mitunter bereits im frühen Kindesalter manifest geworden waren (Cornblatt and Erlenmeyer-Kimling, 1985; Dworkin et al., 1993; Erlenmeyer-Kimling et al., 1993; Nuechterlein, 1983; Nuechterlein et al., 1994). Eine Hochrisiko-Studie von Byrne und Mitarbeitern (2003) an 157 Probanden mit erhöhtem Schizophrenie-Risiko und 34 gesunden Kontrollprobanden belegte mittels neuropsychologischer Testverfahren, dass womöglich nicht die schizophrene Erkrankung selbst, sondern ein genetischer Vulnerabilitätsfaktor, der mit eingeschränkten kognitiven Funktionsmöglichkeiten assoziiert sei, vererbt werde und die Wahrscheinlichkeit für eine spätere Krankheitsmanifestation erhöhe (Byrne et al., 2003). Dieser Befund könnte als weitere Bestätigung eines, u.a. kognitive Störungen beinhaltenden Vulnerabilitätskonzepts der Schizophrenie verstanden werden, das bereits 1987 von Nuechterlein formuliert worden war (Nuechterlein, 1987).

Diese Resultate sind seither vielfach repliziert und erweitert worden. Als Konsequenz sind kognitive Störungen in das Zentrum des Forschungsinteresses für Ätiopathogenese und Prognose der Schizophrenie gerückt (Keefe et al., 2016).

Während der letzten Jahrzehnte haben verschiedene Arbeiten übereinstimmend gezeigt, dass ein im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden erniedrigter Intelligenzquotient im jungen Erwachsenenalter einen Risikofaktor für ein späteres Erkrankungsrisiko an Schizophrenie darstellt (Davidson et al., 1999; Reichenberg et al., 2002). Diese Ergebnisse scheinen eher typisch für die Schizophrenie zu sein und in dieser Form beispielsweise bei bipolaren Patienten nicht vorzukommen (Reichenberg et al., 2002; Zammit et al., 2004), während über Beeinträchtigungen visuell-räumlicher Fähigkeiten bei beiden Erkrankungen prämorbid in gehäufterem Maße berichtet wird (Tiihonen et al., 2005). Es wird davon ausgegangen, dass ein Abfall intellektueller Leistungsfähigkeit von der Kindheit zur Adoleszenz einen entscheidenden Vulnerabilitätsindikator darstellt (Fuller et al., 2002; Reichenberg, 2005). Übereinstimmend mit diesen Befunden zeigen weitere Studien, dass klinisch gesunde Geschwister von schizophrenen Patienten gleichgerichtete, wenn auch zumeist weniger stark ausgeprägte kognitive Defizite aufweisen können (Asarnow et al., 2002; Egan et al., 2000). Störungen sowohl der Aufmerksamkeit als auch der allgemeinen intellektuellen Leistungsfähigkeit scheinen hier zu dominieren (Chen et al., 1998; Egan et al., 2000; Hughes et al., 2005).

Diese prämorbid kognitiven Störungen werden als Indikator für eine erhöhte Vulnerabilität gegenüber der Schizophrenie gewertet und größtenteils als Folge prä- und perinataler Hirnentwicklungsstörungen angesehen (Murray and Lewis, 1987; Weinberger, 1987). Bis heute konnte noch nicht eindeutig geklärt werden, ob dem Auftreten dieser prodromalen Symptome allein eine Störung in dieser frühen Entwicklungsphase zugrunde liegt, oder ob es sich vielmehr um einen progredienten neurodegenerativen Krankheitsprozess handeln könnte. Die Argumente der Befürworter einer neurodegenerativen Krankheitshypothese, zu denen auch Kraepelin gehörte, stehen denjenigen gegenüber, die eine neuronal-zelluläre Entwicklungsstörung (Neurodevelopmental-Hypothese) annehmen (Albus et al., 2002; Binder et al., 1998; Caspi et al., 2003; Fucetola et al., 2000; Keefe et al., 2016; Kurtz et al., 2005). Mittlerweile mehren sich jedoch Hinweise, dass sich beide Konzepte gegenseitig ergänzen könnten (Buoli et al., 2017). Das Konzept der „neurodevelopmental disorder“ wird heute als ätiopathogenetische Kerntheorie zur Erklärung der Vulnerabilität für Schizophrenie

verstanden. Genetische und exogene Faktoren (z.B. toxische oder entzündliche Faktoren) werden diesbezüglich als ursächlich betrachtet. Neben einer früh auftretenden Störung der Hirnentwicklung (prä- bzw. perinatal) werden auch später entstandene Entwicklungsstörungen (Pubertätsalter) in einem übergeordneten Zusammenhang von Reifungsstörungen des Gehirns als Teil des „neurodevelopmental“-Modells diskutiert (Rapoport et al., 2012). Darüberhinausgehend kommt es wahrscheinlich, zumindest bei einer Subgruppe schizophrener Patienten, im Rahmen des Verlaufs der Erkrankung zu weitergehenden Hirnveränderungen (Keshavan et al., 2005; Pantelis et al., 2005). Vor allem Harvey und Friedman zeigten in ihren Studien an älteren schizophrenen Patienten, dass die zunehmenden Beeinträchtigungen kognitiver Funktionen im Krankheitsverlauf, bei einigen dieser Patienten, sich weder anhand des klinischen Verlaufes noch durch neuropathologische postmortem Untersuchungen im Lichte einer dementiellen Entwicklung erklären ließen (Bowie and Harvey, 2005; Bowie et al., 2005; Davidson et al., 1996; Friedman et al., 2001; Friedman et al., 2002; Harvey et al., 1999a; Harvey et al., 1999b; Heaton et al., 1994; Purohit et al., 1998). Die Ergebnisse wurden dahingehend interpretiert, dass es sich um einen atypischen Verlauf schizophrener Erkrankungen handeln und eine generelle Progredienz kognitiver Störungen möglicherweise in sehr chronifizierten therapierefraktären Fällen auftreten könne. Unterstützt wird diese Vermutung durch Befunde von Studien mit bildgebenden Verfahren. Die Ergebnisse weisen auf eine Progredienz kortikaler Veränderungen bei schizophrenen Patienten in besonders therapierefraktären Fällen sowie bei Patienten mit einer frühen Erstmanifestation der Erkrankung bereits ab der ersten psychotischen Episode hin (Cahn et al., 2002a; Cahn et al., 2002b; Davis et al., 1998; DeLisi et al., 2004; Giedd et al., 1999; Lieberman et al., 2001; Rapoport et al., 1999).

Neben der Darstellung struktureller Hirnveränderungen mit Bildgebungsverfahren (Pantelis et al., 2005; Rapoport et al., 2012) haben in den letzten Jahren vor allem die funktionelle Bildgebung aber auch genetische Studien einen entscheidenden Beitrag zu einem besseren Verständnis der zu Grunde liegenden Neurobiologie kognitiver Störungen bei schizophrenen Patienten leisten können (Schmitt et al., 2015).

In funktionellen MRT-Studien demonstrieren schizophrene Patienten während der Durchführung von Daueraufmerksamkeitstests eine, im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden, herabgesetzte Aktivität im frontalen Kortex, temporoparietalen Regionen sowie im Bereich des Thalamus und des vorderen Cingulum (Buchsbaum et al.,

1992; Buchsbaum et al., 1990). Weiterhin scheinen Defizite in Leistungen des Arbeitsgedächtnisses mit Dysfunktionen im dorsolateralen präfrontalen Kortex korreliert zu sein, ein Befund, der bereits zu Beginn der Erkrankung nachweisbar ist (Snitz et al., 2005). Hierbei zeigen sich selbst bei den Patienten, die gesunden Kontrollprobanden vergleichbare Leistungen erzielen (Snitz et al., 2005), und auch bei kognitiv nicht beeinträchtigten Geschwistern schizophrener Patienten, Aktivitätsmuster, die auf beeinträchtigte präfrontale Ressourcen hindeuten (Callicott et al., 2003).

In genetischen Untersuchungen wurden vor allem Polymorphismen in dopaminergen wie auch in glutamatergen Systemen mit verschiedenen kognitiven Funktionen assoziiert. Im dopaminergen System sind vor allem Befunde zum COMT (Catecholamin-O-Methyltransferase)-Gen von Bedeutung (Egan et al., 2001). Eine höhere Aktivität des COMT-Gens, wie sie bei dem Vorhandensein eines Polymorphismus mit zwei Valin-Allelen auftritt, geht mit einem verstärkten Abbau von Dopamin und in Folge dessen mit einer niedrigeren synaptischen Dopaminkonzentration im präfrontalen Kortex einher. Dysfunktionen im Bereich der Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung, des verbalen Lernens und Gedächtnisses sowie Exekutivfunktionen und Arbeitsgedächtnisleistungen werden darauf zurückgeführt (Bilder et al., 2002b; Goldberg et al., 2003). Ferner machten Untersuchungen wahrscheinlich, dass der COMT Val(108/158)Met-Polymorphismus ein entscheidender Faktor hinsichtlich kognitiver Verbesserungen, insbesondere im Bereich des Arbeitsgedächtnisses, unter antipsychotischer Medikation sein könnte (Weickert et al., 2004). Im glutamatergen System bzw. in zu diesem eng assoziierten Regulationskreisen ergaben sich Befunde in den „Disrupted-in-schizophrenia 1“- (DISC1), Dysbindin-, Neuregulin-, GAD1-, RGS4-, GRM3- sowie G72-Genen. Diese zeigten einen Einfluss auf funktionelle Hirnveränderungen und kognitive Funktionen und waren mit einem höheren Schizophrenierisiko verbunden (Addington et al., 2005; Callicott et al., 2005; Harrison and Law, 2006; Harrison and Weinberger, 2005; Lewis et al., 2003). Aufgrund der Stabilität neurokognitiver Dysfunktionen im Krankheitsverlauf schizophrener Patienten wird dieser Symptomkomplex im Rahmen der genetischen Forschung als Endophänotyp angesehen (Burdick et al., 2006; Corvin et al., 2012). Die Schwierigkeiten bei der Suche nach Suszeptibilitätsgenen für komplexe Erkrankungen wie der Schizophrenie wird auf die ätiologische Heterogenität des klinischen, psychopathologisch definierten Krankheitsphänotyps zurückgeführt. Neurobiologische Krankheitskorrelate, die stabil über die Zeit und genetisch beein-

flusst sind, werden stattdessen als erfolgsversprechendere Zielphänotypen betrachtet, da sie von den unmittelbaren Geneffekten direkter beeinflusst sind und vermutlich einer weniger komplexen genetischen Determination unterliegen als der Krankheitsphänotyp.

Kognitive Störungen bei Schizophrenie umfassen zahlreiche Funktionsbereiche. Bei einer Konsensuskonferenz (NIMH-MATRICS-Conference) wurde Einigkeit über das Vorhandensein von Defiziten in den folgenden Bereichen erzielt: Arbeitsgedächtnis, Aufmerksamkeit/Vigilanz, verbales Lernen und Gedächtnis, visuelles Lernen und Gedächtnis, schlussfolgerndes Denken und Problemlösungsfähigkeiten, Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung sowie soziale Kognition (Green et al., 2004). Die kognitiven Defizite in den benannten Dimensionen sind zumeist von mäßiger bis starker Ausprägung und scheinen vom Krankheitsausbruch an bis ins mittlere Lebensalter eine relative Stabilität zu besitzen (Heaton et al., 1994; Heaton et al., 2001). Im Rahmen einer prospektiven 5-Jahres Studie an ersterkrankten schizophrenen Patienten konnten Albus et al. beobachten, dass neurokognitive Dysfunktionen bereits beim Ausbruch der Erkrankung vorhanden waren und im weiteren frühen Verlauf relativ stabil blieben (Albus et al., 2006). Ferner sollen die kognitiven Beeinträchtigungen schizophrener Patienten unabhängig vom Verlauf anderer psychotischer Symptomatiken und Syndrome sein (Hoff et al., 1999).

Unbestritten ist, dass kognitive Störungen eine hohe Korrelation mit Parametern des langfristigen Krankheitsverlaufes der Schizophrenie besitzen (Sharma and Antonova, 2003) und dass Patienten mit kognitiven Symptomen trotz guter Kontrolle anderer psychotischer Symptome im alltäglichen Leben signifikant beeinträchtigt sind (Andreasen et al., 2005).

Der Effekt klassischer Antipsychotika wie Haloperidol auf kognitive Fähigkeiten bei Patienten mit Schizophrenie ist umstritten (Mishara and Goldberg, 2004). Eine Erklärungsmöglichkeit diskrepanter Resultate mag hierbei der Einsatz unterschiedlicher Dosierungen sein (Moritz et al., 2002). Während höhere Dosierungen keine oder negative Effekte auf kognitive Parameter zu haben scheinen, gehen niedrigere Dosierungen, die möglicherweise zu einer Erhöhung der Dopaminkonzentration führen können, mit Verbesserungen kognitiver Defizite einher (Green et al., 2002; Keefe et al., 2004). Man muss jedoch davon ausgehen, dass klassische Antipsychotika auch in einem niedrigen Dosisregime durch das Auftreten von extrapyramidalmotorischen Störungen (EPMS) zu einer Verschlechterung kognitiver Leistungen führen können (Keefe et al.,

2004). Außerdem besitzen einige klassische Antipsychotika ausgeprägte antihistaminerge Eigenschaften, die aufgrund ihrer sedierenden Wirkung ebenso einen negativen Einfluss auf kognitive Funktionen ausüben können (Tashiro et al., 2002).

Die Frage, ob es durch die medikamentöse antipsychotische Behandlung möglich ist, kognitive Dysfunktionen bei schizophrenen Patienten günstig zu beeinflussen wird in der Literatur kontrovers diskutiert (Keefe and Harvey, 2012).

In frühen Studien mit atypischen Antipsychotika wie Clozapin, Olanzapin und Risperidon, aber auch Quetiapin, konnte eine günstige Beeinflussung kognitiver Störungen bei schizophrenen Patienten wahrscheinlich gemacht werden (Keefe et al., 1999; Meltzer and McGurk, 1999; Riedel et al., 2007a; Riedel et al., 2007b; Velligan et al., 2003). Diese Veränderungen wurden, anders als bei klassischen Antipsychotika, als relativ unabhängig von Verbesserungen der übrigen psychopathologischen Symptome beschrieben (Bilder et al., 2002a; Keefe et al., 2004; Purdon et al., 2000). Im Hinblick auf den Ausprägungsgrad kognitiver Defizite, die sich, abhängig vom Auswertungsverfahren, im Bereich von ein bis zwei Standardabweichungen unterhalb der Norm von gesunden Kontrollprobanden bewegen, zeigten sich atypische Antipsychotika in ihrer Wirksamkeit auf kognitive Beeinträchtigungen tendenziell sogar niedrig dosierten klassischen Antipsychotika überlegen (Keefe et al., 2004). Ungeklärt allerdings blieb, ob diese Effekte atypischer im Vergleich zu denjenigen klassischer Antipsychotika auch zu einem verbesserten funktionellen Outcome führen (Bellack et al., 2004; Velligan et al., 2003). Zeitliche Aspekte spielen möglicherweise in diesem Kontext eine wichtige Rolle (Hogarty et al., 2004), sodass Studien über längere Beobachtungszeiträume durchgeführt werden sollten.

Diesen anfänglichen positiven Berichten über eine günstige Beeinflussung kognitiver Symptome bei schizophrenen Patienten durch insbesondere Antipsychotika der zweiten Generation folgte in den weiteren Jahren eine gewisse Reduzierung der Erwartungen. In einem 2012 von Keefe et al. publizierten Review-Artikel schlussfolgern die Autoren, dass die meisten klinischen Studien zu diesem Thema methodologische Probleme hätten, wie z.B. eine zu kurze Beobachtungszeit und zu kleine Stichproben, und insgesamt statistisch zu „unterpower“ wären, um moderate Veränderungen der kognitiven Leistungen erfassen zu können (Keefe et al., 2013; Keefe and Harvey, 2012). Mittlerweile liegen Ergebnisse von langfristig angelegteren Studien (sechs Monate bis zwei Jahre) vor, die, zumindest bei ersterkrankten Patienten, zwar moderate, aber sig-

nifikante positive Einflüsse einer antipsychotischen Behandlung auf kognitive Symptome nahelegen (Crespo-Facorro et al., 2009; Davidson et al., 2009; Keefe et al., 2006; Keefe et al., 2007; Olivier et al., 2015; Purdon et al., 2000). Außer in einer dieser Studien (Purdon et al., 2000) konnten in allen anderen vergleichbare Verbesserungen der kognitiven Symptomatik zwischen den Behandlungsgruppen mit Antipsychotika der ersten und zweiten Generation festgestellt werden.

1.4 Pharmakogenetik in der antipsychotischen Therapie

Durch die Entwicklung und Einführung der Antipsychotika in den 50ziger Jahren haben sich die Möglichkeiten zur Behandlung von Erkrankungen aus dem schizophrenen Formenkreis weltweit verbessert und den Behandlungs- und Krankheitsverlauf vieler Betroffener günstig beeinflusst. Mittlerweile werden Antipsychotika nicht mehr nur zur Behandlung der Schizophrenie eingesetzt, sondern haben ihr Indikationsgebiet deutlich erweitert. Dies zeigt sich z.B. im Rahmen ihrer Verwendung zur antimanischen und antidepressiven Behandlung bei der bipolaren Störung (Cruz et al., 2010; Fountoulakis and Vieta, 2008) oder bei Verhaltensstörungen im gerontopsychiatrischen Bereich (Lochhead et al., 2016). Insbesondere die Einführung der Antipsychotika der zweiten Generation führte zu einer deutlichen Verbesserung hinsichtlich der Wirksamkeit und Verträglichkeit antipsychotischer Therapie (Moller, 2012) und eröffnete neue Möglichkeiten, wie beispielsweise hinsichtlich einer Verbesserung der schizophrenen Negativsymptomatik (Moller, 2016). Obwohl seither zahlreiche antipsychotische Präparate aus unterschiedlichen Stoffgruppen entwickelt wurden, die auch hinsichtlich ihrer Wirkmechanismen immer wieder neueren Hypothesen entsprachen, lässt sich eine ausgeprägte interindividuelle Variabilität hinsichtlich der Verträglichkeit und Wirksamkeit/Response beobachten. So spricht ein erheblicher Anteil der Patienten auf Standard-Dosierungen der Antipsychotika nicht ausreichend an oder reagiert mit Nebenwirkungen. Dies macht häufig eine Dosisreduktion bzw. einen Wechsel des Antipsychotikums erforderlich, verlängert damit möglicherweise die Dauer des stationären Aufenthaltes und wirkt sich insgesamt negativ auf die Compliance und die Adhärenz des Patienten aus.

Das Ansprechen auf die Behandlung ist ein komplexer interaktioneller Vorgang mit verschiedenen genetischen und nicht-genetischen Umgebungsfaktoren. Zu den nicht-

genetischen Faktoren zählen zahlreiche physiologische Parameter wie Alter und Geschlecht, Leber- und Nierenfunktion, aber auch so genannte Umgebungs- oder Lifestyle-Faktoren wie Ernährung, Bewegung, Alkohol und Nikotinkonsum. Genetische Faktoren beeinflussen diese Interaktion auf verschiedenen Ebenen, da sie einerseits in pharmakokinetische Parameter wie Resorption, Metabolisierung und Ausscheidung der Substanzen involviert sind, andererseits aber auch die Pharmakodynamik, also die Ebene der Wirkung auf die Zielproteine, erheblich beeinflussen.

Der Begriff Pharmakogenetik wurde von Friedrich Vogel geprägt, der aufgrund von Varianten in Genen eine erblich bedingte Variabilität im Ansprechen auf die Behandlung definierte (Vogel, 1978). Obwohl heutzutage im Rahmen der Zulassung von Antipsychotika, wie im übrigen für Medikamente insgesamt, ein strenger Wirksamkeits- und Verträglichkeitsnachweis in Zulassungsstudien gefordert wird, sprechen nur ca. 30-60% der Patienten auf die Behandlung mit einem bestimmten Medikament an (Spear et al., 2001) und ca. 7% entwickeln ernsthafte unerwünschte Nebenwirkungen (Lazarou et al., 1998; Pouget et al., 2014). Diese interindividuellen Unterschiede im Ansprechen auf die antipsychotische Behandlung und deren Verträglichkeit stellen für den klinisch tätigen Arzt eine enorme Herausforderung dar. Nicht selten gleicht es einem „trial and error“-Prinzip bis der Patient ein für ihn wirksames und verträgliches Medikament erhält. Um diesen Aufwand zu minimieren versucht die Pharmakogenetik einen Beitrag zu leisten, indem ein Schwerpunkt in der Erforschung von pharmakodynamischen und -kinetischen Wirkungsmechanismen gesetzt wurde. Obwohl das ursprüngliche Konzept ausschließlich die Gene betraf, welche die Bioverfügbarkeit der Medikamente beeinflussen, werden in der psychopharmakologischen Forschung mittlerweile vor allem diejenigen Gene untersucht, welche mit der Ätiopathologie der Schizophrenie in Beziehung stehen oder als Zielproteine der Psychopharmaka gelten. Seit einigen Jahren ist es auch möglich geworden, zuzüglich zu diesem klassischen Kandidatengen geleiteten Studienansatz genomweite Assoziationsstudien (GWAS) durchzuführen, die es ermöglichen, Millionen von SNP's über das gesamte Genom hypothesenfrei hinsichtlich einer Assoziation zu Wirksamkeit und Verträglichkeit von Pharmaka zu untersuchen (Pouget et al., 2014). Das Ziel der pharmakogenetischen Untersuchungen ist es, Mutationen bzw. sogenannte genetische Polymorphismen zu identifizieren, die den Behandlungserfolg oder das Auftreten von Nebenwirkungen vorher sagen können und somit eine sogenannte „maßgeschneiderte“ bzw. personalisierte Therapie ermöglichen sollen (Hamburg and Collins, 2010).

Antipsychotika werden in erheblichem Maße durch Cytochrom-P-450 (CYP) Enzyme metabolisiert, die damit eine wichtige Rolle in der Elimination, Wirksamkeit und Toxizität dieser Medikamente spielen. Daher sind alle Faktoren, welche die Funktion der CYP Enzyme beeinflussen, von Bedeutung. Dazu gehören zum einen Varianten in diesen Genen, die zu einer veränderten Expression führen. Zum anderen spielen Faktoren eine Rolle, die zu einer Hemmung oder Induktion der Enzyme durch gleichzeitig verabreichte Medikamente, Rauchen oder Lebensmittel, wie beispielsweise Grapefruitsaft, führen. Nur wenige der bisher bekannt gewordenen CYP-Enzyme sind für die Phase-I Metabolisierung der Antipsychotika von Bedeutung, wie vor allem CYP1A2, CYP2D6 und CYP3A4. Einige der Antipsychotika, wie Haloperidol oder Clozapin, werden durch mehr als ein CYP-Enzym metabolisiert, andere, wie zum Beispiel Ziprasidon, haben, zumindest nach heutigen Erkenntnissen, mehr Enzymspezifität und sind Substrat für nur ein CYP Enzym (Murray, 2006).

Genetische Varianten in CYP-Enzymen führen zur Expression verschiedener Phänotypen, wie zum Beispiel der „poor metabolizer (PM), intermediate (IM), extensive (EM) oder ultrarapid metabolizer (UM)“ (Brosen, 2004). Bei den PM liegt aufgrund eines inaktivierenden Allels keine aktive Enzymform vor, IM haben zumindest eine Kopie eines aktiven Allels und UM besitzen duplizierte oder amplifizierte Kopien des Gens. Die Konsequenz aus all diesen genetischen Varianten sind entweder erhöhte, eventuell auch toxische Substanzkonzentrationen bei den PM, oder erniedrigte, eventuell ineffektive bei den UM (Oscarson, 2003).

1.4.1 CYP-Pharmakogenetik, Interaktionen und Nebenwirkungen

Abgesehen von den Effekten des jeweiligen Genotyps auf die Funktion der CYP-Enzyme können die Vorgänge der Inhibition oder Induktion noch erheblichen Einfluss auf die Metabolisierungs-Kapazität und die Elimination der Substanzen haben. So kann ein zusätzlich verabreichtes Medikament, welches als Inhibitor für das metabolisierende CYP-Enzym auftritt, einen EM zu einem PM konvertieren und bei erhöhten Plasmaspiegeln eventuell auch schwere Nebenwirkungen auslösen. Da die Mehrzahl der schizophrenen Patienten zumindest phasenweise nicht in Monotherapie behandelt wird, besteht die große Wahrscheinlichkeit, dass es im Rahmen von Inhibition zu einer erhöhten Rate von Nebenwirkungen kommt (Hiemke, 2016). Vor allem Komedikation

mit Antidepressiva und hier wiederum mit selektiven Serotonin Wiederaufnahmehemmern, aber auch mit β -Blockern oder anderen Internistika, kann die Plasmaspiegel des Hauptmedikamentes erheblich erhöhen (Spina et al., 2003). Diese Interaktion ist vor allem bei denjenigen Patienten von großer Bedeutung, die aufgrund genetischer Varianten bereits als PM eingestuft werden (Grasmader et al., 2004).

Andererseits zählen aber eine Reihe von Substanzen wie Carbamazepin, Phenytoin und auch Hyperforin, der Wirkstoff von Johanniskraut, zu den sogenannten Enzyminduktoren. Dies bedeutet, dass sie die Expression mancher CYP Enzyme in der Leber induzieren. Damit werden die entsprechenden Substrate rascher metabolisiert und ausgeschieden. Wichtige induzierbare CYPs sind hier vor allem CYP1A2, CYP2C9, und CYP3A4 (Spina et al., 2003). Zusammen mit Umgebungsfaktoren wie Rauchen oder Alkoholkonsum, welche beide die CYP Aktivität induzieren, können genetische Faktoren zu erheblichen Unterschieden in der Metabolisierungsrate führen. So hat sich in einigen Studien gezeigt, dass die plötzliche Karez von Nikotin die Konzentration von Clozapin und die Nebenwirkungsrate drastisch erhöhen kann, dies ist vor allem bei PM der Fall (Bondolfi et al., 2005; Faber and Fuhr, 2004).

Viele Antipsychotika haben eine enge therapeutische Breite mit konzentrationsabhängigen Nebenwirkungen, die bereits bei Dosierungen auftreten die nur gering oberhalb der therapeutischen Dosis liegen (van der Weide et al., 2005). Zu diesen Nebenwirkungen gehören sowohl akute, eher unspezifische Nebenwirkungen wie orthostatische Störungen oder übermäßige Sedierung, aber auch solche, die eher mit dem Wirkmechanismus der Substanzen in Beziehung stehen, wie extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen (EPMS) und Spätdyskinesien (Ravyn et al., 2013). Die Ergebnisse hinsichtlich einer Assoziation zwischen der EPMS-Symptomatik mit den unterschiedlichen CYP2D6-Genotypen sind uneinheitlich. Fleeman et al. berichteten im Rahmen einer Meta-Analyse, dass in einer Mehrheit der Studien zu diesem Thema Patienten mit klassischen Antipsychotika behandelt wurden (Fleeman et al., 2011). Unter alleiniger Einbeziehung der prospektiven Studien in die Auswertung kamen die Autoren zu dem Ergebnis, dass die Studienteilnehmer mit PM- und IM-Status eine signifikant größere Wahrscheinlichkeit aufwiesen, Spätdyskinesien und Antipsychotika-induzierte extrapyramidal-motorische Störungen zu entwickeln als die Teilnehmer mit einem EM-Status. Zusätzlich entwickelten diejenigen mit einem PM-Status die entsprechenden Nebenwirkungen mit einer grösseren Ausprägung.

Heute lassen sich Genotypen relevanter CYP-Mutationen mittels DNA-Chip-Methoden (Microarrays) sehr rasch untersuchen. Mit dem AmpliChip CYP 450 Test können z.B. in einem Ansatz die Genotypen für CYP2C19 und CYP2D6 erfasst werden (van der Weide and Hinrichs, 2006).

1.4.2 Pharmakogenetik der Positiv- und Negativsymptomatik

Wie die meisten klassischen Antipsychotika haben auch die Antipsychotika der zweiten Generation ein Multi-Target Profil und wirken auf zahlreiche Neurotransmitter Systeme. Obwohl nach wie vor angenommen wird, dass antagonistische Effekte an dopaminergen Rezeptoren ein wesentliches Kriterium der antipsychotischen Wirkung darstellen, zeichnen sich atypische Antipsychotika vor allem durch ihre höhere Affinität für Serotonin-2A (5-HT_{2A}) Rezeptoren im Verhältnis zu den Dopamin-2 (DA₂) Rezeptoren aus und unterscheiden sich somit charakteristisch von den klassischen Antipsychotika (Nasrallah, 2007, 2008). Aufgrund dieses unterschiedlichen Wirkspektrums lässt sich auch das reduzierte Risiko für EPMS erklären. Aber auch Interaktionen mit zahlreichen anderen Rezeptoren, wie den histaminergen, adrenergen, glutamatergen und muskarinischen Rezeptoren sind beschrieben und definieren somit die charakteristischen Eigenschaften der Antipsychotika der zweiten Generation (Nasrallah, 2007). Aus diesem Grunde bieten sich Gene aus diesen Rezeptorsystemen als Kandidatengene für pharmakogenetische Untersuchungen an. Zusätzlich zu dem Ziel einer individualisierten Therapie könnte die Identifizierung genetischer Varianten von Rezeptoren, die mit dem therapeutischen Ansprechen assoziiert sind, auch einen wesentlichen Beitrag zur Aufklärung der Wirkmechanismen der Substanzen leisten (Arranz and de Leon, 2007; Pouget et al., 2014) sowie auch eine direkte oder indirekte ätiologische Bedeutung für die Erkrankung haben.

Zahlreiche Mutationen in Genen sind heute bekannt, nicht alle von ihnen führen zu direkten funktionellen Veränderungen der Rezeptoren. Allerdings können wir keinesfalls ausschließen, dass auch so genannte stille Mutationen erhebliche Einflüsse auf die Expression des Proteins und damit die Funktion des Rezeptors ausüben können. Mittlerweile werden die Ergebnisse der kandidatengenbezogenen Assoziationsstudien durch genomweite Forschungsansätze ergänzt, die hypothesenfreier Assoziationen zwischen der Response auf die antipsychotische Behandlung und diesbezüglicher möglicher genetischer Variationen untersucht (Pouget et al., 2014).

Dies eröffnet auch die Möglichkeit, Wirkmechanismen zu identifizieren, die außerhalb der Substrat-Rezeptor-Wirkung liegen und bisher nur ansatzweise bekannt sind.

Ausgangspunkt für die pharmakogenetische Forschung in der Psychiatrie war eine frühe Untersuchung einer Assoziation zwischen einer Mutation im Serotonin-2A (5-HT_{2A}) Rezeptor Gen (T102C) und der Clozapin Response (Arranz et al., 1995). Obwohl es sich hierbei um eine stille Mutation ohne direkt nachweisbaren funktionellen Effekt handelt, wurden zahlreiche Assoziationsstudien durchgeführt, um die Bedeutung des 5-HT_{2A}-Rezeptors hinsichtlich der Response auf Antipsychotika zu belegen. Viele Studien mit positivem wie auch negativem Resultat machen deutlich, dass die Ergebnisse nicht einfach zu interpretieren sind. Auch wenn in einer Zusammenfassung aller Studien, inklusive einer Meta-Analyse, eine schwache Beziehung zwischen dem 5-HT_{2A}-Polymorphismus und dem generellen Ansprechen auf die Behandlung mit Antipsychotika festgestellt werden konnte, scheint dieser Einfluss eher mäßig zu sein. Ähnliche Befunde wurden auch für Varianten im 5-HT_{2C}-Gen erhoben (Kirchheiner et al., 2004).

Diese widersprüchlichen Ergebnisse weisen unter anderem darauf hin, dass der Begriff der Response eindeutiger definiert werden sollte. Neuere Untersuchungen unterstützen diese Hypothese und machen deutlich, dass genetische Varianten im 5-HT_{2A}- und 5-HT_{2C}-Rezeptor zuverlässiger mit der Verbesserung einzelner Symptome, vor allem mit der Negativ- oder Positiv-Symptomatik, mit kognitiven Symptomen oder mit dem Auftreten von Nebenwirkungen in Beziehung stehen als mit „Response“ im Allgemeinen (Arranz and de Leon, 2007). Mit diesem Ansatz zeigten sich in den letzten Jahren interessante positive Befunde für den 5-HT_{2A}-Rezeptor sowie für andere relevante Kandidatengene, deren Validität jedoch noch gesichert und repliziert werden muss. Interessant scheint hierbei der 5-HT_{1A}-Rezeptor zu sein, der vor allem bei der Negativ- Symptomatik und kognitiven Störungen eine wichtige Rolle spielt (Mossner et al., 2009; Reynolds et al., 2006; Wang et al., 2008).

Ähnlich verhält es sich auch hinsichtlich der Befunde mit den Dopamin-Rezeptor Varianten. Von den bisher bekannten fünf Dopamin-Rezeptoren sind vor allem das DR₂, DR₃, und DR₄ Rezeptor-Gen untersucht worden. Obwohl einige Studien eine Beziehung zwischen einer Variante in der Promoter Region (-141Ins/Del) des DR₂ Rezeptors und der Response auf Clozapin, Olanzapin und Risperidon zeigten und auch der DR₃ Ser9Gly Polymorphismus als Response-Kriterium eine Bedeutung zu haben

scheint, sind diese Befunde nicht eindeutig zu bewerten (Hwang et al., 2010; Pouget et al., 2014; Zhang et al., 2010).

Zahlreiche andere Rezeptor Gen-Varianten wurden bisher im Hinblick auf Response untersucht und könnten in der Zukunft von Bedeutung sein. Dazu gehören Rezeptoren des Glutamatsystems aufgrund ihrer Interaktionen mit den Dopamin-Rezeptoren und NMDA-Rezeptoren (Beteiligung von Negativsymptomatik und kognitiven Störungen), es werden aber auch Proteine aus der Signaltransduktions-Kaskade jenseits der Rezeptorebene untersucht.

Im Rahmen von genomweiten Untersuchungen wurde z.B. das Zinc-finger domain-containing protein (ZNF)804A als potentiell Kandidatengen identifiziert (Li et al., 2011; Riley et al., 2010). Das A-Allel des ZNF804A rs1344706 Polymorphismus war hierbei assoziiert mit Veränderungen in der cerebralen Konnektivität bei Patienten mit Schizophrenie (Esslinger et al., 2009). Die funktionellen Mechanismen des Zusammenhangs zwischen ZNF804A und cerebraler Konnektivität werden weiterhin untersucht. Im Hinblick auf die Pharmakogenetik konnte in einer Studie von Xiao et al. keine Assoziation zwischen rs1344706 und der übergreifenden antipsychotischen Response nachgewiesen werden (Xiao et al., 2011). Jedoch wurde in zwei anderen Studien über eine signifikante Assoziation des A-Allels von ZNF804A und einer geringeren Verbesserung der Positivsymptomatik während der antipsychotischen Behandlung berichtet (Mossner et al., 2012; Zhang et al., 2012). Den in den beiden zuletzt genannten Studien beobachteten Assoziationen zwischen rs1344706 und der antipsychotischen Wirksamkeit der Behandlung könnte eine direkte antipsychotische Wirkung von ZNF804A zugrunde liegen. Allerdings ist der genaue Wirkmechanismus noch nicht geklärt, weshalb auch indirekte, über andere Faktoren der Signalkaskade vermittelte, Effekte eine Rolle spielen können. Effektgrößen von genetischen Variationen und deren Assoziationen mit der antipsychotischen Response sind generell moderat (OR=0.18–0.82), sodass keine Variation eines Kandidatengens diese in einer klinisch signifikanten Größenordnung vorhersagen kann (Zhang and Malhotra, 2011).

1.4.3 Pharmakogenetik neurokognitiver Dysfunktionen

Bisher wurden nur wenige molekulargenetische Studien zur Erforschung der Wirkung der antipsychotischen Behandlung auf neurokognitive Dysfunktionen bei schizophre-

nen Patienten durchgeführt, obwohl sich neurokognitive Dysfunktionen als Endophänotyp der Schizophrenie als Zielkriterium anbieten (Burdick et al., 2011). Dies gilt insbesondere da die Durchführung und Auswertung neuropsychologischer Testverfahren im Vergleich zu der oft subjektiveren Einschätzung von klinischen Symptomen eine gut objektivierbare, standardisierte und reliable Alternative darstellen können.

Als im Rahmen einer pharmakogenetischen Untersuchung an 756 schizophrenen Patienten aus der CATIE-Studie 21 verschiedene Response-Phänotypen mit verschiedenen klinischen Symptomen als Untersuchungskriterien ausgewertet wurden, gehörte die Veränderung kognitiver Testergebnisse über acht Wochen zu einem von zwei Phänotyp-Genotyp Konstellationen, die die studienweite Korrektur auf multiples Testen statistisch überstand. Unabhängig davon, welches Antipsychotikum die Studienprobanden erhalten hatten, diejenigen, die mindestens eine Kopie des seltenen Allels des Polymorphismus rs7778604 im GRM8 (metabotroper Glutamat Rezeptor 8)-Gen besaßen, verbesserten sich signifikant hinsichtlich einer Aufgabe im Verbalen Lernen, während die homozygoten Träger des häufigeren Allels eine Verschlechterung in dieser testpsychologischen Aufgabe über acht Wochen zeigten (Need et al., 2009). Zwar wurde die CATIE-Studie nicht für pharmakogenetische Fragestellungen konzipiert. Jedoch kann dieser Ansatz zeigen, dass Veränderungen neurokognitiver Symptome bei antipsychotisch behandelten schizophrenen Patienten ein günstiges Zielkriterium hinsichtlich pharmakogenetischer Fragestellungen darstellen können.

Im dopaminergen System wurde vor allem das Enzym Catechol-O-Methyltransferase (COMT) hinsichtlich pharmakogenetischer Fragestellungen untersucht. In einer Studie konnte gezeigt werden, dass der Genotyp COMTVal158Met Arbeitsgedächtnisleistungen und eine Aktivierung des dorsolateralen präfrontalen Kortex bei schizophrenen Patienten mit einer achtwöchigen Olanzapin-Behandlung prädizieren konnte (Bertolino et al., 2004). Dabei zeigten Träger des Met158 Allels bessere kognitive Funktionsleistungen als Träger der Val158 Allel-Variante. Ähnliche Ergebnisse konnten in einer Studie von Weickert et al. gezeigt werden, in der homozygote Träger des Met158 Allels während einer Behandlung mit Antipsychotika versus Placebo signifikant bessere Arbeitsgedächtnisleistungen absolvierten als homozygote Träger mit dem Allel Val158 (Weickert et al., 2004). In einer Studie von Woodward et al. zeigten die Met158 Allel-Träger signifikant bessere Leistungen in Tests zu Exekutivfunktionen und Arbeitsgedächtnisleistungen im Vergleich zu den Val158 Allel-Trägern während einer sechsmonatigen Behandlung mit Clozapin (Woodward et al., 2007).

Trotz der vielfältigen beschriebenen Assoziationen zwischen Kandidatengenen des glutamatergen Systems und der Schizophrenie wurde bisher aus pharmakogenetischer Sicht keine bekannte Studie über Assoziationen mit einem speziellen Fokus auf neurokognitive Symptome publiziert. In einer Auswertung von Daten aus der CATIE-Studie konnten Need et al. signifikante Assoziationen zwischen SNP's in den GRM7 und GRM8-Genen und einer Verbesserung neuropsychologischer Testergebnisse bei Patienten zeigen (Need et al., 2009), die darauf hinweisen, dass diese Gene in der Veränderung neurokognitiver Dysfunktionen bei schizophrenen Patienten während einer antipsychotischen Behandlung eine Rolle spielen könnten.

Neurokognitive Symptome dienten auch als Zielkriterium in einer genomweiten Assoziationsstudie zur antipsychotischen Response bei einer Substichprobe von 738 schizophrenen Patienten aus der CATIE-Studie (McClay et al., 2011). In dieser Untersuchung konnten sechs SNP's identifiziert werden, die innerhalb oder in großer Nähe zu den Genen EHF, SLC26A9, DRD2, GPR137B, CHST8 und IL1A lokalisiert und mit Verbesserungen in verschiedenen neurokognitiven Funktionsbereichen assoziiert waren. Ein signifikantes Ergebnis wurde z.B. für den SNP rs286913 im EHF-Gen gefunden, der mit der Ziprasidon-Wirkung auf die Vigilanz assoziiert war. Ferner waren die SNP's rs11240594 im SLC26A9-Gen und rs11677416 im IL1A-Gen assoziiert mit der Wirkung von Olanzapin auf die Bearbeitungsgeschwindigkeit und das Arbeitsgedächtnis. Obgleich die funktionellen Wirkungsmechanismen der Gene in Bezug auf die schizophrene Erkrankung bzw. die psychopharmakologische Behandlung noch nicht geklärt sind, schlussfolgerten die Autoren, dass die Einbeziehung neurokognitiver Symptome in pharmakogenetische Fragestellungen sinnvoll sein kann.

1.4.4 Genetische Varianten und Nebenwirkungen

Nicht nur die gewünschten, auch die unerwünschten Arzneimittelwirkungen, kommen durch die Interaktion mit Rezeptoren zustande, weshalb das spezifische Rezeptorbindungsprofil der einzelnen Substanzen dazu beitragen könnte, das Auftreten von Nebenwirkungen zu erklären. Zum Beispiel werden Substanzen mit höherer Affinität zu Histamin-H₁-Rezeptoren häufiger mit stark sedierenden Effekten sowie Gewichtszunahme verbunden, andererseits ist die Affinität zu muskarinischen Rezeptoren mit anticholinergen Effekten, wie Mundtrockenheit, Obstipation oder Sehstörungen assoziiert. Die Wirkung an Dopamin-Rezeptoren, die vor allem die antipsychotische Wirkung

der Medikamente vermitteln soll, ist vermutlich auch für die Auslösung von extrapyramidalmotorischen Störungen verantwortlich. Vor allem aber metabolische Störungen mit Gewichtszunahme, Störungen der Glukose-Homöostase und Dyslipidämien sowie gelegentlich auch ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen verkomplizieren die Behandlung und verschlechtern die langfristige Compliance und Adhärenz der Patienten (Cramer and Rosenheck, 1998; Tschoner et al., 2007). Forschungsergebnisse in diesem Bereich der Pharmakogenetik sind aufgrund stärkerer Effektgrößen und einer größeren Anzahl publizierter Replikationsstudien in unabhängigen Stichproben generell eindeutiger als diejenigen zur Therapieresponse. Dies mag auch an der generell besser objektivierbar- und messbaren Natur der Nebenwirkungen im Vergleich zu der, bereits beschriebenen, größeren Komplexität und Schwierigkeit in der Erfassung von Therapieresponse liegen.

Obwohl Gewichtszunahmen auch schon in der Behandlung mit klassischen Antipsychotika beobachtet wurden, scheint bei einigen Antipsychotika der zweiten Generation, vor allem Clozapin, Olanzapin, Risperidon und Quetiapin, ein besonders hohes abgestuftes Risiko zu bestehen (Sussman, 2003). Weitere Erfahrungen haben gezeigt, dass eine frühe und rasche Zunahme innerhalb der ersten Behandlungs-Wochen ein Prädiktor für persistierende Gewichtsveränderungen und eventuell auch für die Entwicklung des metabolischen Syndroms darstellt (Muller et al., 2005). Da diese Störungen bei einem Teil der Patienten irreversibel zu sein scheinen ist die Identifizierung von Risikomarkern im Rahmen dieser Thematik besonders wünschenswert.

Die Bedeutung genetischer Faktoren für diese unerwünschten Wirkungen ließ sich in Zwillingsstudien hinsichtlich einer Clozapin-induzierten Gewichtszunahme darstellen (Theisen et al., 2005). Mittlerweile ist bekannt, dass etwa 200 Gene an der Kontrolle des Essverhaltens beteiligt sind, darunter auch einige Rezeptoren, die im Rahmen der Pathophysiologie der Schizophrenie eine Rolle spielen bzw. auch Bestandteile von Rezeptorprofilen atypischer Antipsychotika sind. Eine Schlüsselfunktion in der Regulation von Hunger und Sättigung kommt vor allem den serotonergen und histaminergen Systemen zu. Auch das adrenerge System ist wesentlich an der Regulation der Energiebalance beteiligt, so zum Beispiel durch Stimulierung der Thermogenese und Lipid-Mobilisierung aus dem Fettgewebe. Daraus ergibt sich, dass Gene aus diesen Systemen möglicherweise besonders interessante Kandidatengene für die Antipsychotika-induzierte Gewichtszunahme darstellen.

In zahlreichen Untersuchungen wurde versucht, verlässliche Risikogene zu identifizieren. Nach den ersten positiven Befunden von Reynolds und Kollegen, welche eine Beziehung zwischen einer genetischen Variante in der Promoter-Region (759C/T) des 5-HT_{2C} Rezeptors und der Gewichtszunahme unter Clozapin zeigen konnten (Buckland et al., 2005; Hill and Reynolds, 2007, 2011; Reynolds et al., 2003; Yuan et al., 2000), wiesen weitere Studien darauf hin, dass mit dieser funktionellen Variante eine Gewichtszunahme nicht nur im Rahmen einer Behandlung mit Clozapin sondern auch mit anderen atypischen Antipsychotika zu begründen war (Muller and Kennedy, 2006). Offensichtlich scheint das T-Allel einen protektiven Effekt auszuüben, da Patienten mit zumindest einem dieser Allele deutlich weniger an Gewicht zunehmen. Obwohl es einige Studien gab welche diese Befunde nicht bestätigen konnten, scheint der Einfluss von genetischen Varianten im 5-HT_{2C} Rezeptor-Gen doch einen deutlichen Einfluss auf die Gewichtszunahme unter atypischen Antipsychotika zu haben (Reynolds et al., 2005; Zhang and Malhotra, 2013). Ausgehend von einer genomweiten Assoziationsstudie (Malhotra et al., 2012), deren Ergebnisse auch in unabhängigen Stichproben repliziert wurden (Chowdhury et al., 2013; Czerwensky et al., 2013a, b), konnte in den letzten Jahren auch das A-Allel des Melanokortin-4-Rezeptors als Risikofaktor für eine Antipsychotika-induzierte Gewichtszunahme identifiziert werden. In dem Versuch, eine mögliche Gewichtszunahme aufgrund von genetischen Varianten vorhersagen zu können, werden auch Kandidatengene jenseits des serotonergen Systems untersucht. Eines dieser Gene ist das „synaptosomal associated protein“ (SNAP), das sowohl an der Freisetzung von Neurotransmittern als auch an der Regulation von Hunger und Sättigung beteiligt ist. Hier ergaben sowohl eigene Untersuchungen (Musil et al., 2008) als auch die von anderen Arbeitsgruppen eine Beziehung eines Genotyps des SNAP-25-Gens zur Gewichtszunahme unter einer Therapie mit atypischen Antipsychotika (Muller et al., 2005).

Die Agranulozytose ist eine seltene, aber potentiell tödliche Nebenwirkung der Clozapin-Behandlung (kumulative Inzidenz 0,8% bis 1,5% innerhalb des ersten Jahres der Behandlung). Trotz seiner nachgewiesenen Wirksamkeit bei der Behandlung der therapieresistenten Schizophrenie wird Clozapin aufgrund des Agranulozytose-Risikos zurückhaltend verordnet (Meltzer, 2012).

Einige klassische menschliche Leukozyten-Antigen-(HLA)-Allele zeigten in kleinen Stichproben Assoziationen zu Clozapin-induzierter Agranulozytose, jedoch wurden diese Ergebnisse bisher noch nicht repliziert (Zhang and Malhotra, 2013). Der HLA-

DQB1-Polymorphismus G6672C (rs113332494) zeigte eine Assoziation mit der Clozapin induzierten Agranulozytose in zwei unabhängigen Stichproben (Athanasίου et al., 2011). Aus diesem Grunde ist G6672C in den pharmakogenetischen Test PGx-Predict:CLOZAPINE® (PGx Health, Division of Clinical Data, Inc.) integriert worden, der zur Vorhersage einer Clozapin induzierten Agranulozytose kommerziell genutzt werden konnte. Der Test soll eine 21%ige Sensitivität sowie eine 98%ige Spezifität besitzen (Athanasίου et al., 2011), wurde jedoch aufgrund einer fehlenden klinischen Nachfrage wieder vom Markt genommen. Mittlerweile konnten im Rahmen einer genomweiten Analyse der Clozapin-induzierten Agranulozytose auch verschiedene Kandidatengene identifiziert werden, die nicht zu den HLA-Genen gehören (Tiwari et al., 2014). Dieses Ergebnis bedarf noch einer weiteren Replizierung in unabhängigen Stichproben.

Spätdyskinesien stellen eine potentiell irreversible Nebenwirkung der antipsychotischen Behandlung dar, die bei rund 25% schizophrener Patienten, die über einen längeren Zeitraum mit klassischen Antipsychotika behandelt wurden, auftreten (Margolese et al., 2005). Es gibt Hinweise auf moderate Assoziationen zwischen Allelen der Gene CYP2D6 (Fleeman et al., 2011), DRD2 (Zai et al., 2007) und HTR2A (Lerer et al., 2005) mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von Spätdyskinesien im Behandlungsverlauf. In einer genomweiten Analyse von Syu et al. konnte eine Assoziation zwischen Polymorphismen des Gens Sulfat-Proteoglykan2, perlecan (HSPG2) und Spätdyskinesien unter antipsychotischer Behandlung gezeigt werden (Syu et al., 2010). Dieser Befund konnte anhand von zwei unabhängigen Stichproben repliziert werden (Greenbaum et al., 2012).

1.4.5 Genexpressionsstudien

Die stetige technologische Weiterentwicklung in den Bereichen der Molekulargenetik, Molekularbiologie und Statistik sowie die Verfügbarkeit der Sequenzinformationen des humanen Genomprojekts ermöglichen mittlerweile eine globale Analyse aller exprimierten Gene, bzw. Transkripte („Genomics, bzw. Transcriptomics“) und Proteine (Proteomics) einer Zelle, eines Gewebes oder Organismus. Die Anwendung dieser Technologien ermöglicht nicht nur einen besseren Einblick in die biologischen Mechanismen der Krankheitsentstehung, sondern könnte letztendlich auch zur Identifikation

sogenannter Biomarker führen, die sowohl Diagnosestellung als auch Therapie verbessern können.

Die Analyse von differentiellen Genexpressionsprofilen lieferte innerhalb der letzten Jahre einige vielversprechende Hinweise auf Dysfunktionen innerhalb verschiedener Gehirnregionen, Zell-Typen und zellulären Prozessen bei schizophrenen Störungen (Horvath et al., 2011). Die Methoden dieser auch als Epigenetik bezeichneten Disziplin gliedern sich im Bereich der Schizophrenieforschung grob in die Untersuchung von DNA-Methylierung und andere chemische DNA-Modifikationen durch epigenomweite Assoziationsstudien (EWAS), posttranslationale Histonmodifikationen sowie Chromatin-Nukleosomen-Remodeling-Prozesse (Cariaga-Martinez and Paz, 2017). Zahlreiche Kandidatengene der Schizophrenie, wie RGS4, Disrupted in Schizophrenia (DISC1), Glutamic Acid Decarboxylase 67 (GAD67), Dysbindin, Metabotroper Glutamat Rezeptor 3 (mGluR3) und Neuregulin zeigten sowohl eine veränderte Genexpression bei schizophrenen Patienten als auch eine Assoziation zwischen genetischen Varianten und schizophrenen Störungen (Horvath et al., 2011).

Erste Studien über die Rolle der Promotor-Methylierung bei schizophrenen Erkrankungen fokussierten auf die epigenetische Regulierung der Reelin-Expression des RELN-Gens. Dieses extrazelluläre Matrix-Protein spielt eine Rolle in der Formation synaptischer Funktionskreise (Rice and Curran, 2001) und seine veränderte Expression wurde in früheren Studien mit der Pathogenese der Schizophrenie in Zusammenhang gebracht (Impagnatiello et al., 1998). Viele Arbeitsgruppen erforschten seitdem die Rolle der Reelin-Regulierung und deren Methylierungsprozesse am Promotor Gen (Chen et al., 2002) und konnten zeigen, dass dieser Mechanismus möglicherweise bei schizophrenen Patienten verändert ist (Abdolmaleky et al., 2005; Grayson et al., 2005; Tamura et al., 2007). Bis heute ist nicht eindeutig geklärt, ob die Veränderungen in der Reelin-Expression als eine Ursache oder Folge der Pathologie der Schizophrenie einzuordnen sind (Veldic et al., 2004).

Auch im Bereich der Genexpressionsforschung wurde es durch epigenomweite Untersuchungen möglich, hypothesenfreier Kandidatengene zu identifizieren, deren biologische funktionelle Rolle in der Pathogenese der Schizophrenie jedoch weiterhin geklärt werden muss (Alelu-Paz et al., 2016; Chen et al., 2014; Numata et al., 2014; Pidsley et al., 2014; Wockner et al., 2015; Wockner et al., 2014).

Im Hinblick auf pharmakogenetische Fragestellungen ergaben sich aus dieser Forschungsrichtung bisher noch nicht so viele Resultate. Hervorzuheben sind Befunde

über die Funktion von Valproat, welches zum einen als Histon-Deacetylase-Inhibitor fungieren soll, andererseits in Kombination mit Clozapin bzw. Sulpirid Chromatin-re-modeling Effekte zeigte, die einen günstigen Einfluss auf die bei der Schizophrenie und bipolaren Störung beobachtete GABAerge Unterfunktion ausüben soll (Costa et al., 2009; Dong et al., 2008).

2 Relevante Originalarbeiten

Ziele der hier darzustellenden Studien waren die Untersuchung von Assoziationen zwischen genetischen Polymorphismen und der Wirksamkeit einer antipsychotischen Behandlung auf die Symptomatik und kognitive Dysfunktionen schizophrener Patienten. Im Folgenden werden in diesem Kapitel die Ergebnisse von vier eigenen Originalarbeiten zu diesem Themenkomplex zusammenfassend dargestellt.

2.1 Assoziationen von Homer-1 Polymorphismen mit der Psychopathologie und der Therapieresponse schizophrener Patienten

Spellmann, I. et al. Homer-1 polymorphisms are associated with psychopathology and response to treatment in schizophrenic patients. *J Psychiatr Res.* 2011 Feb;45(2):234-41. doi: 10.1016/j.jpsychires.2010.06.004. Epub 2010 Jul 3.

2.2 Assoziationen von Pleckstrin homology domain containing 6 protein (PLEKHA6) Polymorphismen mit der Psychopathologie und der Therapie-response schizophrener Patienten

Spellmann, I. et al. Pleckstrin homology domain containing 6 protein (PLEKHA6) polymorphisms are associated with psychopathology and response to treatment in schizophrenic patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2014 Jun 3;51: 190-5. doi: 10.1016/j.pnpbp.2014.02.006. Epub 2014 Feb 25.

2.3 Assoziationen zwischen SNAP-25 Polymorphismen und kognitiven Dysfunktionen in der Behandlung schizophrener Patienten mit atypischen Antipsychotika

Spellmann, I. et al. Associations of SNAP-25 polymorphisms with cognitive dysfunctions in Caucasian patients with schizophrenia during a brief trial of treatment with atypical antipsychotics. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2008 Sep;258(6):335-44. doi: 10.1007/s00406-007-0800-9. Epub 2008 Mar 17.

2.4 Assoziationen zwischen NEUROD2 Polymorphismen und kognitiven Dysfunktionen in der Behandlung schizophrener Patienten mit atypischen Antipsychotika

Spellmann, I. et al. Associations of NEUROD2 polymorphisms and change of cognitive dysfunctions in schizophrenia and schizoaffective disorder after eight weeks of antipsychotic treatment. *Cogn Neuropsychiatry*. 2017 Jul;22(4):280-297. doi: 10.1080/13546805.2017.1322502. Epub 2017 May 4.

3 Diskussion

Die Schizophrenie ist eine der schwerwiegendsten psychiatrischen Erkrankungen mit einer Prävalenz von 0,5 – 1% und einer jährlichen Inzidenzrate von 0,05%. Über die Weiterentwicklung der modernen Psychopharmakotherapie und anderer Therapieverfahren ist es in den letzten Jahrzehnten gelungen, die Erkrankung effektiver behandeln zu können, um vielen Patienten einen chronischen Verlauf mit einhergehenden psychosozialen Folgen zu ersparen. Im Bereich der medikamentösen Therapie war es insbesondere durch die Einführung der Antipsychotika der zweiten Generation möglich, den Patienten eine zum Teil wirksamere, aber vor allem, hinsichtlich eines geringeren Risikos für die durch die klassischen Präparate häufiger ausgelösten extrapyramidal-motorischen Störungen, verträglichere Behandlung anbieten zu können. Mit der Zeit stellte sich heraus, dass auch die sehr heterogene Substanzgruppe der Antipsychotika der zweiten Generation eigene spezifische Nebenwirkungsprofile, wie z.B. eine Gewichtszunahme, Veränderungen im Lipid- oder Glukosestoffwechsel oder ein erhöhtes kardiales Risiko, mit sich brachte (Rojo et al., 2015). Die Auswahl einer geeigneten Medikation ist im klinischen Alltag aus vielerlei Hinsicht häufig noch ein „trial-and error“-Prinzip mit einigen Auswahlversuchen bevor eine zufriedenstellende Balance zwischen Wirkung und Verträglichkeit der medikamentösen Behandlung gefunden wird. Dies ist problematisch, da hierdurch das Risiko für eine Zunahme an unerwünschten Nebenwirkungen steigt und eine fehlende Wirksamkeit der Medikation zu einer insgesamt schlechteren Behandlungsprognose führt (Perkins et al., 2005).

Bezüglich der Wirksamkeit und Verträglichkeit eines Antipsychotikums gibt es eine grosse interindividuelle Varianz. Dies kann dazu führen, dass ein bestimmtes Präparat bei dem einen Patienten bereits beim ersten Behandlungsversuch zu einer vollständigen Remission der Symptomatik führt, während es bei jemand anderem keine Wirksamkeit zeigt oder sogar zu unerwünschten Nebenwirkungen in Form von extrapyramidal-motorischen Störungen oder Gewichtszunahme führt. Während Umgebungsfaktoren wie Lebensgewohnheiten (Rauchen, Diät etc.), demographische Unterschiede (Geschlecht, Ethnien) und der Gesundheitsstatus (Begleitmedikation, Erkrankungen) zu dieser Varianz beitragen, konnte man vor allem auch genetische Unterschiede als Ursache identifizieren (Gebhardt et al., 2010; Mata et al., 2001; Muller et al., 2001; Vojvoda et al., 1996; Youssef et al., 1989). Ausgehend von dieser zugrundeliegenden genetischen Regulierung der Response auf eine antipsychotische Behandlung kann

die Pharmakogenetik das Potential entwickeln, eindeutigeren Hinweise für eine optimierte Behandlung zu bieten. Das Ziel der Pharmakogenetik in der Behandlung der Schizophrenie ist es, das gegenwärtige „trial and error“-Behandlungsparadigma durch ein personalisiertes Behandlungsangebot zu ersetzen, welches es Klinikern erlauben würde, dem Patienten, ausgehend von seinem individuellen genetischen Profil, das optimale Antipsychotikum in der für ihn optimalen Dosierung anbieten zu können (Hamburg and Collins, 2010). Außerdem können pharmakogenetische Studien dazu beitragen, Hinweise über zugrundeliegende neurobiologische Störungen zu geben.

Die hier dargestellten eigenen Originalarbeiten sind als ein Beitrag im Rahmen des übergeordneten Zieles zu verstehen, Befunde zu einzelnen Genpolymorphismen den Gesamterkenntnissen in diesem Fachgebiet hinzuzufügen bzw. auch andere Arbeitsgruppen dazu zu motivieren, die Hinweise aus unseren Arbeiten zu replizieren.

Besonders im Hinblick auf zwei der in unseren Studien beschriebenen genetischen Polymorphismen hat sich die Datenlage in der Literatur deutlich erweitert. Genetische Polymorphismen des synaptosomal-associated protein of 25 kDa (SNAP-25) wurden mittlerweile vielfach mit der Schizophrenie (Dai et al., 2014; Wang et al., 2015) und anderen psychiatrischen Erkrankungen assoziiert, vor allem in Bezug auf das Attention-Deficit-Hyperactivity-Syndrom (ADHS) (Brophy et al., 2002), aber auch im Hinblick auf die bipolare Störung (Etain et al., 2010) und die Major Depression (Wang et al., 2015). Dabei wurde der von uns speziell mit kognitiven Dysfunktionen, insbesondere mit verbalen Gedächtnisleistungen und Exekutivfunktionen schizophrener Patienten im Rahmen einer antipsychotischen Behandlung, assoziiert gefundene SNAP-25 Ddel-Polymorphismus (rs1051312) von anderen Autoren interessanterweise auch mit dem ADHS-Syndrom (Brophy et al., 2002) sowie in einer anderen Studie mit dem Verhaltensmerkmal der Impulsivität assoziiert (Nemeth et al., 2013). Dieses Verhaltensmerkmal ordneten die Autoren dem ADHS-Syndrom, aber auch beispielsweise dem Suchtverhalten zu. Antonucci et al. folgerten im Rahmen einer Übersichtsarbeit über das SNAP-25-Protein, dass dieses aufgrund seiner vielfältigen genetischen Assoziationen zu verschiedenen psychiatrischen Erkrankungsbildern möglicherweise als ein gemeinsames biologisches Substrat die Grundlage für verschiedene „Synaptopathien“ darstellen könnte (Antonucci et al., 2016).

Ein ebenfalls von unserer Arbeitsgruppe untersuchtes vielfach mit der Schizophrenie assoziiertes Protein stellt Homer 1 dar. In Tiermodellen folgte auf eine Ketamin-Verabreichung regelmäßig eine Erhöhung der Homer 1a Gen-Expression im Striatum

(Iasevoli et al., 2007). Dies ist deshalb von Bedeutung, da Ketamin als NMDA-Rezeptor-Antagonist eine Unterfunktion des glutamatergen Systems auslöst, die auch als möglicher pathogenetischer Mechanismus der Psychoseentstehung angesehen wird (Rapoport et al., 2012). In humanen Studien konnte eine höhere Expression eines Homer 1-Polymorphismus bei schizophrenen Patienten im Vergleich zu Kontrollen beobachtet werden (Norton et al., 2003). Auch konnten psychotische Symptome bei Parkinson-Patienten mit dem A-Allel des rs4704559 Homer 1-Polymorphismus assoziiert werden (De Luca et al., 2009). Aus pharmakogenetischer Sicht ist es interessant, dass die Homer 1a-Expression durch die Behandlung mit Antipsychotika verändert wird. Dies stellt mittlerweile einen vielfach replizierten Befund dar (de Bartolomeis et al., 2002; Iasevoli et al., 2011; Iasevoli et al., 2010a; Iasevoli et al., 2010b).

Die hier zusammengestellten Arbeiten sollen einen thematischen Brückenschlag, ausgehend von Untersuchungen zur differentiellen Wirksamkeit unterschiedlicher Antipsychotika auf die Symptomatik und neurokognitive Dysfunktionen bei schizophrenen Patienten, über die Untersuchung von einzelnen genetischen Polymorphismen und deren mögliche Zusammenhänge mit der Pathogenese der Schizophrenie bis hin zu pharmakogenetischen Fragestellungen, darstellen. Hierbei diene die Untersuchung von Veränderungen der Psychopathologie in Form von Positiv- und Negativsymptomatik sowie neurokognitiven Dysfunktionen als primäres Zielkriterium. Neurokognitive Dysfunktionen stellen zudem ein neurobiologisches Krankheitskorrelat der Schizophrenie dar, welches im Rahmen des Endophänotypenkonzepts stellvertretend für die Gesamterkrankung wichtige Erkenntnisse über die Pathogenese der Schizophrenie und pharmakogenetische Aspekte beitragen könnte.

Da die Schizophrenie eine multifaktorielle Erkrankung darstellt, können Einzelbefunde keinen hinreichenden Erklärungsansatz für die Pathogenese dieser Erkrankung in ihrer Gesamtheit darstellen.

In den letzten Jahren wurden zahlreiche Studien durchgeführt, um der Hypothese einer individuellen, standardisierten Therapie auf Basis genetischer Varianten gerecht zu werden. Obwohl es einige positive Hinweise gibt, ist die Übertragung der Ergebnisse in den klinischen Alltag bisher kaum möglich. Vor allem im Hinblick auf die Response können bislang kaum direkte Empfehlungen gegeben werden. Die Befunde hinsichtlich einer möglichen Assoziation mit Nebenwirkungen sind dagegen positiver zu bewerten (Plesnicar, 2015).

Als eine der möglichen Ursachen ist die geringe Anzahl der Patienten in den einzelnen Studien anzuführen. Aufgrund zahlreicher weiterer methodischer Unterschiede, wie Untersuchungen akuter oder chronischer Patienten, die teilweise schon als Therapie Non-Responder gelten, lassen sich die Ergebnisse nur selten in Meta-Analysen zusammenführen. Darüber hinaus bestehen erheblich ethnische Unterschiede in der Häufigkeit der einzelnen Polymorphismen der Rezeptorgene, so dass die Befunde aus unterschiedlichen Populationen meist nicht generalisiert übertragen werden können. Ein weiteres wichtiges Kriterium für den bisher mangelnden Erfolg der pharmakogenetischen Untersuchungen ist die Tatsache, dass bei komplexen Vorgängen nicht nur ein Gen, sondern eine Reihe von Genen mit zahlreichen Interaktionen untereinander und mit den Umgebungsfaktoren, eine Rolle spielen und ein einzelnes Gen nur einen geringen Anteil an der Varianz des Phänotyps der Erkrankung erklärbar macht.

Dennoch stellt die Pharmakogenetik ein auch weiterhin wichtiges Teilgebiet genetischer Forschung dar, um die Grundlagen durch bereits bestehendes und noch zu erarbeitendes Wissen für die Umsetzung und Überführung in die klinische Praxis durch zukünftig möglicherweise besser entwickelte technische Methoden zu legen. Mittlerweile sind bereits einige laborchemische Tests auf dem Markt, die vor allem auf das CYP450-System-gesteuerte Metabolisierungsverhalten fokussieren. Ausgehend von dem 2005 zugelassenen AmpliChip™ CYP450 Test sind dies zusätzlich namentlich der DMET™ Plus Solution-Test, der GeneSight®-Test, der Genecept™ Assay-Test und der PGxPredict: CLOZAPINE®-Test. Der zuletzt genannte dient zur Einschätzung des individuellen genetischen Risikos, eine Clozapin induzierte Agranulozytose zu entwickeln.

Zusammenfassend ist zu vermerken, dass gegenwärtig bereits einige Informationen mit einer signifikanten Evidenz über eine Vielzahl genetischer Variationen im Hinblick auf die antipsychotische Wirksamkeit und Verträglichkeit vorliegen und erste kommerzielle Tests zur praktischen Anwendung pharmakogenetischen Wissens entwickelt wurden. Dennoch befindet sich die Implementierung pharmakogenetischen Wissens in die Praxis in einem frühen Stadium und es bedarf sicherlich noch einiger weiterer Forschung in diesem Bereich, um eine wirklich personalisierte Anwendung möglich zu machen.

4 Literatur

- Abdolmaleky, H.M., Cheng, K.H., Russo, A., Smith, C.L., Faraone, S.V., Wilcox, M., Shafa, R., Glatt, S.J., Nguyen, G., Ponte, J.F., Thiagalingam, S., Tsuang, M.T., 2005. Hypermethylation of the reelin (RELN) promoter in the brain of schizophrenic patients: a preliminary report. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 134b(1), 60-66.
- Abi-Dargham, A., 2004. Do we still believe in the dopamine hypothesis? New data bring new evidence. *Int J Neuropsychopharmacol* 7 Suppl 1, S1-5.
- Abi-Dargham, A., Moore, H., 2003. Prefrontal DA transmission at D1 receptors and the pathology of schizophrenia. *Neuroscientist* 9(5), 404-416.
- Addington, A.M., Gornick, M., Duckworth, J., Sporn, A., Gogtay, N., Bobb, A., Greenstein, D., Lenane, M., Gochman, P., Baker, N., Balkissoon, R., Vakkalanka, R.K., Weinberger, D.R., Rapoport, J.L., Straub, R.E., 2005. GAD1 (2q31.1), which encodes glutamic acid decarboxylase (GAD67), is associated with childhood-onset schizophrenia and cortical gray matter volume loss. *Mol Psychiatry* 10(6), 581-588.
- Aghajanian, G.K., Marek, G.J., 2000. Serotonin model of schizophrenia: emerging role of glutamate mechanisms. *Brain Res Brain Res Rev* 31(2-3), 302-312.
- Albus, M., Hubmann, W., Mohr, F., Hecht, S., Hinterberger-Weber, P., Seitz, N.N., Kuchenhoff, H., 2006. Neurocognitive functioning in patients with first-episode schizophrenia : results of a prospective 5-year follow-up study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 256(7), 442-451.
- Albus, M., Hubmann, W., Scherer, J., Dreikorn, B., Hecht, S., Sobizack, N., Mohr, F., 2002. A prospective 2-year follow-up study of neurocognitive functioning in patients with first-episode schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 252(6), 262-267.
- Alelu-Paz, R., Carmona, F.J., Sanchez-Mut, J.V., Cariaga-Martinez, A., Gonzalez-Corpas, A., Ashour, N., Orea, M.J., Escanilla, A., Monje, A., Guerrero Marquez, C., Saiz-Ruiz, J., Esteller, M., Ropero, S., 2016. Epigenetics in Schizophrenia: A Pilot Study of Global DNA Methylation in Different Brain Regions Associated with Higher Cognitive Functions. *Front Psychol* 7, 1496.
- Andreasen, N., Nasrallah, H.A., Dunn, V., Olson, S.C., Grove, W.M., Ehrhardt, J.C., Coffman, J.A., Crosssett, J.H., 1986. Structural abnormalities in the frontal system in schizophrenia. A magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 43(2), 136-144.
- Andreasen, N.C., 1982. Negative symptoms in schizophrenia. Definition and reliability. *Arch Gen Psychiatry* 39(7), 784-788.
- Andreasen, N.C., Carpenter, W.T., Jr., Kane, J.M., Lasser, R.A., Marder, S.R., Weinberger, D.R., 2005. Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. *Am J Psychiatry* 162(3), 441-449.
- Andreasen, N.C., Olsen, S., 1982. Negative v positive schizophrenia. Definition and validation. *Arch Gen Psychiatry* 39(7), 789-794.
- Andreasen, N.C., Swayze, V.W., 2nd, Flaum, M., Yates, W.R., Arndt, S., McChesney, C., 1990. Ventricular enlargement in schizophrenia evaluated with computed tomographic scanning. Effects of gender, age, and stage of illness. *Arch Gen Psychiatry* 47(11), 1008-1015.
- Antonucci, F., Corradini, I., Fossati, G., Tomasoni, R., Menna, E., Matteoli, M., 2016. SNAP-25, a Known Presynaptic Protein with Emerging Postsynaptic Functions. *Front Synaptic Neurosci* 8, 7.
- Arranz, M., Collier, D., Sodhi, M., Ball, D., Roberts, G., Price, J., Sham, P., Kerwin, R., 1995. Association between clozapine response and allelic variation in 5-HT_{2A} receptor gene. *Lancet* 346(8970), 281-282.
- Arranz, M.J., de Leon, J., 2007. Pharmacogenetics and pharmacogenomics of schizophrenia: a review of last decade of research. *Mol Psychiatry* 12(8), 707-747.
- Asarnow, R.F., Nuechterlein, K.H., Subotnik, K.L., Fogelson, D.L., Torquato, R.D., Payne, D.L., Asamen, J., Mintz, J., Guthrie, D., 2002. 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(11), 1053-1060.

Athanasidou, M.C., Dettling, M., Cascorbi, I., Mosyagin, I., Salisbury, B.A., Pierz, K.A., Zou, W., Whalen, H., Malhotra, A.K., Lencz, T., Gerson, S.L., Kane, J.M., Reed, C.R., 2011. Candidate gene analysis identifies a polymorphism in HLA-DQB1 associated with clozapine-induced agranulocytosis. *J Clin Psychiatry* 72(4), 458-463.

Baare, W.F., Hulshoff Pol, H.E., Hijman, R., Mali, W.P., Viergever, M.A., Kahn, R.S., 1999. Volumetric analysis of frontal lobe regions in schizophrenia: relation to cognitive function and symptomatology. *Biol Psychiatry* 45(12), 1597-1605.

Bandura, A., 1977. Self-efficacy: toward a unifying theory of behavioral change. *Psychol Rev* 84(2), 191-215.

Bellack, A.S., Schooler, N.R., Marder, S.R., Kane, J.M., Brown, C.H., Yang, Y., 2004. Do clozapine and risperidone affect social competence and problem solving? *Am J Psychiatry* 161(2), 364-367.

Benes, F.M., 2015. The GABA system in schizophrenia: cells, molecules and microcircuitry. *Schizophr Res* 167(1-3), 1-3.

Benros, M.E., Nielsen, P.R., Nordentoft, M., Eaton, W.W., Dalton, S.O., Mortensen, P.B., 2011. Autoimmune diseases and severe infections as risk factors for schizophrenia: a 30-year population-based register study. *Am J Psychiatry* 168(12), 1303-1310.

Berman, K.F., Illowsky, B.P., Weinberger, D.R., 1988. Physiological dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. IV. Further evidence for regional and behavioral specificity. *Arch Gen Psychiatry* 45(7), 616-622.

Bertolino, A., Caforio, G., Blasi, G., De Candia, M., Latorre, V., Petruzzella, V., Altamura, M., Nappi, G., Papa, S., Callicott, J.H., Mattay, V.S., Bellomo, A., Scarabino, T., Weinberger, D.R., Nardini, M., 2004. Interaction of COMT (Val(108/158)Met) genotype and olanzapine treatment on prefrontal cortical function in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 161(10), 1798-1805.

Bilder, R.M., Goldman, R.S., Volavka, J., Czobor, P., Hoptman, M., Sheitman, B., Lindenmayer, J.P., Citrome, L., McEvoy, J., Kunz, M., Chakos, M., Cooper, T.B., Horowitz, T.L., Lieberman, J.A., 2002a. Neurocognitive effects of clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol in patients with chronic schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 159(6), 1018-1028.

Bilder, R.M., Volavka, J., Czobor, P., Malhotra, A.K., Kennedy, J.L., Ni, X., Goldman, R.S., Hoptman, M.J., Sheitman, B., Lindenmayer, J.P., Citrome, L., McEvoy, J.P., Kunz, M., Chakos, M., Cooper, T.B., Lieberman, J.A., 2002b. Neurocognitive correlates of the COMT Val(158)Met polymorphism in chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry* 52(7), 701-707.

Binder, J., Albus, M., Hubmann, W., Scherer, J., Sobizack, N., Franz, U., Mohr, F., Hecht, S., 1998. Neuropsychological impairment and psychopathology in first-episode schizophrenic patients related to the early course of illness. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 248(2), 70-77.

Bishop, R.J., Golden, C.J., MacInnes, W.D., Chu, C.C., Ruedrich, S.L., Wilson, J., 1983. The BPRS in assessing symptom correlates of cerebral ventricular enlargement in acute and chronic schizophrenia. *Psychiatry Res* 9(3), 225-231.

Bleuler, E., 1950. *Dementia praecox for the Group of Schizophrenias* International University Press, New York., Zinkin J. (Ed.).

Bondolfi, G., Morel, F., Crettol, S., Rachid, F., Baumann, P., Eap, C.B., 2005. Increased clozapine plasma concentrations and side effects induced by smoking cessation in 2 CYP1A2 genotyped patients. *Ther Drug Monit* 27(4), 539-543.

Bottlender, R., Sato, T., Jager, M., Wegener, U., Wittmann, J., Strauss, A., Moller, H.J., 2003. The impact of the duration of untreated psychosis prior to first psychiatric admission on the 15-year outcome in schizophrenia. *Schizophr Res* 62(1-2), 37-44.

Bottlender, R., Wegener, U., Wittmann, J., Strauss, A., Moller, H.J., 1999. Deficit syndromes in schizophrenic patients 15 years after their first hospitalisation: preliminary results of a follow-up study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 249 Suppl 4, 27-36.

Bowie, C.R., Harvey, P.D., 2005. Cognition in schizophrenia: impairments, determinants, and functional importance. *Psychiatr Clin North Am* 28(3), 613-633, 626.

Bowie, C.R., Tsapelas, I., Friedman, J., Parrella, M., White, L., Harvey, P.D., 2005. The longitudinal course of thought disorder in geriatric patients with chronic schizophrenia. *Am J Psychiatry* 162(4), 793-795.

Braff, D.L., Tamminga, C.A., 2017. Endophenotypes, Epigenetics, Polygenicity and More: Irv Gottesman's Dynamic Legacy. *Schizophr Bull* 43(1), 10-16.

Brophy, K., Hawi, Z., Kirley, A., Fitzgerald, M., Gill, M., 2002. Synaptosomal-associated protein 25 (SNAP-25) and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): evidence of linkage and association in the Irish population. *Mol Psychiatry* 7(8), 913-917.

Brosen, K., 2004. Some aspects of genetic polymorphism in the biotransformation of antidepressants. *Therapie* 59(1), 5-12.

Buchsbaum, M.S., Haier, R.J., Potkin, S.G., Nuechterlein, K., Bracha, H.S., Katz, M., Lohr, J., Wu, J., Lottenberg, S., Jerabek, P.A., et al., 1992. Frontostriatal disorder of cerebral metabolism in never-medicated schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry* 49(12), 935-942.

Buchsbaum, M.S., Nuechterlein, K.H., Haier, R.J., Wu, J., Sicotte, N., Hazlett, E., Asarnow, R., Potkin, S., Guich, S., 1990. Glucose metabolic rate in normals and schizophrenics during the Continuous Performance Test assessed by positron emission tomography. *Br J Psychiatry* 156, 216-227.

Buckland, P.R., Hoogendoorn, B., Guy, C.A., Smith, S.K., Coleman, S.L., O'Donovan, M.C., 2005. Low gene expression conferred by association of an allele of the 5-HT_{2C} receptor gene with antipsychotic-induced weight gain. *Am J Psychiatry* 162(3), 613-615.

Buoli, M., Serati, M., Caldiroli, A., Cremaschi, L., Altamura, A.C., 2017. Neurodevelopmental Versus Neurodegenerative Model of Schizophrenia and Bipolar Disorder: Comparison with Physiological Brain Development and Aging. *Psychiatr Danub* 29(1), 24-27.

Burdick, K.E., Gopin, C.B., Malhotra, A.K., 2011. Pharmacogenetic approaches to cognitive enhancement in schizophrenia. *Harv Rev Psychiatry* 19(3), 102-108.

Burdick, K.E., Lencz, T., Funke, B., Finn, C.T., Szeszko, P.R., Kane, J.M., Kucherlapati, R., Malhotra, A.K., 2006. Genetic variation in DTNBP1 influences general cognitive ability. *Hum Mol Genet* 15(10), 1563-1568.

Byrne, M., Clafferty, B.A., Cosway, R., Grant, E., Hodges, A., Whalley, H.C., Lawrie, S.M., Owens, D.G., Johnstone, E.C., 2003. Neuropsychology, genetic liability, and psychotic symptoms in those at high risk of schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 112(1), 38-48.

Cahn, W., Hulshoff Pol, H.E., Bongers, M., Schnack, H.G., Mandl, R.C., Van Haren, N.E., Durston, S., Koning, H., Van Der Linden, J.A., Kahn, R.S., 2002a. Brain morphology in antipsychotic-naïve schizophrenia: a study of multiple brain structures. *Br J Psychiatry Suppl* 43, s66-72.

Cahn, W., Hulshoff Pol, H.E., Lems, E.B., van Haren, N.E., Schnack, H.G., van der Linden, J.A., Schothorst, P.F., van Engeland, H., Kahn, R.S., 2002b. Brain volume changes in first-episode schizophrenia: a 1-year follow-up study. *Arch Gen Psychiatry* 59(11), 1002-1010.

Callicott, J.H., Mattay, V.S., Verchinski, B.A., Marenco, S., Egan, M.F., Weinberger, D.R., 2003. Complexity of prefrontal cortical dysfunction in schizophrenia: more than up or down. *Am J Psychiatry* 160(12), 2209-2215.

Callicott, J.H., Straub, R.E., Pezawas, L., Egan, M.F., Mattay, V.S., Hariri, A.R., Verchinski, B.A., Meyer-Lindenberg, A., Balkissoon, R., Kolachana, B., Goldberg, T.E., Weinberger, D.R., 2005. Variation in DISC1 affects hippocampal structure and function and increases risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102(24), 8627-8632.

Cariaga-Martinez, A., Paz, R.A., 2017. Rethinking the Epigenetic Framework to Unravel the Molecular Pathology of Schizophrenia. *Int J Mol Sci* 18(4).

Carlsson, A., Waters, N., Waters, S., Carlsson, M.L., 2000. Network interactions in schizophrenia - therapeutic implications. *Brain Res Brain Res Rev* 31(2-3), 342-349.

Caspi, A., Reichenberg, A., Weiser, M., Rabinowitz, J., Kaplan, Z., Knobler, H., Davidson-Sagi, N., Davidson, M., 2003. Cognitive performance in schizophrenia patients assessed before and following the first psychotic episode. *Schizophr Res* 65(2-3), 87-94.

Chen, C., Zhang, C., Cheng, L., Reilly, J.L., Bishop, J.R., Sweeney, J.A., Chen, H.Y., Gershon, E.S., Liu, C., 2014. Correlation between DNA methylation and gene expression in the brains of patients with bipolar disorder and schizophrenia. *Bipolar Disord* 16(8), 790-799.

Chen, W.J., Liu, S.K., Chang, C.J., Lien, Y.J., Chang, Y.H., Hwu, H.G., 1998. Sustained attention deficit and schizotypal personality features in nonpsychotic relatives of schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 155(9), 1214-1220.

Chen, Y., Sharma, R.P., Costa, R.H., Costa, E., Grayson, D.R., 2002. On the epigenetic regulation of the human reelin promoter. *Nucleic Acids Res* 30(13), 2930-2939.

Chowdhury, N.I., Tiwari, A.K., Souza, R.P., Zai, C.C., Shaikh, S.A., Chen, S., Liu, F., Lieberman, J.A., Meltzer, H.Y., Malhotra, A.K., Kennedy, J.L., Muller, D.J., 2013. Genetic association study between antipsychotic-induced weight gain and the melanocortin-4 receptor gene. *Pharmacogenomics J* 13(3), 272-279.

Cornblatt, B.A., Erlenmeyer-Kimling, L., 1985. Global attentional deviance as a marker of risk for schizophrenia: specificity and predictive validity. *J Abnorm Psychol* 94(4), 470-486.

Corvin, A., Donohoe, G., Hargreaves, A., Gallagher, L., Gill, M., 2012. The cognitive genetics of neuropsychiatric disorders. *Curr Top Behav Neurosci* 12, 579-613.

Costa, E., Chen, Y., Dong, E., Grayson, D.R., Kundakovic, M., Maloku, E., Ruzicka, W., Satta, R., Veldic, M., Zhubi, A., Guidotti, A., 2009. GABAergic promoter hypermethylation as a model to study the neurochemistry of schizophrenia vulnerability. *Expert Rev Neurother* 9(1), 87-98.

Craddock, N., Owen, M.J., 2010. The Kraepelinian dichotomy - going, going... but still not gone. *Br J Psychiatry* 196(2), 92-95.

Cramer, J.A., Rosenheck, R., 1998. Compliance with medication regimens for mental and physical disorders. *Psychiatr Serv* 49(2), 196-201.

Creese, I., Burt, D.R., Snyder, S.H., 1996. Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of antischizophrenic drugs. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 8(2), 223-226.

Crespo-Facorro, B., Rodriguez-Sanchez, J.M., Perez-Iglesias, R., Mata, I., Ayesa, R., Ramirez-Bonilla, M., Martinez-Garcia, O., Vazquez-Barquero, J.L., 2009. Neurocognitive effectiveness of haloperidol, risperidone, and olanzapine in first-episode psychosis: a randomized, controlled 1-year follow-up comparison. *J Clin Psychiatry* 70(5), 717-729.

Cruz, N., Sanchez-Moreno, J., Torres, F., Goikolea, J.M., Valenti, M., Vieta, E., 2010. Efficacy of modern antipsychotics in placebo-controlled trials in bipolar depression: a meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* 13(1), 5-14.

Czerwensky, F., Leucht, S., Steimer, W., 2013a. Association of the common MC4R rs17782313 polymorphism with antipsychotic-related weight gain. *J Clin Psychopharmacol* 33(1), 74-79.

Czerwensky, F., Leucht, S., Steimer, W., 2013b. MC4R rs489693: a clinical risk factor for second generation antipsychotic-related weight gain? *Int J Neuropsychopharmacol* 16(9), 2103-2109.

Dai, D., Wang, Y., Yuan, J., Zhou, X., Jiang, D., Li, J., Zhang, Y., Yin, H., Duan, S., 2014. Meta-analyses of 10 polymorphisms associated with the risk of schizophrenia. *Biomed Rep* 2(5), 729-736.

Davidson, M., Galderisi, S., Weiser, M., Werbeloff, N., Fleischhacker, W.W., Keefe, R.S., Boter, H., Keet, I.P., Prelipceanu, D., Rybakowski, J.K., Libiger, J., Hummer, M., Dollfus, S., Lopez-Ibor, J.J., Hranov, L.G., Gaebel, W., Peuskens, J., Lindefors, N., Riecher-Rossler, A., Kahn, R.S., 2009. Cognitive effects of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: a randomized, open-label clinical trial (EUFEST). *Am J Psychiatry* 166(6), 675-682.

Davidson, M., Harvey, P., Welsh, K.A., Powchik, P., Putnam, K.M., Mohs, R.C., 1996. Cognitive functioning in late-life schizophrenia: a comparison of elderly schizophrenic patients and patients with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 153(10), 1274-1279.

Davidson, M., Reichenberg, A., Rabinowitz, J., Weiser, M., Kaplan, Z., Mark, M., 1999. Behavioral and intellectual markers for schizophrenia in apparently healthy male adolescents. *Am J Psychiatry* 156(9), 1328-1335.

Davis, K.L., Buchsbaum, M.S., Shihabuddin, L., Spiegel-Cohen, J., Metzger, M., Frecska, E., Keefe, R.S., Powchik, P., 1998. Ventricular enlargement in poor-outcome schizophrenia. *Biol Psychiatry* 43(11), 783-793.

Davis, K.L., Kahn, R.S., Ko, G., Davidson, M., 1991. Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am J Psychiatry* 148(11), 1474-1486.

de Bartolomeis, A., Aloj, L., Ambesi-Impiombato, A., Bravi, D., Caraco, C., Muscettola, G., Barone, P., 2002. Acute administration of antipsychotics modulates Homer striatal gene expression differentially. *Brain Res Mol Brain Res* 98(1-2), 124-129.

De Luca, V., Annesi, G., De Marco, E.V., de Bartolomeis, A., Nicoletti, G., Pugliese, P., Muscettola, G., Barone, P., Quattrone, A., 2009. HOMER1 promoter analysis in Parkinson's disease: association study with psychotic symptoms. *Neuropsychobiology* 59(4), 239-245.

Dean, B., 2003. The cortical serotonin2A receptor and the pathology of schizophrenia: a likely accomplice. *J Neurochem* 85(1), 1-13.

DeLisi, L.E., Sakuma, M., Maurizio, A.M., Relja, M., Hoff, A.L., 2004. Cerebral ventricular change over the first 10 years after the onset of schizophrenia. *Psychiatry Res* 130(1), 57-70.

DeMyer, M.K., Gilmor, R.L., Hendrie, H.C., DeMyer, W.E., Augustyn, G.T., Jackson, R.K., 1988. Magnetic resonance brain images in schizophrenic and normal subjects: influence of diagnosis and education. *Schizophr Bull* 14(1), 21-37.

Dolan, R.J., Fletcher, P., Frith, C.D., Friston, K.J., Frackowiak, R.S., Grasby, P.M., 1995. Dopaminergic modulation of impaired cognitive activation in the anterior cingulate cortex in schizophrenia. *Nature* 378(6553), 180-182.

Dong, E., Nelson, M., Grayson, D.R., Costa, E., Guidotti, A., 2008. Clozapine and sulpiride but not haloperidol or olanzapine activate brain DNA demethylation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105(36), 13614-13619.

Dworkin, R.H., Cornblatt, B.A., Friedmann, R., Kaplansky, L.M., Lewis, J.A., Rinaldi, A., Shilliday, C., Erlenmeyer-Kimling, L., 1993. Childhood precursors of affective vs. social deficits in adolescents at risk for schizophrenia. *Schizophr Bull* 19(3), 563-577.

Egan, M.F., Goldberg, T.E., Gscheidle, T., Weirich, M., Bigelow, L.B., Weinberger, D.R., 2000. Relative risk of attention deficits in siblings of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 157(8), 1309-1316.

Egan, M.F., Goldberg, T.E., Kolachana, B.S., Callicott, J.H., Mazzanti, C.M., Straub, R.E., Goldman, D., Weinberger, D.R., 2001. Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98(12), 6917-6922.

Egerton, A., Chaddock, C.A., Winton-Brown, T.T., Bloomfield, M.A., Bhattacharyya, S., Allen, P., McGuire, P.K., Howes, O.D., 2013. Presynaptic striatal dopamine dysfunction in people at ultra-high risk for psychosis: findings in a second cohort. *Biol Psychiatry* 74(2), 106-112.

Erlenmeyer-Kimling, L., Cornblatt, B.A., Rock, D., Roberts, S., Bell, M., West, A., 1993. The New York High-Risk Project: anhedonia, attentional deviance, and psychopathology. *Schizophr Bull* 19(1), 141-153.

Esslinger, C., Walter, H., Kirsch, P., Erk, S., Schnell, K., Arnold, C., Haddad, L., Mier, D., Opitz von Boberfeld, C., Raab, K., Witt, S.H., Rietschel, M., Cichon, S., Meyer-Lindenberg, A., 2009. Neural mechanisms of a genome-wide supported psychosis variant. *Science* 324(5927), 605.

Etain, B., Dumaine, A., Mathieu, F., Chevalier, F., Henry, C., Kahn, J.P., Deshommes, J., Bellivier, F., Leboyer, M., Jamain, S., 2010. A SNAP25 promoter variant is associated with early-onset bipolar disorder and a high expression level in brain. *Mol Psychiatry* 15(7), 748-755.

Faber, M.S., Fuhr, U., 2004. Time response of cytochrome P450 1A2 activity on cessation of heavy smoking. *Clin Pharmacol Ther* 76(2), 178-184.

Falkai, P., Rossner, M.J., Schulze, T.G., Hasan, A., Brzozka, M.M., Malchow, B., Honer, W.G., Schmitt, A., 2015. Kraepelin revisited: schizophrenia from degeneration to failed regeneration. *Mol Psychiatry* 20(6), 671-676.

Falkai, P., Schneider-Axmann, T., Honer, W.G., 2000. Entorhinal cortex pre-alpha cell clusters in schizophrenia: quantitative evidence of a developmental abnormality. *Biol Psychiatry* 47(11), 937-943.

Falkai, P., Steiner, J., Malchow, B., Shariati, J., Knaus, A., Bernstein, H.G., Schneider-Axmann, T., Kraus, T., Hasan, A., Bogerts, B., Schmitt, A., 2016. Oligodendrocyte and Interneuron Density in Hippocampal Subfields in Schizophrenia and Association of Oligodendrocyte Number with Cognitive Deficits. *Front Cell Neurosci* 10, 78.

Falkai, P.S., R; Lincoln, T.; Schaub, A.; Hasan, A., 2017. *Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie*. Springer Reference Medizin.

Farber, N.B., 2003. The NMDA receptor hypofunction model of psychosis. *Ann N Y Acad Sci* 1003, 119-130.

Fleeman, N., Dundar, Y., Dickson, R., Jorgensen, A., Pushpakom, S., McLeod, C., Pirmohamed, M., Walley, T., 2011. Cytochrome P450 testing for prescribing antipsychotics in adults with schizophrenia: systematic review and meta-analyses. *Pharmacogenomics J* 11(1), 1-14.

Fountoulakis, K.N., Vieta, E., 2008. Treatment of bipolar disorder: a systematic review of available data and clinical perspectives. *Int J Neuropsychopharmacol* 11(7), 999-1029.

Friedman, J.I., Harvey, P.D., Coleman, T., Moriarty, P.J., Bowie, C., Parrella, M., White, L., Adler, D., Davis, K.L., 2001. Six-year follow-up study of cognitive and functional status across the lifespan in schizophrenia: a comparison with Alzheimer's disease and normal aging. *Am J Psychiatry* 158(9), 1441-1448.

Friedman, J.I., Harvey, P.D., McGurk, S.R., White, L., Parrella, M., Raykov, T., Coleman, T., Adler, D.N., Davis, K.L., 2002. Correlates of change in functional status of institutionalized geriatric schizophrenic patients: focus on medical comorbidity. *Am J Psychiatry* 159(8), 1388-1394.

Fucetola, R., Seidman, L.J., Kremen, W.S., Faraone, S.V., Goldstein, J.M., Tsuang, M.T., 2000. Age and neuropsychologic function in schizophrenia: a decline in executive abilities beyond that observed in healthy volunteers. *Biol Psychiatry* 48(2), 137-146.

Fuller, R., Nopoulos, P., Arndt, S., O'Leary, D., Ho, B.C., Andreasen, N.C., 2002. Longitudinal assessment of premorbid cognitive functioning in patients with schizophrenia through examination of standardized scholastic test performance. *Am J Psychiatry* 159(7), 1183-1189.

Fusar-Poli, P., Smieskova, R., Kempton, M.J., Ho, B.C., Andreasen, N.C., Borgwardt, S., 2013. Progressive brain changes in schizophrenia related to antipsychotic treatment? A meta-analysis of longitudinal MRI studies. *Neurosci Biobehav Rev* 37(8), 1680-1691.

Galderisi, S., Merlotti, E., Mucci, A., 2015. Neurobiological background of negative symptoms. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 265(7), 543-558.

Garbutt, J.C., van Kammen, D.P., 1983. The interaction between GABA and dopamine: implications for schizophrenia. *Schizophr Bull* 9(3), 336-353.

Gebhardt, S., Theisen, F.M., Haberhausen, M., Heinzl-Gutenbrunner, M., Wehmeier, P.M., Krieg, J.C., Kuhnau, W., Schmidtke, J., Remschmidt, H., Hebebrand, J., 2010. Body weight gain induced by atypical antipsychotics: an extension of the monozygotic twin and sib pair study. *J Clin Pharm Ther* 35(2), 207-211.

Giedd, J.N., Jeffries, N.O., Blumenthal, J., Castellanos, F.X., Vaituzis, A.C., Fernandez, T., Hamburger, S.D., Liu, H., Nelson, J., Bedwell, J., Tran, L., Lenane, M., Nicolson, R., Rapoport, J.L., 1999. Childhood-onset schizophrenia: progressive brain changes during adolescence. *Biol Psychiatry* 46(7), 892-898.

Glantz, L.A., Lewis, D.A., 2000. Decreased dendritic spine density on prefrontal cortical pyramidal neurons in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 57(1), 65-73.

Goff, D.C., Coyle, J.T., 2001. The emerging role of glutamate in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 158(9), 1367-1377.

Goff, D.C., Evins, A.E., 1998. Negative symptoms in schizophrenia: neurobiological models and treatment response. *Harv Rev Psychiatry* 6(2), 59-77.

Goghari, V.M., Sponheim, S.R., MacDonald, A.W., 3rd, 2010. The functional neuroanatomy of symptom dimensions in schizophrenia: a qualitative and quantitative review of a persistent question. *Neurosci Biobehav Rev* 34(3), 468-486.

Goldberg, T.E., Egan, M.F., Gscheidle, T., Coppola, R., Weickert, T., Kolachana, B.S., Goldman, D., Weinberger, D.R., 2003. Executive subprocesses in working memory: relationship to catechol-O-methyltransferase Val158Met genotype and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 60(9), 889-896.

Goldberg, T.E., Torrey, E.F., Gold, J.M., Bigelow, L.B., Ragland, R.D., Taylor, E., Weinberger, D.R., 1995. Genetic risk of neuropsychological impairment in schizophrenia: a

study of monozygotic twins discordant and concordant for the disorder. *Schizophr Res* 17(1), 77-84.

Grasmader, K., Verwohlt, P.L., Rietschel, M., Dragicevic, A., Muller, M., Hiemke, C., Freymann, N., Zobel, A., Maier, W., Rao, M.L., 2004. Impact of polymorphisms of cytochrome-P450 isoenzymes 2C9, 2C19 and 2D6 on plasma concentrations and clinical effects of antidepressants in a naturalistic clinical setting. *Eur J Clin Pharmacol* 60(5), 329-336.

Grayson, D.R., Jia, X., Chen, Y., Sharma, R.P., Mitchell, C.P., Guidotti, A., Costa, E., 2005. Reelin promoter hypermethylation in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102(26), 9341-9346.

Green, M.F., Marder, S.R., Glynn, S.M., McGurk, S.R., Wirshing, W.C., Wirshing, D.A., Liberman, R.P., Mintz, J., 2002. The neurocognitive effects of low-dose haloperidol: a two-year comparison with risperidone. *Biol Psychiatry* 51(12), 972-978.

Green, M.F., Nuechterlein, K.H., Gold, J.M., Barch, D.M., Cohen, J., Essock, S., Fenton, W.S., Frese, F., Goldberg, T.E., Heaton, R.K., Keefe, R.S., Kern, R.S., Kraemer, H., Stover, E., Weinberger, D.R., Zalman, S., Marder, S.R., 2004. Approaching a consensus cognitive battery for clinical trials in schizophrenia: the NIMH-MATRICES conference to select cognitive domains and test criteria. *Biol Psychiatry* 56(5), 301-307.

Greenbaum, L., Alkelai, A., Zozulinsky, P., Kohn, Y., Lerer, B., 2012. Support for association of HSPG2 with tardive dyskinesia in Caucasian populations. *Pharmacogenomics J* 12(6), 513-520.

Hafner, H., 2005. Schizophrenia and depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 255(3), 157-158.

Hafner, H., an der Heiden, W., 1999. The course of schizophrenia in the light of modern follow-up studies: the ABC and WHO studies. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 249 Suppl 4, 14-26.

Hafner, H., Riecher, A., Maurer, K., Fatkenheuer, B., Loffler, W., an der Heiden, W., Munk-Jorgensen, P., Stromgren, E., 1991. [Sex differences in schizophrenic diseases]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 59(9), 343-360.

Hafner, H., Riecher-Rossler, A., Maurer, K., Fatkenheuer, B., Loffler, W., 1992. First onset and early symptomatology of schizophrenia. A chapter of epidemiological and neurobiological research into age and sex differences. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 242(2-3), 109-118.

Haijma, S.V., Van Haren, N., Cahn, W., Koolschijn, P.C., Hulshoff Pol, H.E., Kahn, R.S., 2013. Brain volumes in schizophrenia: a meta-analysis in over 18 000 subjects. *Schizophr Bull* 39(5), 1129-1138.

Hamburg, M.A., Collins, F.S., 2010. The path to personalized medicine. *N Engl J Med* 363(4), 301-304.

Harrison, P.J., Law, A.J., 2006. Neuregulin 1 and schizophrenia: genetics, gene expression, and neurobiology. *Biol Psychiatry* 60(2), 132-140.

Harrison, P.J., Weinberger, D.R., 2005. Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence. *Mol Psychiatry* 10(1), 40-68; image 45.

Harvey, P.D., Parrella, M., White, L., Mohs, R.C., Davidson, M., Davis, K.L., 1999a. Convergence of cognitive and adaptive decline in late-life schizophrenia. *Schizophr Res* 35(1), 77-84.

Harvey, P.D., Silverman, J.M., Mohs, R.C., Parrella, M., White, L., Powchik, P., Davidson, M., Davis, K.L., 1999b. Cognitive decline in late-life schizophrenia: a longitudinal study of geriatric chronically hospitalized patients. *Biol Psychiatry* 45(1), 32-40.

Hasan, A., Malchow, B., Falkai, P., Schmitt, A., 2014. [The glutamate hypothesis of schizophrenia]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 82(8), 447-456.

Hazlett, E.A., Buchsbaum, M.S., Haznedar, M.M., Newmark, R., Goldstein, K.E., Zelmanova, Y., Glanton, C.F., Torosjan, Y., New, A.S., Lo, J.N., Mitropoulou, V., Siever, L.J., 2008. Cortical gray and white matter volume in unmedicated schizotypal and schizophrenia patients. *Schizophr Res* 101(1-3), 111-123.

Heaton, R., Paulsen, J.S., McAdams, L.A., Kuck, J., Zisook, S., Braff, D., Harris, J., Jeste, D.V., 1994. Neuropsychological deficits in schizophrenics. Relationship to age, chronicity, and dementia. *Arch Gen Psychiatry* 51(6), 469-476.

Heaton, R.K., Gladsjo, J.A., Palmer, B.W., Kuck, J., Marcotte, T.D., Jeste, D.V., 2001. Stability and course of neuropsychological deficits in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 58(1), 24-32.

Heinz, A., 2000. [The dopamine hypothesis of schizophrenia. New findings for an old theory]. *Nervenarzt* 71(1), 54-57.

Hiemke, C., 2016. Consensus Guideline Based Therapeutic Drug Monitoring (TDM) in Psychiatry and Neurology. *Curr Drug Deliv* 13(3), 353-361.

Hill, M.J., Reynolds, G.P., 2007. 5-HT_{2C} receptor gene polymorphisms associated with antipsychotic drug action alter promoter activity. *Brain Res* 1149, 14-17.

Hill, M.J., Reynolds, G.P., 2011. Functional consequences of two HTR_{2C} polymorphisms associated with antipsychotic-induced weight gain. *Pharmacogenomics* 12(5), 727-734.

Hof, P.R., Haroutunian, V., Friedrich, V.L., Jr., Byne, W., Buitron, C., Perl, D.P., Davis, K.L., 2003. Loss and altered spatial distribution of oligodendrocytes in the superior frontal gyrus in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 53(12), 1075-1085.

Hoff, A.L., Sakuma, M., Wieneke, M., Horon, R., Kushner, M., DeLisi, L.E., 1999. Longitudinal neuropsychological follow-up study of patients with first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 156(9), 1336-1341.

Hogarty, G.E., Flesher, S., Ulrich, R., Carter, M., Greenwald, D., Pogue-Geile, M., Kechavan, M., Cooley, S., DiBarry, A.L., Garrett, A., Parepally, H., Zoretich, R., 2004. Cognitive enhancement therapy for schizophrenia: effects of a 2-year randomized trial on cognition and behavior. *Arch Gen Psychiatry* 61(9), 866-876.

Honey, G.D., Bullmore, E.T., Soni, W., Varatheesan, M., Williams, S.C., Sharma, T., 1999. Differences in frontal cortical activation by a working memory task after substitution of risperidone for typical antipsychotic drugs in patients with schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96(23), 13432-13437.

Horvath, S., Janka, Z., Mirnics, K., 2011. Analyzing schizophrenia by DNA microarrays. *Biol Psychiatry* 69(2), 157-162.

Howes, O.D., Kambeitz, J., Kim, E., Stahl, D., Slifstein, M., Abi-Dargham, A., Kapur, S., 2012. The nature of dopamine dysfunction in schizophrenia and what this means for treatment. *Arch Gen Psychiatry* 69(8), 776-786.

Huber, G., 1983. Das Konzept substratnaher Basis-Symptome und seine Bedeutung für Theorie und Therapie schizophrener Erkrankungen. *Der Nervenarzt*, 54: 23-32. .

Hughes, C., Kumari, V., Das, M., Zachariah, E., Ettinger, U., Sumich, A., Sharma, T., 2005. Cognitive functioning in siblings discordant for schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 111(3), 185-192.

Hwang, R., Zai, C., Tiwari, A., Muller, D.J., Arranz, M.J., Morris, A.G., McKenna, P.J., Munro, J., Potkin, S.G., Lieberman, J.A., Meltzer, H.Y., Kennedy, J.L., 2010. Effect of dopamine D₃ receptor gene polymorphisms and clozapine treatment response: exploratory analysis of nine polymorphisms and meta-analysis of the Ser9Gly variant. *Pharmacogenomics J* 10(3), 200-218.

Iasevoli, F., Ambesi-Impiombato, A., Fiore, G., Panariello, F., Muscettola, G., de Bartolomeis, A., 2011. Pattern of acute induction of Homer1a gene is preserved after chronic treatment with first- and second-generation antipsychotics: effect of short-term drug discontinuation and comparison with Homer1a-interacting genes. *J Psychopharmacol* 25(7), 875-887.

Iasevoli, F., Fiore, G., Cicale, M., Muscettola, G., de Bartolomeis, A., 2010a. Haloperidol induces higher Homer1a expression than risperidone, olanzapine and sulpiride in striatal sub-regions. *Psychiatry Res* 177(1-2), 255-260.

Iasevoli, F., Polese, D., Ambesi-Impiombato, A., Muscettola, G., de Bartolomeis, A., 2007. Ketamine-related expression of glutamatergic postsynaptic density genes: possible implications in psychosis. *Neurosci Lett* 416(1), 1-5.

Iasevoli, F., Tomasetti, C., Marmo, F., Bravi, D., Arnt, J., de Bartolomeis, A., 2010b. Divergent acute and chronic modulation of glutamatergic postsynaptic density genes

expression by the antipsychotics haloperidol and sertindole. *Psychopharmacology (Berl)* 212(3), 329-344.

Impagnatiello, F., Guidotti, A.R., Pesold, C., Dwivedi, Y., Caruncho, H., Pisu, M.G., Uzunov, D.P., Smalheiser, N.R., Davis, J.M., Pandey, G.N., Pappas, G.D., Tueting, P., Sharma, R.P., Costa, E., 1998. A decrease of reelin expression as a putative vulnerability factor in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95(26), 15718-15723.

Ingason, A., Rujescu, D., Cichon, S., Sigurdsson, E., Sigmundsson, T., Pietilainen, O.P., Buizer-Voskamp, J.E., Strengman, E., Francks, C., Muglia, P., Gylfason, A., Gustafsson, O., Olason, P.I., Steinberg, S., Hansen, T., Jakobsen, K.D., Rasmussen, H.B., Giegling, I., Moller, H.J., Hartmann, A., Crombie, C., Fraser, G., Walker, N., Lonqvist, J., Suvisaari, J., Tuulio-Henriksson, A., Bramon, E., Kiemenev, L.A., Franke, B., Murray, R., Vassos, E., Toulopoulou, T., Muhleisen, T.W., Tosato, S., Ruggeri, M., Djurovic, S., Andreassen, O.A., Zhang, Z., Werge, T., Ophoff, R.A., Rietschel, M., Nothen, M.M., Petursson, H., Stefansson, H., Peltonen, L., Collier, D., Stefansson, K., St Clair, D.M., 2011. Copy number variations of chromosome 16p13.1 region associated with schizophrenia. *Mol Psychiatry* 16(1), 17-25.

Jia, P., Wang, L., Meltzer, H.Y., Zhao, Z., 2010. Common variants conferring risk of schizophrenia: a pathway analysis of GWAS data. *Schizophr Res* 122(1-3), 38-42.

Johnstone, E.C., Crow, T.J., Frith, C.D., Carney, M.W., Price, J.S., 1978. Mechanism of the antipsychotic effect in the treatment of acute schizophrenia. *Lancet* 1(8069), 848-851.

Kambeitz, J., Koutsouleris, N., 2014. [Neuroimaging in psychiatry: multivariate analysis techniques for diagnosis and prognosis]. *Nervenarzt* 85(6), 714-719.

Kapur, S., 2003. Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 160(1), 13-23.

Kapur, S., Remington, G., 1996. Serotonin-dopamine interaction and its relevance to schizophrenia. *Am J Psychiatry* 153(4), 466-476.

Kapur, S., Seeman, P., 2000. Antipsychotic agents differ in how fast they come off the dopamine D2 receptors. Implications for atypical antipsychotic action. *J Psychiatry Neurosci* 25(2), 161-166.

Kapur, S., Seeman, P., 2001. Does fast dissociation from the dopamine d(2) receptor explain the action of atypical antipsychotics?: A new hypothesis. *Am J Psychiatry* 158(3), 360-369.

Karlsson, P., Farde, L., Halldin, C., Sedvall, G., 2002. PET study of D(1) dopamine receptor binding in neuroleptic-naive patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 159(5), 761-767.

Keefe, R.S., Buchanan, R.W., Marder, S.R., Schooler, N.R., Dugar, A., Zivkov, M., Stewart, M., 2013. Clinical trials of potential cognitive-enhancing drugs in schizophrenia: what have we learned so far? *Schizophr Bull* 39(2), 417-435.

Keefe, R.S., Haig, G.M., Marder, S.R., Harvey, P.D., Dunayevich, E., Medalia, A., Davidson, M., Lombardo, I., Bowie, C.R., Buchanan, R.W., Bugarski-Kirola, D., Carpenter, W.T., Csernansky, J.T., Dago, P.L., Durand, D.M., Frese, F.J., Goff, D.C., Gold, J.M., Hooker, C.I., Kopelowicz, A., Loebel, A., McGurk, S.R., Opler, L.A., Pinkham, A.E., Stern, R.G., 2016. Report on ISCTM Consensus Meeting on Clinical Assessment of Response to Treatment of Cognitive Impairment in Schizophrenia. *Schizophr Bull* 42(1), 19-33.

Keefe, R.S., Harvey, P.D., 2012. Cognitive impairment in schizophrenia. *Handb Exp Pharmacol*(213), 11-37.

Keefe, R.S., Seidman, L.J., Christensen, B.K., Hamer, R.M., Sharma, T., Sitskoorn, M.M., Lewine, R.R., Yurgelun-Todd, D.A., Gur, R.C., Tohen, M., Tollefson, G.D., Sanger, T.M., Lieberman, J.A., 2004. Comparative effect of atypical and conventional antipsychotic drugs on neurocognition in first-episode psychosis: a randomized, double-blind trial of olanzapine versus low doses of haloperidol. *Am J Psychiatry* 161(6), 985-995.

Keefe, R.S., Seidman, L.J., Christensen, B.K., Hamer, R.M., Sharma, T., Sitskoorn, M.M., Rock, S.L., Woolson, S., Tohen, M., Tollefson, G.D., Sanger, T.M., Lieberman, J.A., 2006. Long-term neurocognitive effects of olanzapine or low-dose haloperidol in first-episode psychosis. *Biol Psychiatry* 59(2), 97-105.

Keefe, R.S., Silva, S.G., Perkins, D.O., Lieberman, J.A., 1999. The effects of atypical antipsychotic drugs on neurocognitive impairment in schizophrenia: a review and meta-analysis. *Schizophr Bull* 25(2), 201-222.

Keefe, R.S., Sweeney, J.A., Gu, H., Hamer, R.M., Perkins, D.O., McEvoy, J.P., Lieberman, J.A., 2007. Effects of olanzapine, quetiapine, and risperidone on neurocognitive function in early psychosis: a randomized, double-blind 52-week comparison. *Am J Psychiatry* 164(7), 1061-1071.

Kegeles, L.S., Abi-Dargham, A., Frankle, W.G., Gil, R., Cooper, T.B., Slifstein, M., Hwang, D.R., Huang, Y., Haber, S.N., Laruelle, M., 2010. Increased synaptic dopamine function in associative regions of the striatum in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 67(3), 231-239.

Keilp, J.G., Sweeney, J.A., Jacobsen, P., Solomon, C., St Louis, L., Deck, M., Frances, A., Mann, J.J., 1988. Cognitive impairment in schizophrenia: specific relations to ventricular size and negative symptomatology. *Biol Psychiatry* 24(1), 47-55.

Kemali, D., Maj, M., Galderisi, S., Salvati, A., Starace, F., Valente, A., Pirozzi, R., 1987. Clinical, biological, and neuropsychological features associated with lateral ventricular enlargement in DSM-III schizophrenic disorder. *Psychiatry Res* 21(2), 137-149.

Kempton, M.J., Stahl, D., Williams, S.C., DeLisi, L.E., 2010. Progressive lateral ventricular enlargement in schizophrenia: a meta-analysis of longitudinal MRI studies. *Schizophr Res* 120(1-3), 54-62.

Keshavan, M.S., Berger, G., Zipursky, R.B., Wood, S.J., Pantelis, C., 2005. Neurobiology of early psychosis. *Br J Psychiatry Suppl* 48, s8-18.

Kirchheiner, J., Nickchen, K., Bauer, M., Wong, M.L., Licinio, J., Roots, I., Brockmoller, J., 2004. Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variations to the phenotype of drug response. *Mol Psychiatry* 9(5), 442-473.

Kirkpatrick, B., Buchanan, R.W., 1990. The neural basis of the deficit syndrome of schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 178(9), 545-555.

Klosterkotter, J., Hellmich, M., Steinmeyer, E.M., Schultze-Lutter, F., 2001. Diagnosing schizophrenia in the initial prodromal phase. *Arch Gen Psychiatry* 58(2), 158-164.

Koutsouleris, N., Davatzikos, C., Borgwardt, S., Gaser, C., Bottlender, R., Frodl, T., Falkai, P., Riecher-Rössler, A., Moller, H.J., Reiser, M., Pantelis, C., Meisenzahl, E., 2014. Accelerated brain aging in schizophrenia and beyond: a neuroanatomical marker of psychiatric disorders. *Schizophr Bull* 40(5), 1140-1153.

Koutsouleris, N., Gaser, C., Jager, M., Bottlender, R., Frodl, T., Holzinger, S., Schmitt, G.J., Zetsche, T., Burgermeister, B., Scheuerecker, J., Born, C., Reiser, M., Moller, H.J., Meisenzahl, E.M., 2008. Structural correlates of psychopathological symptom dimensions in schizophrenia: a voxel-based morphometric study. *Neuroimage* 39(4), 1600-1612.

Koutsouleris, N., Meisenzahl, E.M., Borgwardt, S., Riecher-Rössler, A., Frodl, T., Kambeitz, J., Kohler, Y., Falkai, P., Moller, H.J., Reiser, M., Davatzikos, C., 2015. Individualized differential diagnosis of schizophrenia and mood disorders using neuroanatomical biomarkers. *Brain* 138(Pt 7), 2059-2073.

Kraepelin, E.B.R., 1919. *Dementia Praecox and Paraphrenia* Lifingstone, Edinborough.

Kurtz, M.M., Seltzer, J.C., Ferrand, J.L., Wexler, B.E., 2005. Neurocognitive function in schizophrenia at a 10-year follow-up: a preliminary investigation. *CNS Spectr* 10(4), 277-280.

Lacerda, A.L., Hardan, A.Y., Yorbik, O., Vemulapalli, M., Prasad, K.M., Keshavan, M.S., 2007. Morphology of the orbitofrontal cortex in first-episode schizophrenia: relationship with negative symptomatology. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 31(2), 510-516.

Lambert, M., Karow, A., Leucht, S., Schimmelmann, B.G., Naber, D., 2010. Remission in schizophrenia: validity, frequency, predictors, and patients' perspective 5 years later. *Dialogues Clin Neurosci* 12(3), 393-407.

Laruelle, M., Abi-Dargham, A., 1999. Dopamine as the wind of the psychotic fire: new evidence from brain imaging studies. *J Psychopharmacol* 13(4), 358-371.

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

Laruelle, M., D'Souza, C.D., Baldwin, R.M., Abi-Dargham, A., Kanes, S.J., Fingado, C.L., Seibyl, J.P., Zoghbi, S.S., Bowers, M.B., Jatlow, P., Charney, D.S., Innis, R.B., 1997.

Imaging D2 receptor occupancy by endogenous dopamine in humans. *Neuropsychopharmacology* 17(3), 162-174.

Lazarou, J., Pomeranz, B.H., Corey, P.N., 1998. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *Jama* 279(15), 1200-1205.

Lerer, B., Segman, R.H., Tan, E.C., Basile, V.S., Cavallaro, R., Aschauer, H.N., Strous, R., Chong, S.A., Heresco-Levy, U., Verga, M., Scharfetter, J., Meltzer, H.Y., Kennedy, J.L., Macciardi, F., 2005. Combined analysis of 635 patients confirms an age-related association of the serotonin 2A receptor gene with tardive dyskinesia and specificity for the non-orofacial subtype. *Int J Neuropsychopharmacol* 8(3), 411-425.

Leucht, S., 2014. Measurements of response, remission, and recovery in schizophrenia and examples for their clinical application. *J Clin Psychiatry* 75 Suppl 1, 8-14.

Leucht, S., Corves, C., Arbter, D., Engel, R.R., Li, C., Davis, J.M., 2009. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet* 373(9657), 31-41.

Lewis, C.M., Levinson, D.F., Wise, L.H., DeLisi, L.E., Straub, R.E., Hovatta, I., Williams, N.M., Schwab, S.G., Pulver, A.E., Faraone, S.V., Brzustowicz, L.M., Kaufmann, C.A., Garver, D.L., Gurling, H.M., Lindholm, E., Coon, H., Moises, H.W., Byerley, W., Shaw, S.H., Mesen, A., Sherrington, R., O'Neill, F.A., Walsh, D., Kendler, K.S., Ekelund, J., Paunio, T., Lonnqvist, J., Peltonen, L., O'Donovan, M.C., Owen, M.J., Wildenauer, D.B., Maier, W., Nestadt, G., Blouin, J.L., Antonarakis, S.E., Mowry, B.J., Silverman, J.M., Crowe, R.R., Cloninger, C.R., Tsuang, M.T., Malaspina, D., Harkavy-Friedman, J.M., Svrakic, D.M., Bassett, A.S., Holcomb, J., Kalsi, G., McQuillin, A., Brynjolfson, J., Sigmundsson, T., Petursson, H., Jazin, E., Zoega, T., Helgason, T., 2003. Genome scan meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder, part II: Schizophrenia. *Am J Hum Genet* 73(1), 34-48.

Li, M., Luo, X.J., Xiao, X., Shi, L., Liu, X.Y., Yin, L.D., Diao, H.B., Su, B., 2011. Allelic differences between Han Chinese and Europeans for functional variants in ZNF804A and their association with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 168(12), 1318-1325.

Lieberman, R.P., Kopelowicz, A., 2005. Recovery from schizophrenia: a concept in search of research. *Psychiatr Serv* 56(6), 735-742.

Lieberman, J., Chakos, M., Wu, H., Alvir, J., Hoffman, E., Robinson, D., Bilder, R., 2001. Longitudinal study of brain morphology in first episode schizophrenia. *Biol Psychiatry* 49(6), 487-499.

Lieberman, J.A., Kane, J.M., Alvir, J., 1987. Provocative tests with psychostimulant drugs in schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 91(4), 415-433.

Lochhead, J.D., Nelson, M.A., Maguire, G.A., 2016. The treatment of behavioral disturbances and psychosis associated with dementia. *Psychiatr Pol* 50(2), 311-322.

Luchins, D.J., Lewine, R.R., Meltzer, H.Y., 1984. Lateral ventricular size, psychopathology, and medication response in the psychoses. *Biol Psychiatry* 19(1), 29-44.

Malhotra, A.K., Correll, C.U., Chowdhury, N.I., Muller, D.J., Gregersen, P.K., Lee, A.T., Tiwari, A.K., Kane, J.M., Fleischhacker, W.W., Kahn, R.S., Ophoff, R.A., Meltzer, H.Y., Lencz, T., Kennedy, J.L., 2012. Association between common variants near the melanocortin 4 receptor gene and severe antipsychotic drug-induced weight gain. *Arch Gen Psychiatry* 69(9), 904-912.

Margolese, H.C., Chouinard, G., Kolivakis, T.T., Beauclair, L., Miller, R., Annable, L., 2005. Tardive dyskinesia in the era of typical and atypical antipsychotics. Part 2: Incidence and management strategies in patients with schizophrenia. *Can J Psychiatry* 50(11), 703-714.

Mata, I., Madoz, V., Arranz, M.J., Sham, P., Murray, R.M., 2001. Olanzapine: concordant response in monozygotic twins with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 178(1), 86.

McClay, J.L., Adkins, D.E., Aberg, K., Bukszar, J., Khachane, A.N., Keefe, R.S., Perkins, D.O., McEvoy, J.P., Stroup, T.S., Vann, R.E., Beardsley, P.M., Lieberman, J.A., Sullivan, P.F., van den Oord, E.J., 2011. Genome-wide pharmacogenomic study of neurocognition as an indicator of antipsychotic treatment response in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 36(3), 616-626.

McGowan, S., Lawrence, A.D., Sales, T., Quested, D., Grasby, P., 2004. Presynaptic dopaminergic dysfunction in schizophrenia: a positron emission tomographic [¹⁸F]fluorodopa study. *Arch Gen Psychiatry* 61(2), 134-142.

Meltzer, H.Y., 2012. Clozapine: balancing safety with superior antipsychotic efficacy. *Clin Schizophr Relat Psychoses* 6(3), 134-144.

Meltzer, H.Y., Li, Z., Kaneda, Y., Ichikawa, J., 2003. Serotonin receptors: their key role in drugs to treat schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 27(7), 1159-1172.

Meltzer, H.Y., Matsubara, S., Lee, J.C., 1989. Classification of typical and atypical antipsychotic drugs on the basis of dopamine D-1, D-2 and serotonin₂ pKi values. *J Pharmacol Exp Ther* 251(1), 238-246.

Meltzer, H.Y., McGurk, S.R., 1999. The effects of clozapine, risperidone, and olanzapine on cognitive function in schizophrenia. *Schizophr Bull* 25(2), 233-255.

Meyer-Lindenberg, A., Miletich, R.S., Kohn, P.D., Esposito, G., Carson, R.E., Quarantelli, M., Weinberger, D.R., Berman, K.F., 2002. Reduced prefrontal activity predicts exaggerated striatal dopaminergic function in schizophrenia. *Nat Neurosci* 5(3), 267-271.

Mishara, A.L., Goldberg, T.E., 2004. A meta-analysis and critical review of the effects of conventional neuroleptic treatment on cognition in schizophrenia: opening a closed book. *Biol Psychiatry* 55(10), 1013-1022.

Miyamoto, S., Duncan, G.E., Marx, C.E., Lieberman, J.A., 2005. Treatments for schizophrenia: a critical review of pharmacology and mechanisms of action of antipsychotic drugs. *Mol Psychiatry* 10(1), 79-104.

Möller, H., 2005d. Schizophrenie und andere wahnhaft funktionelle Psychosen, Gerontopsychiatrie. Grundlagen, Klinik und Praxis. Bergner, M; Hampel, H; Möller, HJ; Zaudig, M, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, pp. S. 522-554.

Moller, H.J., 1995. The negative component in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 388, 11-14.

Moller, H.J., 2003. Management of the negative symptoms of schizophrenia: new treatment options. *CNS Drugs* 17(11), 793-823.

Moller, H.J., 2007. Clinical evaluation of negative symptoms in schizophrenia. *Eur Psychiatry* 22(6), 380-386.

Moller, H.J., 2012. Pharmacotherapy of schizophrenic patients: achievements, unsolved needs, future research necessities. *Curr Pharm Biotechnol* 13(8), 1476-1489.

Moller, H.J., 2016. The Relevance of Negative Symptoms in Schizophrenia and How to Treat Them with Psychopharmaceuticals? *Psychiatr Danub* 28(4), 435-440.

Moller, H.J., Czobor, P., 2015. Pharmacological treatment of negative symptoms in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 265(7), 567-578.

Moller, H.J., Jager, M., Riedel, M., Obermeier, M., Strauss, A., Bottlender, R., 2010. The Munich 15-year follow-up study (MUFUSSAD) on first-hospitalized patients with schizophrenic or affective disorders: comparison of psychopathological and psychosocial course and outcome and prediction of chronicity. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 260(5), 367-384.

Moran, R.J., Jones, M.W., Blockeel, A.J., Adams, R.A., Stephan, K.E., Friston, K.J., 2015. Losing control under ketamine: suppressed cortico-hippocampal drive following acute ketamine in rats. *Neuropsychopharmacology* 40(2), 268-277.

Moritz, S., Woodward, T.S., Krausz, M., Naber, D., 2002. Relationship between neuroleptic dosage and subjective cognitive dysfunction in schizophrenic patients treated with either conventional or atypical neuroleptic medication. *Int Clin Psychopharmacol* 17(1), 41-44.

Mossner, R., Schuhmacher, A., Kuhn, K.U., Cvetanovska, G., Rujescu, D., Zill, P., Quednow, B.B., Rietschel, M., Wolwer, W., Gaebel, W., Wagner, M., Maier, W., 2009. Functional serotonin 1A receptor variant influences treatment response to atypical antipsychotics in schizophrenia. *Pharmacogenet Genomics* 19(1), 91-94.

Mossner, R., Schuhmacher, A., Wagner, M., Lennertz, L., Steinbrecher, A., Quednow, B.B., Rujescu, D., Rietschel, M., Maier, W., 2012. The schizophrenia risk gene ZNF804A influences the antipsychotic response of positive schizophrenia symptoms. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 262(3), 193-197.

Muller, D.J., Kennedy, J.L., 2006. Genetics of antipsychotic treatment emergent weight gain in schizophrenia. *Pharmacogenomics* 7(6), 863-887.

Muller, D.J., Klempan, T.A., De Luca, V., Sicard, T., Volavka, J., Czobor, P., Sheitman, B.B., Lindenmayer, J.P., Citrome, L., McEvoy, J.P., Lieberman, J.A., Honer, W.G., Kennedy, J.L.,

2005. The SNAP-25 gene may be associated with clinical response and weight gain in antipsychotic treatment of schizophrenia. *Neurosci Lett* 379(2), 81-89.

Muller, D.J., Schulze, T.G., Knapp, M., Held, T., Krauss, H., Weber, T., Ahle, G., Maroldt, A., Alfter, D., Maier, W., Nothen, M.M., Rietschel, M., 2001. Familial occurrence of tardive dyskinesia. *Acta Psychiatr Scand* 104(5), 375-379.

Muller, N., 2010. COX-2 inhibitors as antidepressants and antipsychotics: clinical evidence. *Curr Opin Investig Drugs* 11(1), 31-42.

Muller, N., Ackenheil, M., Hofschuster, E., Mempel, W., Eckstein, R., 1991. Cellular immunity in schizophrenic patients before and during neuroleptic treatment. *Psychiatry Res* 37(2), 147-160.

Muller, N., Myint, A.M., Schwarz, M.J., 2011. Kynurenine pathway in schizophrenia: pathophysiological and therapeutic aspects. *Curr Pharm Des* 17(2), 130-136.

Muller, N., Weidinger, E., Leitner, B., Schwarz, M.J., 2015. The role of inflammation in schizophrenia. *Front Neurosci* 9, 372.

Murray, M., 2006. Role of CYP pharmacogenetics and drug-drug interactions in the efficacy and safety of atypical and other antipsychotic agents. *J Pharm Pharmacol* 58(7), 871-885.

Murray, R.M., Lewis, S.W., 1987. Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder? *Br Med J (Clin Res Ed)* 295(6600), 681-682.

Musil, R., Spellmann, I., Riedel, M., Dehning, S., Douhet, A., Maino, K., Zill, P., Muller, N., Moller, H.J., Bondy, B., 2008. SNAP-25 gene polymorphisms and weight gain in schizophrenic patients. *J Psychiatr Res* 42(12), 963-970.

Nasrallah, H.A., 2007. The roles of efficacy, safety, and tolerability in antipsychotic effectiveness: practical implications of the CATIE schizophrenia trial. *J Clin Psychiatry* 68 Suppl 1, 5-11.

Nasrallah, H.A., 2008. Atypical antipsychotic-induced metabolic side effects: insights from receptor-binding profiles. *Mol Psychiatry* 13(1), 27-35.

Need, A.C., Attix, D.K., McEvoy, J.M., Cirulli, E.T., Linney, K.L., Hunt, P., Ge, D., Heinzen, E.L., Maia, J.M., Shianna, K.V., Weale, M.E., Cherkas, L.F., Clement, G., Spector, T.D., Gibson, G., Goldstein, D.B., 2009. A genome-wide study of common SNPs and CNVs in cognitive performance in the CANTAB. *Hum Mol Genet* 18(23), 4650-4661.

Nemeth, N., Kovacs-Nagy, R., Szekeley, A., Sasvari-Szekeley, M., Ronai, Z., 2013. Association of impulsivity and polymorphic microRNA-641 target sites in the SNAP-25 gene. *PLoS One* 8(12), e84207.

Nesvag, R., Saetre, P., Lawyer, G., Jonsson, E.G., Agartz, I., 2009. The relationship between symptom severity and regional cortical and grey matter volumes in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 33(3), 482-490.

Nitta, M., Kishimoto, T., Muller, N., Weiser, M., Davidson, M., Kane, J.M., Correll, C.U., 2013. Adjunctive use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for schizophrenia: a meta-analytic investigation of randomized controlled trials. *Schizophr Bull* 39(6), 1230-1241.

Nolte, S., Wong, D., Lachford, G., 2004. Amphetamines for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*(4), Cd004964.

Norton, N., Williams, H.J., Williams, N.M., Spurlock, G., Zammit, S., Jones, G., Jones, S., Owen, R., O'Donovan, M.C., Owen, M.J., 2003. Mutation screening of the Homer gene family and association analysis in schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 120b(1), 18-21.

Nuechterlein, K.H., 1983. Signal detection in vigilance tasks and behavioral attributes among offspring of schizophrenic mothers and among hyperactive children. *J Abnorm Psychol* 92(1), 4-28.

Nuechterlein, K.H., 1987. Vulnerability models for schizophrenia: in: Häfner, I.G., W.F.; Janzarik, W. (Ed.) *Search for the causes of schizophrenia*. Berlin, Heidelberg, New York, Springer.

Nuechterlein, K.H., Dawson, M.E., Green, M.F., 1994. Information-processing abnormalities as neuropsychological vulnerability indicators for schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 384, 71-79.

Numata, S., Ye, T., Herman, M., Lipska, B.K., 2014. DNA methylation changes in the postmortem dorsolateral prefrontal cortex of patients with schizophrenia. *Front Genet* 5, 280.

Okubo, Y., Suhara, T., Suzuki, K., Kobayashi, K., Inoue, O., Terasaki, O., Someya, Y., Sassa, T., Sudo, Y., Matsushima, E., Iyo, M., Tateno, Y., Toru, M., 1997. Decreased prefrontal dopamine D1 receptors in schizophrenia revealed by PET. *Nature* 385(6617), 634-636.

Olivier, M.R., Killian, S., Chiliza, B., Asmal, L., Schoeman, R., Oosthuizen, P.P., Kidd, M., Emsley, R., 2015. Cognitive performance during the first year of treatment in first-episode schizophrenia: a case-control study. *Psychol Med* 45(13), 2873-2883.

Oscarson, M., 2003. Pharmacogenetics of drug metabolising enzymes: importance for personalised medicine. *Clin Chem Lab Med* 41(4), 573-580.

Pantelis, C., Yucel, M., Wood, S.J., Velakoulis, D., Sun, D., Berger, G., Stuart, G.W., Yung, A., Phillips, L., McGorry, P.D., 2005. Structural brain imaging evidence for multiple pathological processes at different stages of brain development in schizophrenia. *Schizophr Bull* 31(3), 672-696.

Penttila, M., Jaaskelainen, E., Hirvonen, N., Isohanni, M., Miettunen, J., 2014. Duration of untreated psychosis as predictor of long-term outcome in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 205(2), 88-94.

Perkins, D.O., Gu, H., Boteva, K., Lieberman, J.A., 2005. Relationship between duration of untreated psychosis and outcome in first-episode schizophrenia: a critical review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 162(10), 1785-1804.

Pettersson-Yeo, W., Allen, P., Benetti, S., McGuire, P., Mechelli, A., 2011. Dysconnectivity in schizophrenia: where are we now? *Neurosci Biobehav Rev* 35(5), 1110-1124.

Pfefferbaum, A., Zipursky, R.B., Lim, K.O., Zatz, L.M., Stahl, S.M., Jernigan, T.L., 1988. Computed tomographic evidence for generalized sulcal and ventricular enlargement in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 45(7), 633-640.

Pidsley, R., Viana, J., Hannon, E., Spiers, H., Troakes, C., Al-Saraj, S., Mechawar, N., Turecki, G., Schalkwyk, L.C., Bray, N.J., Mill, J., 2014. Methylomic profiling of human brain tissue supports a neurodevelopmental origin for schizophrenia. *Genome Biol* 15(10), 483.

Plesnicar, B.K., 2015. Personalized treatment of schizophrenia in everyday clinical practice: reality or fiction? *Psychiatr Danub* 27(3), 314-318.

Pogarell, O., Koch, W., Karch, S., Dehning, S., Muller, N., Tatsch, K., Poepperl, G., Moller, H.J., 2012. Dopaminergic neurotransmission in patients with schizophrenia in relation to positive and negative symptoms. *Pharmacopsychiatry* 45 Suppl 1, S36-41.

Pouget, J.G., Shams, T.A., Tiwari, A.K., Muller, D.J., 2014. Pharmacogenetics and outcome with antipsychotic drugs. *Dialogues Clin Neurosci* 16(4), 555-566.

Priebe, L., Degenhardt, F., Strohmaier, J., Breuer, R., Herms, S., Witt, S.H., Hoffmann, P., Kulbida, R., Mattheisen, M., Moebus, S., Meyer-Lindenberg, A., Walter, H., Mossner, R., Nenadic, I., Sauer, H., Rujescu, D., Maier, W., Rietschel, M., Nothen, M.M., Cichon, S., 2013. Copy number variants in German patients with schizophrenia. *PLoS One* 8(7), e64035.

Purdon, S.E., Jones, B.D., Stip, E., Labelle, A., Addington, D., David, S.R., Breier, A., Tollefson, G.D., 2000. Neuropsychological change in early phase schizophrenia during 12 months of treatment with olanzapine, risperidone, or haloperidol. The Canadian Collaborative Group for research in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 57(3), 249-258.

Purohit, D.P., Perl, D.P., Haroutunian, V., Powchik, P., Davidson, M., Davis, K.L., 1998. Alzheimer disease and related neurodegenerative diseases in elderly patients with schizophrenia: a postmortem neuropathologic study of 100 cases. *Arch Gen Psychiatry* 55(3), 205-211.

Raedler, T.J., Bymaster, F.P., Tandon, R., Copolov, D., Dean, B., 2007. Towards a muscarinic hypothesis of schizophrenia. *Mol Psychiatry* 12(3), 232-246.

Raine, A., Lencz, T., Reynolds, G.P., Harrison, G., Sheard, C., Medley, I., Reynolds, L.M., Cooper, J.E., 1992. An evaluation of structural and functional prefrontal deficits in schizophrenia: MRI and neuropsychological measures. *Psychiatry Res* 45(2), 123-137.

Rapoport, J.L., Giedd, J.N., Blumenthal, J., Hamburger, S., Jeffries, N., Fernandez, T., Nicolson, R., Bedwell, J., Lenane, M., Zijdenbos, A., Paus, T., Evans, A., 1999. Progressive cortical change during adolescence in childhood-onset schizophrenia. A longitudinal magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 56(7), 649-654.

Rapoport, J.L., Giedd, J.N., Gogtay, N., 2012. Neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2012. *Mol Psychiatry* 17(12), 1228-1238.

Ravyn, D., Ravyn, V., Lowney, R., Nasrallah, H.A., 2013. CYP450 pharmacogenetic treatment strategies for antipsychotics: a review of the evidence. *Schizophr Res* 149(1-3), 1-14.

Reichenberg, A., 2005. Cognitive impairment as a risk factor for psychosis. *Dialogues Clin Neurosci* 7(1), 31-38.

Reichenberg, A., Weiser, M., Rabinowitz, J., Caspi, A., Schmeidler, J., Mark, M., Kaplan, Z., Davidson, M., 2002. A population-based cohort study of premorbid intellectual, language, and behavioral functioning in patients with schizophrenia, schizoaffective disorder, and nonpsychotic bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 159(12), 2027-2035.

Reynolds, G.P., Arranz, B., Templeman, L.A., Fertuzinhos, S., San, L., 2006. Effect of 5-HT1A receptor gene polymorphism on negative and depressive symptom response to antipsychotic treatment of drug-naive psychotic patients. *Am J Psychiatry* 163(10), 1826-1829.

Reynolds, G.P., Templeman, L.A., Zhang, Z.J., 2005. The role of 5-HT2C receptor polymorphisms in the pharmacogenetics of antipsychotic drug treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 29(6), 1021-1028.

Reynolds, G.P., Zhang, Z., Zhang, X., 2003. Polymorphism of the promoter region of the serotonin 5-HT(2C) receptor gene and clozapine-induced weight gain. *Am J Psychiatry* 160(4), 677-679.

Rice, D.S., Curran, T., 2001. Role of the reelin signaling pathway in central nervous system development. *Annu Rev Neurosci* 24, 1005-1039.

Riedel, M., Muller, N., Spellmann, I., Engel, R.R., Musil, R., Valdevit, R., Dehning, S., Douhet, A., Cerovecki, A., Strassnig, M., Moller, H.J., 2007a. Efficacy of olanzapine versus quetiapine on cognitive dysfunctions in patients with an acute episode of schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 257(7), 402-412.

Riedel, M., Spellmann, I., Strassnig, M., Douhet, A., Dehning, S., Opgen-Rhein, M., Valdevit, R., Engel, R.R., Kleindienst, N., Muller, N., Moller, H.J., 2007b. Effects of risperidone and quetiapine on cognition in patients with schizophrenia and predominantly negative symptoms. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 257(6), 360-370.

Riley, B., Thiselton, D., Maher, B.S., Bigdeli, T., Wormley, B., McMichael, G.O., Fanous, A.H., Vladimirov, V., O'Neill, F.A., Walsh, D., Kendler, K.S., 2010. Replication of association between schizophrenia and ZNF804A in the Irish Case-Control Study of Schizophrenia sample. *Mol Psychiatry* 15(1), 29-37.

Ripke, S., O'Dushlaine, C., Chambert, K., Moran, J.L., Kahler, A.K., Akterin, S., Bergen, S.E., Collins, A.L., Crowley, J.J., Fromer, M., Kim, Y., Lee, S.H., Magnusson, P.K., Sanchez, N., Stahl, E.A., Williams, S., Wray, N.R., Xia, K., Bettella, F., Borglum, A.D., Bulik-Sullivan, B.K., Cormican, P., Craddock, N., de Leeuw, C., Durmishi, N., Gill, M., Golimbet, V., Hamshere, M.L., Holmans, P., Hougaard, D.M., Kendler, K.S., Lin, K., Morris, D.W., Mors, O., Mortensen, P.B., Neale, B.M., O'Neill, F.A., Owen, M.J., Milovancevic, M.P., Posthuma, D., Powell, J., Richards, A.L., Riley, B.P., Ruderfer, D., Rujescu, D., Sigurdsson, E., Silagadze, T., Smit, A.B., Stefansson, H., Steinberg, S., Suvisaari, J., Tosato, S., Verhage, M., Walters, J.T., Levinson, D.F., Gejman, P.V., Kendler, K.S., Laurent, C., Mowry, B.J., O'Donovan, M.C., Owen, M.J., Pulver, A.E., Riley, B.P., Schwab, S.G., Wildenauer, D.B., Dudbridge, F., Holmans, P., Shi, J., Albus, M., Alexander, M., Campion, D., Cohen, D., Dikeos, D., Duan, J., Eichhammer, P., Godard, S., Hansen, M., Lerer, F.B., Liang, K.Y., Maier, W., Mallet, J., Nertney, D.A., Nestadt, G., Norton, N., O'Neill, F.A., Papadimitriou, G.N., Ribble, R., Sanders, A.R., Silverman, J.M., Walsh, D., Williams, N.M., Wormley, B., Arranz, M.J., Bakker, S., Bender, S., Bramon, E., Collier, D., Crespo-Facorro, B., Hall, J., Iyegbe, C., Jablensky, A., Kahn, R.S., Kalaydjieva, L., Lawrie, S., Lewis, C.M., Lin, K., Linszen, D.H., Mata, I., McIntosh, A., Murray, R.M., Ophoff, R.A., Powell, J., Rujescu, D., Van Os, J., Walshe, M., Weisbrod, M., Wiersma, D., Donnelly, P., Barroso, I., Blackwell, J.M., Bramon, E., Brown, M.A., Casas, J.P., Corvin, A.P., Deloukas, P., Duncanson, A., Jankowski, J., Markus, H.S., Mathew, C.G., Palmer, C.N., Plomin, R., Rautanen, A., Sawcer, S.J., Trembath, R.C., Viswanathan, A.C., Wood, N.W., Spencer, C.C., Band, G., Bellenguez, C.,

Freeman, C., Hellenthal, G., Giannoulatou, E., Pirinen, M., Pearson, R.D., Strange, A., Su, Z., Vukcevic, D., Donnelly, P., Langford, C., Hunt, S.E., Ekins, S., Gwilliam, R., Blackburn, H., Bumpstead, S.J., Dronov, S., Gillman, M., Gray, E., Hammond, N., Jayakumar, A., McCann, O.T., Liddle, J., Potter, S.C., Ravindrarajah, R., Ricketts, M., Tashakkori-Ghanbaria, A., Waller, M.J., Weston, P., Widaa, S., Whittaker, P., Barroso, I., Deloukas, P., Mathew, C.G., Blackwell, J.M., Brown, M.A., Corvin, A.P., McCarthy, M.I., Spencer, C.C., Bramon, E., Corvin, A.P., O'Donovan, M.C., Stefansson, K., Scolnick, E., Purcell, S., McCarroll, S.A., Sklar, P., Hultman, C.M., Sullivan, P.F., 2013. Genome-wide association analysis identifies 13 new risk loci for schizophrenia. *Nat Genet* 45(10), 1150-1159.

Rojo, L.E., Gaspar, P.A., Silva, H., Risco, L., Arena, P., Cubillos-Robles, K., Jara, B., 2015. Metabolic syndrome and obesity among users of second generation antipsychotics: A global challenge for modern psychopharmacology. *Pharmacol Res* 101, 74-85.

Ruhrmann, S., Schultze-Lutter, F., Klosterkotter, J., 2003. Early detection and intervention in the initial prodromal phase of schizophrenia. *Pharmacopsychiatry* 36 Suppl 3, S162-167.

Rujescu, D., Collier, D.A., 2009. Dissecting the many genetic faces of schizophrenia. *Epidemiol Psychiatr Soc* 18(2), 91-95.

Rummel-Kluge, C., Komossa, K., Schwarz, S., Hunger, H., Schmid, F., Lobos, C.A., Kissling, W., Davis, J.M., Leucht, S., 2010. Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* 123(2-3), 225-233.

Saia-Cereda, V.M., Cassoli, J.S., Schmitt, A., Falkai, P., Nascimento, J.M., Martins-de-Souza, D., 2015. Proteomics of the corpus callosum unravel pivotal players in the dysfunction of cell signaling, structure, and myelination in schizophrenia brains. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 265(7), 601-612.

Saijo, T., Abe, T., Someya, Y., Sassa, T., Sudo, Y., Suhara, T., Shuno, T., Asai, K., Okubo, Y., 2001. Ten year progressive ventricular enlargement in schizophrenia: an MRI morphometrical study. *Psychiatry Clin Neurosci* 55(1), 41-47.

Samara, M.T., Leucht, C., Leeflang, M.M., Anghelescu, I.G., Chung, Y.C., Crespo-Facorro, B., Elkis, H., Hatta, K., Giegling, I., Kane, J.M., Kayo, M., Lambert, M., Lin, C.H., Moller, H.J., Pelayo-Teran, J.M., Riedel, M., Rujescu, D., Schimmelmann, B.G., Serretti, A., Correll, C.U., Leucht, S., 2015. Early Improvement As a Predictor of Later Response to Antipsychotics in Schizophrenia: A Diagnostic Test Review. *Am J Psychiatry* 172(7), 617-629.

Schennach, R., Riedel, M., Obermeier, M., Spellmann, I., Musil, R., Jager, M., Schmauss, M., Laux, G., Pfeiffer, H., Naber, D., Schmidt, L.G., Gaebel, W., Klosterkotter, J., Heuser, I., Maier, W., Lemke, M.R., Ruther, E., Klingberg, S., Gastpar, M., Moller, H.J., 2015. What are residual symptoms in schizophrenia spectrum disorder? Clinical description and 1-year persistence within a naturalistic trial. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 265(2), 107-116.

Schennach-Wolff, R., Moller, H.J., Jager, M., Seemuller, F., Obermeier, M., Messer, T., Laux, G., Pfeiffer, H., Naber, D., Schmidt, L.G., Gaebel, W., Klosterkotter, J., Heuser, I., Maier, W., Lemke, M.R., Ruther, E., Klingberg, S., Gastpar, M., Riedel, M., 2010. A critical analysis and discussion of the appropriateness of the schizophrenia consensus remission criteria in clinical pharmaceutical trials. *Pharmacopsychiatry* 43(7), 245-251.

Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics, C., 2014. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature* 511(7510), 421-427.

Schmitt, A., Hasan, A., Gruber, O., Falkai, P., 2011. Schizophrenia as a disorder of disconnectivity. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 261 Suppl 2, S150-154.

Schmitt, A., Malchow, B., Keeser, D., Falkai, P., Hasan, A., 2015. [Neurobiology of schizophrenia: new findings from the structure to the molecules]. *Nervenarzt* 86(3), 324-326, 328-331.

Schmitt, A., Steyskal, C., Bernstein, H.G., Schneider-Axmann, T., Parlapani, E., Schaeffer, E.L., Gattaz, W.F., Bogerts, B., Schmitz, C., Falkai, P., 2009. Stereologic investigation of the posterior part of the hippocampus in schizophrenia. *Acta Neuropathol* 117(4), 395-407.

Schnack, H.G., van Haren, N.E., Nieuwenhuis, M., Hulshoff Pol, H.E., Cahn, W., Kahn, R.S., 2016. Accelerated Brain Aging in Schizophrenia: A Longitudinal Pattern Recognition Study. *Am J Psychiatry* 173(6), 607-616.

Seeman, P., Lee, T., Chau-Wong, M., Wong, K., 1976. Antipsychotic drug doses and neuroleptic/dopamine receptors. *Nature* 261(5562), 717-719.

Seeman, P., Van Tol, H.H., 1994. Dopamine receptor pharmacology. *Trends Pharmacol Sci* 15(7), 264-270.

Sharma, T., Antonova, L., 2003. Cognitive function in schizophrenia. Deficits, functional consequences, and future treatment. *Psychiatr Clin North Am* 26(1), 25-40.

Snitz, B.E., MacDonald, A., 3rd, Cohen, J.D., Cho, R.Y., Becker, T., Carter, C.S., 2005. Lateral and medial hypofrontality in first-episode schizophrenia: functional activity in a medication-naïve state and effects of short-term atypical antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry* 162(12), 2322-2329.

Sommer, I.E., de Witte, L., Begemann, M., Kahn, R.S., 2012. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in schizophrenia: ready for practice or a good start? A meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 73(4), 414-419.

Sommer, I.E., van Westrhenen, R., Begemann, M.J., de Witte, L.D., Leucht, S., Kahn, R.S., 2014. Efficacy of anti-inflammatory agents to improve symptoms in patients with schizophrenia: an update. *Schizophr Bull* 40(1), 181-191.

Spear, B.B., Heath-Chiozzi, M., Huff, J., 2001. Clinical application of pharmacogenetics. *Trends Mol Med* 7(5), 201-204.

Spellmann, I., Schennach, R., Seemüller, F., Meyer, S., Musil, R., Jäger, M., Schmauss, M., Laux, G., Pfeiffer, H., Naber, D., Schmidt, L.G., Gaebel, W., Klosterkötter, J., Heuser, I., Bauer, M., Adli, M., Zeiler, J., Bender, W., Kronmüller, K.T., Ising, M., Brieger, P., Maier, W., Lemke, M.R., Ruther, E., Klingberg, S., Gastpar, M., Riedel, M., Möller, H.J., 2017. Validity of remission and recovery criteria for schizophrenia and major depression: comparison of the results of two one-year follow-up naturalistic studies. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 267(4), 303-313.

Spina, E., Scordo, M.G., D'Arrigo, C., 2003. Metabolic drug interactions with new psychotropic agents. *Fundam Clin Pharmacol* 17(5), 517-538.

Stefansson, H., Rujescu, D., Cichon, S., Pietiläinen, O.P., Ingason, A., Steinberg, S., Fossdal, R., Sigurdsson, E., Sigmundsson, T., Buizer-Voskamp, J.E., Hansen, T., Jakobsen, K.D., Muglia, P., Francks, C., Matthews, P.M., Gylfason, A., Halldorsson, B.V., Gudbjartsson, D., Thorgeirsson, T.E., Sigurdsson, A., Jonasdóttir, A., Jonasdóttir, A., Björnsson, A., Mattiasdóttir, S., Blondal, T., Haraldsson, M., Magnúsdóttir, B.B., Giegling, I., Möller, H.J., Hartmann, A., Shianna, K.V., Ge, D., Need, A.C., Crombie, C., Fraser, G., Walker, N., Lonnqvist, J., Suvisaari, J., Tuulio-Henriksson, A., Paunio, T., Touloupoulou, T., Bramon, E., Di Forti, M., Murray, R., Ruggeri, M., Vassos, E., Tosato, S., Walshe, M., Li, T., Vasilescu, C., Muhleisen, T.W., Wang, A.G., Ullum, H., Djurovic, S., Melle, I., Olesen, J., Kiemény, L.A., Franke, B., Sabatti, C., Freimer, N.B., Gulcher, J.R., Thorsteinsdóttir, U., Kong, A., Andreassen, O.A., Ophoff, R.A., Georgi, A., Rietschel, M., Werge, T., Petursson, H., Goldstein, D.B., Nothen, M.M., Peltonen, L., Collier, D.A., St Clair, D., Stefansson, K., 2008. Large recurrent microdeletions associated with schizophrenia. *Nature* 455(7210), 232-236.

Sussman, N., 2003. The implications of weight changes with antipsychotic treatment. *J Clin Psychopharmacol* 23(3 Suppl 1), S21-26.

Syu, A., Ishiguro, H., Inada, T., Horiuchi, Y., Tanaka, S., Ishikawa, M., Arai, M., Itokawa, M., Niizato, K., Iritani, S., Ozaki, N., Takahashi, M., Kakita, A., Takahashi, H., Nawa, H., Keino-Masu, K., Arikawa-Hirasawa, E., Arinami, T., 2010. Association of the HSPG2 gene with neuroleptic-induced tardive dyskinesia. *Neuropsychopharmacology* 35(5), 1155-1164.

Tamura, Y., Kunugi, H., Ohashi, J., Hohjoh, H., 2007. Epigenetic aberration of the human REELIN gene in psychiatric disorders. *Mol Psychiatry* 12(6), 519, 593-600.

Tandon, R., 1999. Cholinergic aspects of schizophrenia. *Br J Psychiatry Suppl*(37), 7-11.

Tandon, R., Belmaker, R.H., Gattaz, W.F., Lopez-Ibor, J.J., Jr., Okasha, A., Singh, B., Stein, D.J., Olie, J.P., Fleischhacker, W.W., Moeller, H.J., 2008. World Psychiatric Association Pharmacopsychiatry Section statement on comparative effectiveness of antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Schizophr Res* 100(1-3), 20-38.

Tashiro, M., Mochizuki, H., Iwabuchi, K., Sakurada, Y., Itoh, M., Watanabe, T., Yanai, K., 2002. Roles of histamine in regulation of arousal and cognition: functional neuroimaging of histamine H1 receptors in human brain. *Life Sci* 72(4-5), 409-414.

Theisen, F.M., Gebhardt, S., Haberhausen, M., Heinz-Gutenbrunner, M., Wehmeier, P.M., Krieg, J.C., Kuhnau, W., Schmidtke, J., Renschmidt, H., Hebebrand, J., 2005. Clozapine-induced weight gain: a study in monozygotic twins and same-sex sib pairs. *Psychiatr Genet* 15(4), 285-289.

Thibaut, F., Boutros, N.N., Jarema, M., Oranje, B., Hasan, A., Daskalakis, Z.J., Wichniak, A., Schmitt, A., Riederer, P., Falkai, P., 2015. Consensus paper of the WFSBP Task Force on Biological Markers: Criteria for biomarkers and endophenotypes of schizophrenia part I: Neurophysiology. *World J Biol Psychiatry* 16(5), 280-290.

Tiihonen, J., Haukka, J., Henriksson, M., Cannon, M., Kieseppa, T., Laaksonen, I., Sinivuo, J., Lonnqvist, J., 2005. Premorbid intellectual functioning in bipolar disorder and schizophrenia: results from a cohort study of male conscripts. *Am J Psychiatry* 162(10), 1904-1910.

Tiwari, A.K., Need, A.C., Lohoff, F.W., Zai, C.C., Chowdhury, N.I., Muller, D.J., Putkonen, A., Repo-Tiihonen, E., Hallikainen, T., Yagcioglu, A.E., Tiihonen, J., Kennedy, J.L., Meltzer, H.Y., 2014. Exome sequence analysis of Finnish patients with clozapine-induced agranulocytosis. *Mol Psychiatry* 19(4), 403-405.

Tschoner, A., Engl, J., Laimer, M., Kaser, S., Rettenbacher, M., Fleischhacker, W.W., Patsch, J.R., Ebenbichler, C.F., 2007. Metabolic side effects of antipsychotic medication. *Int J Clin Pract* 61(8), 1356-1370.

Turetsky, B., Cowell, P.E., Gur, R.C., Grossman, R.I., Shtasel, D.L., Gur, R.E., 1995. Frontal and temporal lobe brain volumes in schizophrenia. Relationship to symptoms and clinical subtype. *Arch Gen Psychiatry* 52(12), 1061-1070.

Uhlhaas, P.J., Singer, W., 2010. Abnormal neural oscillations and synchrony in schizophrenia. *Nat Rev Neurosci* 11(2), 100-113.

Urs, N.M., Peterson, S.M., Caron, M.G., 2017. New Concepts in Dopamine D2 Receptor Biased Signaling and Implications for Schizophrenia Therapy. *Biol Psychiatry* 81(1), 78-85.

van der Weide, J., Hinrichs, J.W., 2006. The influence of cytochrome P450 pharmacogenetics on disposition of common antidepressant and antipsychotic medications. *Clin Biochem Rev* 27(1), 17-25.

van der Weide, J., van Baalen-Benedek, E.H., Kootstra-Ros, J.E., 2005. Metabolic ratios of psychotropics as indication of cytochrome P450 2D6/2C19 genotype. *Ther Drug Monit* 27(4), 478-483.

van Erp, T.G., Hibar, D.P., Rasmussen, J.M., Glahn, D.C., Pearlson, G.D., Andreassen, O.A., Agartz, I., Westlye, L.T., Haukvik, U.K., Dale, A.M., Melle, I., Hartberg, C.B., Gruber, O., Kraemer, B., Zilles, D., Donohoe, G., Kelly, S., McDonald, C., Morris, D.W., Cannon, D.M., Corvin, A., Machielsen, M.W., Koenders, L., de Haan, L., Veltman, D.J., Satterthwaite, T.D., Wolf, D.H., Gur, R.C., Gur, R.E., Potkin, S.G., Mathalon, D.H., Mueller, B.A., Preda, A., Macciardi, F., Ehrlich, S., Walton, E., Hass, J., Calhoun, V.D., Bockholt, H.J., Sponheim, S.R., Shoemaker, J.M., van Haren, N.E., Pol, H.E., Ophoff, R.A., Kahn, R.S., Roiz-Santianez, R., Crespo-Facorro, B., Wang, L., Alpert, K.I., Jonsson, E.G., Dimitrova, R., Bois, C., Whalley, H.C., McIntosh, A.M., Lawrie, S.M., Hashimoto, R., Thompson, P.M., Turner, J.A., 2016. Subcortical brain volume abnormalities in 2028 individuals with schizophrenia and 2540 healthy controls via the ENIGMA consortium. *Mol Psychiatry* 21(4), 585.

Veldic, M., Caruncho, H.J., Liu, W.S., Davis, J., Satta, R., Grayson, D.R., Guidotti, A., Costa, E., 2004. DNA-methyltransferase 1 mRNA is selectively overexpressed in telencephalic GABAergic interneurons of schizophrenia brains. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101(1), 348-353.

Velligan, D.I., Prihoda, T.J., Sui, D., Ritch, J.L., Maples, N., Miller, A.L., 2003. The effectiveness of quetiapine versus conventional antipsychotics in improving cognitive and functional outcomes in standard treatment settings. *J Clin Psychiatry* 64(5), 524-531.

Vita, A., De Peri, L., Silenzi, C., Dieci, M., 2006. Brain morphology in first-episode schizophrenia: a meta-analysis of quantitative magnetic resonance imaging studies. *Schizophr Res* 82(1), 75-88.

Vogel, F., 1978. [Future problems of medical genetics]. *Bull Schweiz Akad Med Wiss* 34(4-6), 411-423.

Vojvoda, D., Grimmell, K., Sernyak, M., Mazure, C.M., 1996. Monozygotic twins concordant for response to clozapine. *Lancet* 347(8993), 61.

Wang, L., Fang, C., Zhang, A., Du, J., Yu, L., Ma, J., Feng, G., Xing, Q., He, L., 2008. The --1019 C/G polymorphism of the 5-HT(1)A receptor gene is associated with negative symptom response to risperidone treatment in schizophrenia patients. *J Psychopharmacol* 22(8), 904-909.

Wang, Q., Wang, Y., Ji, W., Zhou, G., He, K., Li, Z., Chen, J., Li, W., Wen, Z., Shen, J., Qiang, Y., Ji, J., Wang, Y., Shi, Y., Yi, Q., Wang, Y., 2015. SNAP25 is associated with schizophrenia and major depressive disorder in the Han Chinese population. *J Clin Psychiatry* 76(1), e76-82.

Wassef, A., Baker, J., Kochan, L.D., 2003. GABA and schizophrenia: a review of basic science and clinical studies. *J Clin Psychopharmacol* 23(6), 601-640.

Watts, C.A., 1985. A long-term follow-up of schizophrenic patients: 1946-1983. *J Clin Psychiatry* 46(6), 210-216.

Weickert, T.W., Goldberg, T.E., Mishara, A., Apud, J.A., Kolachana, B.S., Egan, M.F., Weinberger, D.R., 2004. Catechol-O-methyltransferase val108/158met genotype predicts working memory response to antipsychotic medications. *Biol Psychiatry* 56(9), 677-682.

Weinberger, D.R., 1987. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 44(7), 660-669.

Weinberger, D.R., Berman, K.F., 1988. Speculation on the meaning of cerebral metabolic hypofrontality in schizophrenia. *Schizophr Bull* 14(2), 157-168.

Wheeler, A.L., Voineskos, A.N., 2014. A review of structural neuroimaging in schizophrenia: from connectivity to connectomics. *Front Hum Neurosci* 8, 653.

Wible, C.G., Anderson, J., Shenton, M.E., Kricun, A., Hirayasu, Y., Tanaka, S., Levitt, J.J., O'Donnell, B.F., Kikinis, R., Jolesz, F.A., McCarley, R.W., 2001. Prefrontal cortex, negative symptoms, and schizophrenia: an MRI study. *Psychiatry Res* 108(2), 65-78.

Witt, S.H., Streit, F., Jungkunz, M., Frank, J., Awasthi, S., Reinbold, C.S., Treutlein, J., Degenhardt, F., Forstner, A.J., Heilmann-Heimbach, S., Dietl, L., Schwarze, C.E., Schendel, D., Strohmaier, J., Abdellaoui, A., Adolfsson, R., Air, T.M., Akil, H., Alda, M., Alliey-Rodriguez, N., Andreassen, O.A., Babadjanova, G., Bass, N.J., Bauer, M., Baune, B.T., Bellivier, F., Bergen, S., Bethell, A., Biernacka, J.M., Blackwood, D.H.R., Boks, M.P., Boomsma, D.I., Borglum, A.D., Borrmann-Hassenbach, M., Brennan, P., Budde, M., Butterschon, H.N., Byrne, E.M., Cervantes, P., Clarke, T.K., Craddock, N., Cruceanu, C., Curtis, D., Czerski, P.M., Dannlowski, U., Davis, T., de Geus, E.J.C., Di Florio, A., Djurovic, S., Domenici, E., Edenberg, H.J., Etain, B., Fischer, S.B., Forty, L., Fraser, C., Frye, M.A., Fullerton, J.M., Gade, K., Gershon, E.S., Giegling, I., Gordon, S.D., Gordon-Smith, K., Grabe, H.J., Green, E.K., Greenwood, T.A., Grigoriou-Serbanescu, M., Guzman-Parra, J., Hall, L.S., Hamshere, M., Hauser, J., Hautzinger, M., Heilbronner, U., Herms, S., Hitturlingappa, S., Hoffmann, P., Holmans, P., Hottenga, J.J., Jamain, S., Jones, I., Jones, L.A., Jureus, A., Kahn, R.S., Kammerer-Ciernioch, J., Kirov, G., Kittel-Schneider, S., Kloiber, S., Knott, S.V., Kogevinas, M., Landen, M., Leber, M., Leboyer, M., Li, Q.S., Lissowska, J., Lucae, S., Martin, N.G., Mayoral-Cleries, F., McElroy, S.L., McIntosh, A.M., McKay, J.D., McQuillin, A., Medland, S.E., Middeldorp, C.M., Milaneschi, Y., Mitchell, P.B., Montgomery, G.W., Morken, G., Mors, O., Muhleisen, T.W., Muller-Myhsok, B., Myers, R.M., Nievergelt, C.M., Nurnberger, J.I., O'Donovan, M.C., Loohuis, L.M.O., Ophoff, R., Oruc, L., Owen, M.J., Paciga, S.A., Penninx, B., Perry, A., Pfennig, A., Potash, J.B., Preisig, M., Reif, A., Rivas, F., Rouleau, G.A., Schofield, P.R., Schulze, T.G., Schwarz, M., Scott, L., Sinnamon, G.C.B., Stahl, E.A., Strauss, J., Turecki, G., Van der Auwera, S., Vedder, H., Vincent, J.B., Willemsen, G., Witt, C.C., Wray, N.R., Xi, H.S., Tadic, A., Dahmen, N., Schott, B.H., Cichon, S., Nothen, M.M., Ripke, S., Mobascher, A., Rujescu, D., Lieb, K., Roepke, S., Schmahl, C., Bohus, M., Rietschel, M., 2017. Genome-wide association study of borderline personality disorder reveals genetic overlap with bipolar disorder, major depression and schizophrenia. *Transl Psychiatry* 7(6), e1155.

Wockner, L.F., Morris, C.P., Noble, E.P., Lawford, B.R., Whitehall, V.L., Young, R.M., Voisey, J., 2015. Brain-specific epigenetic markers of schizophrenia. *Transl Psychiatry* 5, e680.

Wockner, L.F., Noble, E.P., Lawford, B.R., Young, R.M., Morris, C.P., Whitehall, V.L., Voisey, J., 2014. Genome-wide DNA methylation analysis of human brain tissue from schizophrenia patients. *Transl Psychiatry* 4, e339.

Woodward, N.D., Jayathilake, K., Meltzer, H.Y., 2007. COMT val108/158met genotype, cognitive function, and cognitive improvement with clozapine in schizophrenia. *Schizophr Res* 90(1-3), 86-96.

Xiao, B., Li, W., Zhang, H., Lv, L., Song, X., Yang, Y., Li, W., Yang, G., Jiang, C., Zhao, J., Lu, T., Zhang, D., Yue, W., 2011. To the editor: association of ZNF804A polymorphisms with schizophrenia and antipsychotic drug efficacy in a Chinese Han population. *Psychiatry Res* 190(2-3), 379-381.

Xiberas, X., Martinot, J.L., Mallet, L., Artiges, E., Loc, H.C., Maziere, B., Paillere-Martinot, M.L., 2001. Extrastriatal and striatal D(2) dopamine receptor blockade with haloperidol or new antipsychotic drugs in patients with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 179, 503-508.

Yang, A.C., Tsai, S.J., 2017. New Targets for Schizophrenia Treatment beyond the Dopamine Hypothesis. *Int J Mol Sci* 18(8).

Yank, G.R., Bentley, K.J., Hargrove, D.S., 1993. The vulnerability-stress model of schizophrenia: advances in psychosocial treatment. *Am J Orthopsychiatry* 63(1), 55-69.

Youssef, H., Lyster, G., Youssef, F., 1989. Familial psychosis and vulnerability to tardive dyskinesia. *Int Clin Psychopharmacol* 4(4), 323-328.

Yuan, X., Yamada, K., Ishiyama-Shigemoto, S., Koyama, W., Nonaka, K., 2000. Identification of polymorphic loci in the promoter region of the serotonin 5-HT_{2C} receptor gene and their association with obesity and type II diabetes. *Diabetologia* 43(3), 373-376.

Zai, C.C., De Luca, V., Hwang, R.W., Voineskos, A., Muller, D.J., Remington, G., Kennedy, J.L., 2007. Meta-analysis of two dopamine D₂ receptor gene polymorphisms with tardive dyskinesia in schizophrenia patients. *Mol Psychiatry* 12(9), 794-795.

Zammit, S., Allebeck, P., David, A.S., Dalman, C., Hemmingsson, T., Lundberg, I., Lewis, G., 2004. A longitudinal study of premorbid IQ Score and risk of developing schizophrenia, bipolar disorder, severe depression, and other nonaffective psychoses. *Arch Gen Psychiatry* 61(4), 354-360.

Zhang, J., Wu, X., Diao, F., Gan, Z., Zhong, Z., Wei, Q., Guan, N., 2012. Association analysis of ZNF804A (zinc finger protein 804A) rs1344706 with therapeutic response to atypical antipsychotics in first-episode Chinese patients with schizophrenia. *Compr Psychiatry* 53(7), 1044-1048.

Zhang, J.P., Lencz, T., Malhotra, A.K., 2010. D₂ receptor genetic variation and clinical response to antipsychotic drug treatment: a meta-analysis. *Am J Psychiatry* 167(7), 763-772.

Zhang, J.P., Malhotra, A.K., 2011. Pharmacogenetics and antipsychotics: therapeutic efficacy and side effects prediction. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 7(1), 9-37.

Zhang, J.P., Malhotra, A.K., 2013. Pharmacogenetics of antipsychotics: recent progress and methodological issues. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 9(2), 183-191.

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

5 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. Hans-Jürgen Möller für seine Förderung meines wissenschaftlichen und klinischen Werdeganges und das in mich gesetzte Vertrauen bei der Planung und Durchführung der beschriebenen Studien. Ebenso gilt mein besonderer Dank seinem Nachfolger, Herrn Professor Dr. Peter Falkai, für die Unterstützung meiner klinischen Arbeit, die Ermöglichung der Fortführung meiner wissenschaftlichen Tätigkeit in der Psychiatrischen Klinik der LMU München sowie die Übernahme des Mentorats für meine Habilitation.

Ferner möchte ich mich herzlich bei meinen langjährigen Lehrern Herrn Professor Dr. Michael Riedel und Herrn Professor Dr. Norbert Müller bedanken, die mir in meiner Arbeit stets mit Rat und Tat zur Seite gestanden und mich gefördert haben.

Für Ihren unermüdlichen Einsatz bei der Rekrutierung und Betreuung der Patienten und in besonderer freundschaftlicher Verbundenheit danke ich den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern meiner Arbeitsgruppe, vor allem: Frau Dr. Anja Cerovecki, Herrn Dr. Richard Musil, Frau PD Dr. Rebecca Schennach, Frau PD Dr. Sandra Dehning, Frau Dr. Katja Maino, Herrn Dr. Markus Opgen-Rhein, Herrn Dr. Igor Hermisson, Herrn Dr. Muamer Omerovic, Frau Dr. Aline Übleis, Frau Dr. Victoria Minartz und Herrn PD Dr. Florian Seemüller.

Frau Professor Brigitta Bondy, Herrn PD Dr. Peter Zill, Herrn Professor Rolf Engel und Herrn PD Dr. Markus Schwarz danke ich für die langjährige freundschaftliche Zusammenarbeit und die Unterstützung meiner wissenschaftlichen Arbeit.