

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

Direktor: Prof. Dr. med. Peter Falkai

**Einfluss von Polymorphismen des AADAT-Gens
auf Schizophrenie und kognitive Phänotypen**

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

vorgelegt von
Marjore Dantas-Sause, geb. Dantas de Andrade

aus
Natal

2021

Mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dan Rujescu

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Wulf Schiefenhövel

Mitbetreuung durch die
promovierte Mitarbeiterin: PD Dr. rer. biol. hum. Ina Giegling

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 06.10.2021

Meinem Sohn Hugo gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung	1
2 Einleitung	1
2.1 Intelligenz und Kognition.....	1
2.1.1 Strukturmodelle der Intelligenz.....	1
2.1.2 Intelligenzmessung.....	5
2.1.3 Genetik und Kognition.....	7
2.1.4 Molekulargenetische Studien zur Kognition.....	8
2.2 Schizophrenie.....	11
2.2.1 Epidemiologie.....	11
2.2.2 Symptomatik und Klassifikation.....	11
2.2.3 Verlauf und Prognose.....	12
2.2.4 Ätiopathogenese.....	13
2.3 Der Kynurenin-Stoffwechsel.....	18
2.4 Die Kynurenin-Aminotransferasen.....	21
2.5 Das Aminoacidipat-Aminotransferase Gen.....	21
2.6 Assoziationen von KAT II mit Erkrankungen.....	22
2.7 Zusammenhang zwischen Kynurenin-Stoffwechsel, Kognition und Schizophrenie...	23
3 Zielstellung	25
4 Material und Methodik	26
4.1 Vorbedingungen der Studiendurchführung.....	26
4.2 Studiendesign.....	26
4.3 Zusammensetzung der Studienteilnehmer.....	26
4.3.1 Kontrollprobanden.....	27
4.3.2 Schizophrenie-Patienten.....	29
4.4 Der revidierte Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene.....	30
4.4.1 Die Untertests.....	31
4.4.2 Testauswertung.....	33
4.5 Laborverfahren.....	34
4.5.1 DNA-Extraktion.....	34
4.5.2 DNA-Konzentrationseinstellung.....	35
4.5.3 Genotypisierung.....	36
4.6 Statistische Auswertung.....	42

5 Ergebnisse	43
5.1 Stichprobenbeschreibung	43
5.2 Beschreibung der Polymorphismen	43
5.3 Fall-Kontroll-Assoziationsstudie	44
5.4 Endophänotypenstudie	45
5.4.1 Assoziation mit den Summenskalen des HAWIE-R.....	45
5.4.2 Assoziation mit den Subskalen des HAWIE-R.....	48
5.5 Haplotypen	58
5.5.1 Haplotyp-Block 1	59
5.5.2 Haplotyp-Block 2.....	60
6 Diskussion	61
6.1 Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse.....	61
6.2 Diskussion der Methoden.....	63
6.3 Inhaltliche Diskussion	67
6.4 Ausblick auf zukünftige Untersuchungen	70
7 Literaturverzeichnis	71
8 Abkürzungen und Fachbegriffe	83

1 Zusammenfassung

Neurokognitive Dysfunktionen gelten als stabile, gut replizierte Befunde, die bei der Mehrzahl an Schizophrenie erkrankter Patienten nachweisbar sind und relativ unabhängig von der Symptomschwere und dem Krankheitsstadium diagnostiziert werden. Als gut messbare, definierte Merkmale eignen sie sich für die Suche nach signifikanten Assoziationen mit potenziell relevanten Genvarianten klinisch komplexer Krankheiten. Sowohl bei der Schizophrenie, einer schweren psychischen Erkrankung, die weltweit in jeder Bevölkerungsschicht mit einer Lebenszeitprävalenz von 1 % vorkommt und durch positive Symptome, wie Halluzinationen und Wahnvorstellungen, und negative Symptome, wie kognitive Dysfunktionen, Affektverflachung, Antriebsarmut und sozialen Rückzug, charakterisiert ist, als auch bei kognitiven Fähigkeiten, die das Denken und Handeln, den schulischen Erfolg, den beruflichen Werdegang, die mentale und körperliche Gesundheit sowie die Lebenserwartung beeinflussen, wird von einer multifaktoriellen, polygenen Vererbung mit zahlreichen Einflussfaktoren ausgegangen, bei denen neben äußeren Umweltfaktoren zu einem Großteil genetische Faktoren mit einer Heritabilität von bis zu 85 % (Schizophrenie) bzw. 60 % (Kognition) eine Rolle spielen.

Das AADAT-Gen bzw. sein Genprodukt, die Kynurenin-Aminotransferase II (KAT II), wurde bereits mit psychiatrischen Erkrankungen wie Schizophrenie, Autismus und Depression in Verbindung gebracht. Das Enzym KAT II katalysiert die irreversible Transaminierung von Kynurenin (KYN) zu Kynureninsäure (KYNA). Kynurenin ist der Hauptmetabolit im Kynurenin-Stoffwechselweg, dessen Enzyme und Metaboliten biologische Funktionen des Immun- und des Nervensystems beeinflussen. Als der einzige bekannte endogene N-Methyl-D-Aspartat(NMDA)-Rezeptor-Antagonist scheint Kynureninsäure in der Pathophysiologie der Schizophrenie von Bedeutung zu sein. Tierstudien zeigen den Einfluss von Schwankungen in der Kynureninsäure-Konzentration auf kognitive Funktionen und insbesondere, dass deren Erhöhung im Gehirn ähnliche kognitive Defizite verursachen kann, wie sie typisch für die Schizophrenie-Erkrankung sind.

In dieser Dissertation wurde an einer Stichprobe aus 171 an Schizophrenie erkrankten Patienten und 1.300 gesunden Kontrollen aus dem Raum München im Rahmen einer Fall-Kontroll-Assoziationsstudie der Zusammenhang von acht SNPs des AADAT-Gens und Schizophrenie sowie im Rahmen einer Endophänotypenstudie der Zusammenhang zwischen diesen acht SNPs und kognitiver Leistung, gemessen mit der revidierten Fassung des Hamburg-Wechsler-Intelligenztests für Erwachsene (HAWIE-R), untersucht. Die Genotypisierung der SNPs erfolgte dabei mit dem iPLEX-Verfahren.

Ein Zusammenhang zwischen Genotypfrequenz und Schizophrenie konnte hier nicht bestätigt werden.

In Hinblick auf die Kognition ergab sich für fünf der acht untersuchten Polymorphismen (rs6553486, rs2466990, rs2622068, rs10213032 und rs2955256) und fünf Haplotypen (CAG, GGG und CGG des Blocks 1; GGA und AGG des Blocks 2) ein Einfluss auf die Leistung in verschiedenen Haupt- und Untertests. Der Einfluss von Genotyp bzw. Haplotyp zeigte sich insbesondere im verbalen Bereich. Die Analyse liefert Hinweise auf eine Assoziation zwischen der Allelsequenz GGG des Haplotyp-Blocks 1 (rs6553486-rs2466990-rs963660) und besseren Leistungen im Gesamt-IQ sowie im Verbalteil (Verbal-IQ, Rechnerisches Denken, Allgemeines Verständnis, Allgemeines Wissen und Wortschatz-Test). Dahingegen wurde der zu zwei der drei SNPs (rs6553486, rs2466990) komplementäre Haplotyp CAG mit schlechteren Leistungen in Verbindung gebracht. Diese nominal signifikanten Zusammenhänge oder Trends finden sich auch in der Analyse der individuellen SNPs wieder (rs6553486 und rs2466990: Gesamt-IQ, Rechnerisches Denken, Allgemeines Verständnis). Ebenfalls primär mit Leistungen im verbalen Bereich assoziiert war die Allelkombination GGA des Haplotyp-Blocks 2 (rs2622068-rs716822-rs10213032). Träger dieses Haplotyps zeigten im Mittel schlechtere Leistungen in den Subtests Rechnerisches Denken und Allgemeines Verständnis, sowie bessere Leistungen bei Vorlage des teilweise komplementären Haplotyps AGG (nur in Allgemeines Verständnis). Auch hier finden sich entsprechende Hinweise zu einer Assoziation in der Einzelanalyse der SNPs (rs2622068: Rechnerisches Denken, Allgemeines Verständnis; rs10213032: Allgemeines Verständnis).

Dagegen waren Hinweise auf einen Zusammenhang zu kognitiven Leistungen im Handlungsbereich weniger deutlich.

Diese Ergebnisse weisen auf einen möglichen Zusammenhang von Variationen im AADAT-Gen und verbalen kognitiven Fähigkeiten hin, während ein Einfluss auf die Suszeptibilität der Schizophrenie nicht bestätigt werden konnte. Aufgrund der geringen Stichprobengröße kann jedoch keine abschließende Einschätzung hinsichtlich der Bedeutung des Gens für die untersuchten Phänotypen durchgeführt werden, sondern muss auf weiterführende Studien verwiesen werden.

2 Einleitung

2.1 Intelligenz und Kognition

Das Konstrukt der allgemeinen Intelligenz (oder des g-Faktors) erfasst das bemerkenswerte Phänomen, dass Leistungen bei verschiedenen kognitiven Aufgaben hinweg positiv korrelieren. Obwohl die allgemeine Intelligenz ein einziges, abstraktes Konstrukt ist, muss es sich nicht um eine einzige, konkrete Eigenschaft des Gehirns handeln. Stattdessen kann der g-Faktor aus dem Zusammenspiel einer Vielzahl von Systemen, einschließlich genetischen Netzwerken, Einflüssen von psychologischen Merkmalen, wie Arbeitsgedächtnisfähigkeit, Aufmerksamkeitsfähigkeit, Motivation und Persönlichkeit, sowie wechselseitigen Beziehungen zwischen kognitiven und ökologischen Prozessen entstehen (van der Maas et al., 2006). Intelligenz kann im weitesten Sinne als die Fähigkeit zu lernen, logisch zu denken und Probleme zu lösen definiert werden (Gottfredson, 1997).

Kognition ist ein Sammelbegriff für alle Denkprozesse, die in Interaktionen mit anderen Menschen und der Umwelt ablaufen und wird oft als ein System kognitiver Funktionen beschrieben, das von der visuellen Wahrnehmung bis zur sozialen Kognition reicht (Sachdev et al., 2014). Die allgemeinen kognitiven Fähigkeiten (Intelligenz) sagen Bildungsstand, Einkommen, Gesundheit und Langlebigkeit voraus und tragen damit wesentlich zum intellektuellen Kapital wissensbasierter Gesellschaften bei (Deary, 2012). Während des gesamten Lebens haben Menschen mit höherer Intelligenz tendenziell eine bessere mentale und körperliche Gesundheit, sind seltener krank und leben länger (Deary et al., 2010; Deary, 2013).

2.1.1 Strukturmodelle der Intelligenz

Stufenleitermodell nach Binet und Simon

Um Kinder mit Lernbehinderung zu erkennen und zu fördern, entwickelten Alfred Binet und Théodore Simon 1904 den ersten Intelligenztest. Sie postulierten, dass Kinder mit durchschnittlicher Intelligenz die Fähigkeit besitzen altersentsprechende Aufgaben zu lösen. Sie sahen Intelligenz als eine einheitliche Eigenschaft ohne weitere Differenzierung an. Ihr Test hatte das Ziel, das Intelligenzalter des Kindes zu erfassen (Binet & Simon, 1904).

Zwei-Faktoren-Modell der Intelligenz nach Spearman

Charles E. Spearman (1863 - 1945) beschrieb erstmals 1904 in seiner Zwei-Faktoren-Theorie der Intelligenz, dass alle kognitiven Leistungen durch zwei Variablen erklärt werden können: eine allgemeine Fähigkeit (g) und die vielen bereichsspezifischen Fähigkeiten (s). Laut Spearman repräsentiert der allgemeine g-Faktor eine Art „allgemeine Intelligenz“, die an allen Intelligenzleistungen beteiligt ist. Diese allgemeine Intelligenz wird durch die hierarchisch untergeordneten s-Faktoren (s) ergänzt, welche spezifischen, voneinander unabhängigen Begabungen oder Fähigkeiten repräsentieren (Spearman, 1904).

Das Primärfaktorenmodell nach Thurstone

Ende der 30er Jahre war Louis Leon Thurstone (1887 - 1955) einer der ersten und stärksten Gegner von Spearmans Theorie der Intelligenz. Anstatt Intelligenz als eine einzige, allgemeine Fähigkeit zu betrachten, konzentrierte sich Thurstones Theorie auf sieben verschiedene primäre mentale Fähigkeiten, die er als voneinander unabhängig einschätzte: verbales Verständnis, Wahrnehmungsgeschwindigkeit, Rechenfähigkeit, Wortflüssigkeit, Gedächtnis, räumliches Vorstellungsvermögen und schlussfolgerndes Denken (Thurstone, 1938).

Das Gf-Gc-Modell nach Cattell

Kritik kam auch von Raymond Cattell, einem Schüler Spearmans, der in den 40er Jahren das so genannte „Gf-Gc-Modell“ entwickelte. Er postulierte, dass Intelligenz als zwei unabhängige, übergeordnete Hauptfähigkeiten verstanden werden könnte: fluide Intelligenz (Gf) und kristalline Intelligenz (Gc). Der Begriff kristalline Intelligenz wurde als eine Art zementierte Wissensdatenbank verstanden, die im Laufe der Zeit erworben wurde und all jene Fähigkeiten repräsentiert, die bereits aus früheren Lektionen bekannt waren. Auf der anderen Seite war die fluide Intelligenz die Fähigkeit, dieses Wissen überhaupt erst zu erwerben, d. h. im Moment zu lernen. Cattell schätzte „g“ als genaueres „Gc“ ein, und ging davon aus, dass Tests, die sich nur auf „g“ konzentrierten, einen wichtigen Entwicklungsfaktor in der menschlichen Intelligenz auslassen würden (Cattell, 1963).

Das Intelligenzmodell von Wechsler

David Wechsler (1896 - 1981) ging von der Differenzierung der allgemeinen Intelligenz in eine sprachliche (verbale) Intelligenz und eine Handlungsintelligenz aus. Basierend auf dieser Theorie wurden seine Intelligenztests in zwei Gruppen aufgeteilt. Jede Gruppe bestand aus

Untertests, die entweder eine verbale oder eine praktische Fähigkeit messen sollte (Wechsler, 1964). Dementsprechend wurden WISC und WAIS sowie deren deutschen Versionen HAWIK bzw. HAWIE aufgebaut.

Das Mehrfaktorenmodell nach Vernon

Philip E. Vernon (1905 - 1987) gab ein alternatives Schema für die Organisation von Faktoren vor. In der Hierarchie ganz oben platzierte Vernon die allgemeine Intelligenz. Auf der zweiten Ebene platzierte er zwei breite Gruppenfaktoren, die verbal-pädagogischen (v:ed) und praktisch-mechanischen (k:m) Fähigkeiten entsprechen. Auf der dritten Ebene wurden diese Hauptfaktoren weiter untergliedert. Die Gruppe v:ed bestand aus sprachlichen Fähigkeiten, Wortflüssigkeit, kreativen Fähigkeiten, Flüssigkeit des Denkens und Rechenfähigkeit und die Gruppe k:m aus Wahrnehmungsgeschwindigkeit, räumlichem Vorstellungsvermögen, technischem Verständnis und physikalischen Kenntnissen. Auf der untersten Ebene der Hierarchie liegen die Sonderfaktoren (Vernon, 1965).

Das *Structure of Intellect*-Modell von Guilford

Joy Paul Guilford (1897 - 1987) beschrieb die Intelligenz als eine Kombination aus Operationen, Produkten und Inhalten. Er postulierte fünf Arten von Operationen (Erkenntnis, Gedächtnis, divergenter Produktion, konvergenter Produktion und Evaluation), sechs Produkten (Einheiten, Klassen, Relationen, Systemen, Transformationen und Implikationen) und vier Inhalten (figural, symbolisch, semantisch und verhaltensbezogen). Weil jedes dieser Elemente beliebig kombinierbar und unabhängig ist, gibt es theoretisch $5 \times 6 \times 4 = 120$ verschiedene mentale Fähigkeiten (Guilford, 1967).

Das Berliner Intelligenzstrukturmodell nach Jäger

Das 1982 von Adolf Otto Jäger (1920 - 2002) und seinen Mitarbeitern eingeführte Berliner Intelligenzstrukturmodell (BIS-Modell) geht von zwei Modalitäten aus, die dem g-Faktor hierarchisch untergeordnet sind: der Modalität des Aufgabenmaterials (figural, numerisch und verbal) und der Modalität der kognitiven Prozesse (Bearbeitungsgeschwindigkeit, Gedächtnis, Kreativität und Verarbeitungskapazität). Die daraus resultierenden 3×4 Kombinationen sind als Matrix konzipiert, die eine Raute bildet (Jäger, 1982).

Multiple Intelligenzen nach Gardner

Anstatt sich auf die Analyse von Testergebnissen zu konzentrieren, schlug Howard Gardner vor, dass numerische Ausdrücke der menschlichen Intelligenz, wie in IQ-Tests, keine vollständige und genaue Darstellung der Fähigkeiten von Menschen sind. Seiner Theorie nach gibt es acht verschiedene Arten von Intelligenz, die auf Fähigkeiten und Fertigkeiten basieren und in verschiedenen Kulturen geschätzt werden. Diese acht Arten von Intelligenz sind: visuell-räumliche, verbal-linguistische, körperlich-kinästhetische, logisch-mathematische, musikalische, interpersonale, intrapersonale und die naturalistische Intelligenz (Gardner, 1983).

Die triarchische Intelligenztheorie von Sternberg

Laut Robert Sternberg besteht die triarchische Theorie der Intelligenz, oder der „Erfolgsintelligenz“, aus drei Subgruppen: der analytischen oder komponentiellen Intelligenz, der kreativen oder erfahrungsbasierten Intelligenz und der praktischen oder kontextuellen Intelligenz. Die analytische Intelligenz steht eher im Einklang mit den traditionellen Definitionen von IQ und akademischer Leistung. Sie ist beteiligt, wenn die Komponenten der Intelligenz zur Analyse, Kritik, Beurteilung, Bewertung, Einschätzung und zum Vergleich eingesetzt werden. Sie befasst sich typischerweise mit relativ bekannten Arten von Problemen, bei denen die zu treffenden Urteile eher abstrakter Natur sind. Als kreative Intelligenz wird die Fähigkeit angesehen, neue Ideen und Lösungen im Umgang mit neuen Situationen zu erfinden. Diese Form der Intelligenz ist mit der Nutzung vorhandener Kenntnisse und Fähigkeiten verbunden, um mit neuen Problemen oder Situationen umzugehen. Die Fähigkeit, sich in einer Umgebung anzupassen oder sie entsprechend den persönlichen Bedürfnissen zu verändern, wird als praktische Intelligenz bezeichnet. Eine weitere Möglichkeit, eine solche Art von Intelligenz zu verstehen, ist der gesunde Menschenverstand oder die bestmögliche Bewältigung der alltäglichen Aufgaben (Sternberg, 1985).

Theorie der minimalen kognitiven Architektur nach Anderson

Mike Andersons Theorie der minimalen kognitiven Architektur integriert allgemeine und spezifische Fähigkeiten in eine Entwicklungstheorie der menschlichen Intelligenz (Anderson, 1992, 2005). Er schlägt vor, dass sich die menschlichen kognitiven Architekturen optimal an die Probleme in ihrer Umgebung angepasst haben. Laut Anderson wird das Wissen über zwei verschiedene Prozesswege erworben. Der erste Weg beinhaltet eine durchdachte Problemlösung, zeigt große individuelle Unterschiede und ist durch die

Verarbeitungsgeschwindigkeit eingeschränkt. Der grundlegende Verarbeitungsmechanismus der ersten Route besteht aus zwei Prozessoren: verbal und räumlich. Diese beiden Prozesse sollten normalverteilt, unkorreliert miteinander sein und ihre eigenen einzigartigen Erklärungspotenziale haben. Im Gegensatz dazu bezieht sich der zweite Weg zum Erwerb von Wissen auf Informationsverarbeitungs-Module. Solche Module bestehen aus der Wahrnehmung des dreidimensionalen Raums, syntaktischer Analyse, phonologischer Kodierung und der Theorie des Geistes. Dieser Weg ist mit der kognitiven Entwicklung verbunden, da diese Module über die gesamte Lebensspanne hinweg Veränderungen in der kognitiven Kompetenz verursachen (Anderson, 1992). Anderson (2005) argumentiert, dass modulare Prozesse durch ausgiebige Übung erworben werden können, dass aber die Gemeinsamkeiten sowohl der erworbenen als auch der angeborenen Module darin bestehen, dass sie automatisch und unabhängig vom ersten Weg arbeiten und somit nicht durch zentrale Verarbeitungsmechanismen eingeschränkt sind.

2.1.2 Intelligenzmessung

Alfred Binet (1857 - 1911) und Théodore Simon (1873 - 1961) entwickelten 1904 den ersten modernen Intelligenztest. Sie wurden vom französischen Erziehungsminister beauftragt ein Verfahren zu entwickeln, mit dem lernbehinderte Schulkinder von nicht behinderten Schulkindern genauer unterschieden werden könnten. Zusammen entwarfen sie eine Reihe kurzer Tests, die aus dem Lebensumfeld der Kinder stammten. Um das Intelligenzalter zu berechnen, wurde das Ergebnis eines Binet-Simon-Tests mit dem Durchschnittswert gleichaltriger Kinder verglichen (Binet & Simon, 1904). Ziel des Tests war die objektive Einstufung der Schulkinder bezüglich ihres geistigen Leistungspotenzials und Kinder mit vorhandenen Leistungsdefiziten durch besondere Förderung zu unterstützen (Binet et al., 1927).

Im Jahr 1912 führte der deutsche Psychologe William Stern (1912) den Intelligenzquotient (IQ) ein. Er teilte das Intelligenzalter (IA) durch das Lebensalter (LA) und multiplizierte das Ergebnis mit 100.

Formel: $IQ = IA / LA \times 100$

Mit der amerikanischen Weiterentwicklung von Binets Test durch Lewis Terman (1916) kam es demzufolge zur Anwendung des Intelligenzquotienten (IQ), der von Stern formuliert wurde. Dabei legte er neue Altersnormen fest, erweiterte den Altersbereich bis ins Erwachsenenalter

und ersetzte das Intelligenzalter durch den Intelligenzquotienten. Bis heute findet der Stanford-Binet-Test Anwendung in der Höchstbegabtenforschung.

Die Binet-Simon-Intelligenzskala und ihre Modifikationen (wie die Stanford-Binet-Skala) waren die in den 30er Jahren am häufigsten verwendeten Intelligenztests (Pintner, 1931), aber die 1939 veröffentlichte Wechsler-Bellevue-Intelligenzskala (Wechsler, 1939) führte eine Reihe von Neuerungen bei Intelligenztests ein, darunter einen Test, der eher zur Messung der Intelligenz bei Erwachsenen als bei Kindern geeignet ist; die Einbeziehung von verbalen und handlungsbezogenen Aufgaben; und das Weglassen von Gedächtnistests (Boake, 2002). Wechsler (1939) hat den IQ als Abweichungskoeffizient durch die folgende Formel definiert (X = Testscore, M = Mittelwert der Stichprobe, SD = Standardabweichung der Normstichprobe):

$$IQ = 100 + 15 \times (X - M) / SD$$

Der Intelligenzquotient (IQ) ist eine Zahl mit dem Mittelwert von 100 und der Standardabweichung von 15 (Wechsler, 1964). Bis heute sind die Intelligenztests so justiert, dass der Mittelwert 100 beträgt. Die Verteilung der Testergebnisse ähnelt einer sogenannten Glockenkurve. Etwa 70 % der Menschen verfügen über eine mittlere Intelligenz, 12 % über eine höhere Intelligenz, 2 % sind sehr intelligent und 1 % wurde als hochbegabt identifiziert (Black & Hynd, 1995).

2.1.3 Genetik und Kognition

Vor knapp 100 Jahren war Intelligenz das erste Verhaltensmerkmal, das mit Zwillings- und Adoptionsstudien analysiert wurde (Merriman, 1924). Solche Studien zeigten den erheblichen genetischen Einfluss auf individuelle Unterschiede in der Intelligenz (Deary et al., 2009). Dabei ist es wichtig zu beachten, dass Heritabilitätsschätzungen das Ausmaß der genetischen Gesamtwirkung auf ein Merkmal widerspiegeln, aber weder die Gesamtzahl der Gene, die möglicherweise mit einbezogen sind, noch die relativen Beiträge dieser Gene angeben (Almasy, 2003). Laut Dutzenden von Zwillings- und Adoptionsstudien ist Intelligenz zu etwa 50 % vererbbar (Knopik et al., 2016). In SNP-basierten Studien liegt dieser Wert bei ungefähr 30 % (Davies et al., 2015). In Zwillingsstudien wird eine hohe Erblichkeit der Intelligenz im Erwachsenenalter von etwa 70 % (Deary et al., 2009) und eine starke genetische Korrelation zwischen Intelligenz und Bildung angegeben (Calvin et al., 2012). Sowohl in quer- als auch in längsschnittlichen Zwillings- und Adoptionsstudien stieg die Erblichkeit der Intelligenz während des gesamten Lebensverlaufs kontinuierlich linear an (Plomin & Deary, 2015). Eine Metaanalyse der Ergebnisse aus Longitudinalstudien an Zwillingen und Adoptivkindern ergab ebenfalls einen Anstieg der Heritabilität von Kindheit bis Adoleszenz (Briley & Tucker-Drob, 2013). Allerdings sind Zwillingsstudien seit längerer Zeit Kritiken aus methodischen Gründen unterworfen worden (Trzaskowski et al., 2013).

Adoptionsstudien stellen einen geeigneten Rahmen für Prüfungen der Umwelteinflüsse auf kognitive Fähigkeiten dar, da der Vergleich adoptierter Kinder mit ihren biologischen Geschwistern oder Eltern eine Möglichkeit bietet, genetische und Umwelteinflüsse zu entschlüsseln (Plomin et al., 1994). Es ist seit Jahrzehnten bekannt, dass der von einem Genotyp in einer Umgebung erzeugte Phänotyp in einer anderen Umgebung radikal anders sein kann (Kouchi, 1996). Kendler et al. (2015) untersuchten eine schwedische Stichprobe von über 2.000 getrennt aufgewachsenen männlichen Geschwistern und fanden heraus, dass die Adoption in bessere sozioökonomische Umstände mit einem durchschnittlichen IQ-Anstieg von 4,4 Punkten im Alter von 18 Jahren assoziiert war. Auch das Bildungsniveau von Adoptiveltern war mit einem erhöhten IQ bei den Nachkommen verbunden (Kendler et al., 2015). Die Intelligenz scheint formbar zu sein, und Gen-Umwelt-Interaktionen können viele Unterschiede im IQ, unabhängig von Lebensphase und sozioökonomischem Status, erklären (Sauce & Matzel, 2018).

2.1.4 Molekulargenetische Studien zur Kognition

Kopplungsstudien

Genkopplung ist die Tendenz, dass genetische Marker zusammen vererbt werden, weil sie auf demselben Chromosom nahe beieinanderliegen. Je näher zwei Gene aneinander liegen, desto geringer ist die Rekombinationswahrscheinlichkeit zwischen ihnen. Die Kopplungsanalyse dient als eine Methode zur Gensuche und zum Testen, um Individuen mit einem bestimmten Merkmal zu identifizieren.

In den letzten Jahren gab es bedeutende Fortschritte in der genetischen Untersuchung der menschlichen Intelligenz, da fünf Kopplungsstudien veröffentlicht wurden und alle von ihnen auf mehreren chromosomalen Regionen konvergierten, die für die Intelligenz wichtig sind (Cairó, 2017). Eine der ersten Kopplungsanalyse zur Intelligenz wurde von Posthuma et al. (2005) veröffentlicht. Das Ergebnis dieser Studie mit zwei Stichproben (159 niederländischen und 475 australischen Geschwisterpaaren) zeigt zwei Bereiche (auf den Chromosomen 2 und 6) mit signifikanter Verknüpfung zu Intelligenz und mehrere Bereiche (eine zusätzliche Stelle auf Chromosom 2 sowie Bereiche auf den Chromosomen 4, 7, 20 und 21) mit suggestiver Verknüpfung (Posthuma et al., 2005). Zwei weitere Studien bestätigen ebenfalls die Verbindung zwischen Chromosom 2 und 6 und Kognition (Luciano et al., 2006; Wainwright et al., 2006). Die Ergebnisse aus einer Untersuchung von 210 Familien deuten darauf hin, dass die Gene auf Chromosom 2, die einen breiten Einfluss auf eine Vielzahl von kognitiven Fähigkeiten haben, die allgemeine akademische Leistung beeinflussen (Wainwright et al., 2006).

Assoziationsstudien

Des Weiteren basieren Erkenntnisse in der Genetik auf genomweiten Assoziationsstudien (GWAS) unter Verwendung von Einzelnukleotid-Polymorphismen (engl. *single nucleotide polymorphism*, *SNP*) und Kopienzahlvarianten (engl. *copy number variation*, *CNV*). Das experimentelle Design von GWAS hat in den letzten zehn Jahren zu einer bemerkenswerten Bandbreite an Entdeckungen in der Humangenetik geführt. Es hat sein ursprüngliches Ziel, Zusammenhänge zwischen gemeinsamen DNA-Varianten und menschlichen Krankheiten sowie Störungen zu erkennen, erreicht. Dies hat ein besseres Verständnis der genetischen Architektur komplexer Merkmale ermöglicht und zur Entdeckung von Varianten, Genen und biologischen Signalwegen geführt, die bei bestimmten Krankheiten und Störungen eine Rolle spielen. Auch neue Entdeckungen in der Krankheitsepidemiologie und Identifikation bzw.

Neuverwendung von geeigneten Therapeutika konnten dadurch verzeichnet werden (Visscher et al., 2017).

Genomische Strukturvariationen umfasst alle Varianten der DNA-Sequenz, bei denen Sequenzblöcke in einen anderen genomischen Kontext übertragen werden. Diese Übertragungen können unterschiedliche Ergebnisse haben: eine Translokation, eine Inversion, eine Deletion oder eine Duplikation. Obwohl Translokationen und Inversionen nur den genomischen Kontext ändern und die Anzahl der Kopien einer im Genom vorhandenen Sequenz nicht beeinflussen, können Deletionen und Duplikationen die Kopienzahl der im betroffenen Sequenzblock enthaltenen Gene ändern. Diese Änderung kann zu einer individuellen Variation der Kopienzahl eines Gens führen, deren Anzahl zwischen Individuen oder Populationen derselben Spezies variiert, die als Variation der Kopienzahl (CNV) bezeichnet wird. Neben dem bekannten Zusammenhang mit sporadischen und Mendelschen Erkrankungen wurden CNVs auch bei Menschen mit komplexen Merkmalen wie Autismus, Anfälligkeit für HIV und Schizophrenie in Verbindung gebracht. CNVs spielen jedoch nicht nur eine Rolle bei der Erkrankung und der Anfälligkeit für Krankheiten, sondern können auch vorteilhafte Merkmale hervorrufen und haben daher eine evolutionäre Bedeutung (Conrad et al., 2010). Die Rolle von seltenen Varianten ist bei monogenetischen Syndromen, für die eine Intelligenzminderung ein Symptom ist, gut etabliert (Baker et al., 2012; Willemsen & Kleefstra, 2014). Es bleibt jedoch unklar, in welchem Ausmaß niederfrequente und seltene Allele zur genetischen Architektur komplexer Merkmale wie Intelligenz in der Allgemeinbevölkerung beitragen, obwohl es Berichte gibt, die keinen Zusammenhang zwischen Intelligenz und niederfrequenten CNVs finden (McRae et al., 2013; Kirkpatrick et al., 2014).

GWAS mit großen Stichproben ($n > 30.000$) zu allgemeiner kognitiver Funktion und Schizophrenie zeigen, dass wesentliche Anteile der Vererbbarkeit der kognitiven Funktion und der Schizophrenie durch eine polygene Komponente erklärt werden, die aus vielen gängigen genetischen Varianten mit geringen Auswirkungen besteht. Bis heute haben GWAS mehr als 100 Loci identifiziert, die mit der allgemeinen kognitiven Funktion in Verbindung stehen, und 108 Loci mit Schizophrenie in Zusammenhang gebracht (Ohi et al., 2018). Trotzdem hat es sich als schwierig herausgestellt, die spezifischen genetischen Varianten zu identifizieren, die diese Heritabilität erklären. Aus vielen GWAS der letzten Jahre ist bekannt, dass die größten Effektstärken für Assoziationen zwischen DNA-Varianten und Merkmalen viel kleiner sind als erwartet (Gratten et al., 2014). Wenn die größten Effekte so klein sind, sind die kleinsten Effekte infinitesimal, was bedeutet, dass sie in GWAS schwer zu erkennen und noch schwerer zu replizieren sind (Plomin, 2013). Die große Lücke zwischen den bisher in GWAS

identifizierten Genen und den Heritabilitätsschätzungen ist als Problem der fehlenden Heritabilität bekannt (Maher, 2008).

Im Jahr 2017 wurde eine große GWAS-Metaanalyse zu Intelligenz, die 78.308 Probanden einbezog, untersucht (Sniekers et al., 2017). Es konnten 18 Loci, einschließlich 336 Top-SNPs, mit einer genomweit signifikanten Assoziation identifiziert werden. Von den 18 identifizierten Loci waren 15 neu und drei wurden zuvor mit Intelligenz in Verbindung gebracht: 6q16.114, 7p14.3 und 22q13.26. Etwa die Hälfte der SNPs befindet sich auf insgesamt 22 Genen verteilt, von denen 11 neue Befunde sind. Ein großer Anteil der SNPs war intronisch (162/336). Die stärksten Assoziationen zur Intelligenz zeigten der intronischen SNP rs2490272 (6q21) des FOXO3 und benachbarte SNPs in der Promotorregion des gleichen Gens. Sieben Gene (CYP2D6, NAGA, NDUFA6, TCF20, SEPT3, FAM109B und MEF2C) wurden zuvor mit Schizophrenie in Verbindung gebracht (Ripke et al., 2014). Eine weitere GWAS-Metaanalyse mit mehr als 50.000 Erwachsenen berichtete über 13 signifikante SNPs (Davies et al., 2015). In einer 2017 veröffentlichten GWAS-Metaanalyse des COGENT (*Cognitive Genomics Consortium*) mit 35.298 gesunden Kontrollprobanden aus insgesamt 24 Studien wurden zwei neue signifikante SNP-Loci, die mit der allgemeinen kognitiven Funktion assoziiert sind, identifiziert (Trampush et al., 2017).

Ebenfalls in 2017 präsentierten Lam et al. eine GWAS zu allgemeinen kognitiven Fähigkeiten (Lam et al., 2017). Die berücksichtigten Kohorten wurden in zwei der oben genannten GWAS zur kognitiven Leistungsfähigkeit (Sniekers et al., 2017; Trampush et al., 2017) und in einer früheren Studie zum Bildungsabschluss (Okbay et al., 2016) ausführlich beschrieben. Die Probengrößen für diese drei Studien betragen $n = 78.308$, $n = 35.298$ bzw. $n = 328.917$. Dabei wurden 70 unabhängige genomische Loci, die signifikant mit Kognition assoziiert sind, identifiziert, was 350 Kandidatengene, denen kognitive Fähigkeiten zugrunde liegen, nahelegt.

In einer weiteren GWAS-Metaanalyse zur Intelligenz von 14 unabhängigen epidemiologischen Kohorten europäischer Abstammung und 9.295.118 genetischen Varianten ($n = 269.867$) wurden 190 neue Loci und 939 neue assoziierte Gene identifiziert sowie frühere Assoziationen mit 15 Loci und 77 Genen repliziert. Diese Ergebnisse zeigen Überschneidungen in den genetischen Prozessen, die sowohl bei kognitiven Funktionen als auch bei neurologischen und psychiatrischen Merkmalen eine Rolle spielen, und liefern suggestive Hinweise auf kausale Assoziationen, die diese Zusammenhänge steuern könnten. Diese Ergebnisse sind wichtig für das Verständnis der biologischen Grundlagen kognitiver Funktionen und tragen zum Verständnis verwandter neurologischer und psychiatrischer Störungen bei (Savage et al., 2018).

2.2 Schizophrenie

Kognitive Defizite werden als ein Hauptmerkmal der Schizophrenie betrachtet. Daraus folgt, dass diese lebenslange Behinderung oft von sozialer und beruflicher Ausgrenzung begleitet wird. Das Lebenszeitrisiko für die Schizophrenie beträgt ungefähr 0,8 %, und ab dem Zeitpunkt der ersten schizophrenen Episode ist für die Mehrheit der Patienten keine vollständige Genesung mehr möglich (Tandon et al., 2008a).

2.2.1 Epidemiologie

Schizophrenie ist eine der gravierendsten psychiatrischen Erkrankungen und betrifft weltweit ca. 1 % der Bevölkerung. Laut Auskunft der WHO leiden mindestens 26 Millionen Menschen weltweit an Schizophrenie, und viele mehr sind indirekt davon betroffen. Die Jahresinzidenz liegt zwischen 0,01 und 0,02 % (Saha et al., 2006) und statistisch gesehen ist das Erkrankungsrisiko für Schizophrenie leicht höher bei den Männern als bei den Frauen (Tandon et al., 2008b). Prinzipiell ist die Erstmanifestation der Schizophrenie in jedem Lebensalter möglich, aber meinst liegt der Beginn zwischen der Pubertät und dem 40. Lebensjahr. Gekennzeichnet wird die Krankheit durch Zeiten wahnhafter psychotischer Zustände und Denkstörungen in Kombination mit einem allgemeinen Zustand der Anhedonie und Antriebslosigkeit.

2.2.2 Symptomatik und Klassifikation

Schizophrenie-Patienten können unter einer Reihe unterschiedlichster Symptome leiden, die typischerweise als positiv (im Sinne einer Übersteigerung des normalen Erlebens), negativ (im Sinne einer Einschränkung des normalen Erlebens wie des Mangels an Motivation, Selbstvernachlässigung und sozialen Rückzuges) und kognitiv (einschließlich Beeinträchtigung der Aufmerksamkeit, Defizite im Arbeitsgedächtnis und Verlust der kognitiven Flexibilität) klassifiziert werden.

Auch wenn eher die positiven Symptome wie akustisch-verbale Halluzinationen und Paranoia eindrucksvollere Merkmale sind, liegt ausreichend Evidenz vor, dass negative Symptome und kognitive Störungen stärker mit den langfristigen funktionellen Einbußen der Schizophrenie-Patienten verbunden sind als positive Symptome (Green et al., 2004; Kurtz et al., 2005). Kognitive Defizite sind schon bei der ersten Episode vorhanden und bleiben im Laufe der Krankheit relativ konstant (Woodberry et al., 2008; Kantrowitz & Javitt, 2010).

Negative Symptome von schizophrenen Störungen werden in der Regel als die Symptome definiert, die eine qualitative und/oder quantitative Reduktion der geistigen Fähigkeiten verursachen. Diese Klasse der Symptome ist relativ heterogen und umfasst traditionell die fünf "A-Symptome" der Schizophrenie: Affektverflachung, Apathie, Anhedonie, Asozialität und Alogie (Andreasen & Olsen, 1982).

Kognitive Defizite sind eindeutig von zentraler Bedeutung für die Krankheit und erfüllen mehrere wichtige Kriterien, um als "Endophänotypen" betrachtet werden zu können (Braff et al., 2007). Sie sind stabil, treten in abgeschwächter Form bei Verwandten auf, scheinen genetisch einfacher als der Krankheit-Phänotyp zu sein und können verlässlich gemessen werden. Frühere Studien haben die Assoziation genetischer Variationen mit kognitiven Endophänotypen identifiziert (Greenwood et al., 2011). Dazu gehören verbales Gedächtnis, Arbeitsgedächtnis, Aufmerksamkeit, Wachsamkeit und sozial-kognitive Prozesse. Es wurden von prä-morbiden, motorischen und kognitiven Beeinträchtigungen bei Kindern (Jones et al., 1994; Walker et al., 1994) und jungen Erwachsenen (Reichenberg et al., 2005) berichtet, die später Schizophrenie entwickelten (Fuller et al., 2002; MacCabe et al., 2008) und auch bei Kindern mit hohem genetischem Risiko für die Erkrankung (Koenen et al., 2009; Ozan et al., 2010). Obwohl kognitive Defizite ein zentraler Bestandteil des Krankheitsbildes der Schizophrenie sind und bei der Mehrzahl der Patienten beobachtet werden, ist die neurokognitive Funktion sehr heterogen in dieser Patientengruppe (Kremen et al., 2004).

Für die diagnostischen Kriterien werden weltweit zwei große Klassifikationssysteme genutzt, in denen einzelne psychische Störungen definiert und näher beschrieben werden: die ICD-10 (*International Classification of Diseases, Tenth Edition*) der WHO (*World Health Organization*) und das DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition*) der APA (*American Psychiatric Association*). Aufgrund seiner Präzision und genaueren Definitionen der einzelnen Störungen ist das DSM-IV ein weit verbreitetes System in der psychiatrischen Wissenschaft (Giegling et al., 2008).

Im Mai 2013 wurde die fünfte Auflage des DSM (DSM-5) durch die APA veröffentlicht (American Psychiatric Association, 2013). Das Kapitel Schizophrenie und andere psychotische Störungen bleibt aber größtenteils unverändert (Paulzen & Schneider, 2014).

2.2.3 Verlauf und Prognose

Dem Vollbild der Schizophrenie geht in den meisten Fällen eine bis zu mehreren Jahren dauernde Prodromalphase voraus (an der Heiden & Hafner, 2000; Rosen et al., 2006), welche

durch uncharakteristische klinische Zustände, mit Depressionen und Angstsymptomen (Buckley et al., 2009), gekennzeichnet ist. Diese Prodromalsymptome sind unspezifisch und bei der Mehrheit aller Erkrankungsfälle kommt es zu einer vollen Wiederherstellung der psychischen Gesundheit. Die Prodromalphase der Schizophrenie kann auch psychotische Merkmale aufweisen, und häufig werden bei vielen Personen, die später die Diagnose einer Schizophrenie erhalten, zuvor eine kurze psychotische Störung oder andere nicht-affektive Psychose diagnostiziert (Castagnini & Berrios, 2009). In der Prodromalphase kann eine Schizophrenie von einer Depression nur unterschieden werden, wenn eine ausreichende Anzahl positiver Symptome auftritt. Depressive Symptome stellen die häufigsten Symptome im Gesamtverlauf der Schizophrenie dar (Hafner et al., 2013).

2.2.4 Ätiopathogenese

Umwelt- und psychosoziale Faktoren

Wie viele andere Krankheiten ist Schizophrenie komplex und multifaktoriell. Unterschiedliche Faktoren wie städtische Geburt und städtisches Leben (Mortensen et al., 1999), das Leben als Migrant oder deren Nachfahren (Cantor-Graae & Selten, 2005), Zugehörigkeit zu einer Minderheit (Boydell et al., 2001) oder das Ausgesetztsein einer Vielzahl von negativen Erlebnissen werden mit höheren Raten der Erkrankung assoziiert (Fearon & Morgan, 2006).

Es wurde in mehreren Studien über den Zusammenhang zwischen Geburtskomplikationen und Schizophrenie beobachtet, dass jedes Kind, das während der Geburt Komplikationen wie Hypoxie, einem komplexen Kaiserschnitt, Frühgeburt oder Rhesus-Inkompatibilität ausgesetzt wurde, ein höheres Risiko aufweist, später im Leben an Schizophrenie zu erkranken (Geddes & Lawrie, 1995; Zornberg et al., 2000). Auch eine maternale Rötelninfektion wurde mit einem erhöhten Schizophrenie-Risiko in Verbindung gebracht (Brown et al., 2001). In einer Reihe von Studien wurde nachgewiesen, dass pränatale Stressoren zu kritischen Zeitpunkten der Schwangerschaft, einschließlich Influenza (Brown et al., 2004), Toxoplasmose (Brown et al., 2005) und Unterernährung (Susser et al., 1996), das spätere Schizophrenie-Risiko um das 2- bis 7-Fache erhöhen.

Neuroanatomische Merkmale

Verschiedene Formen der bildgebenden Forschung sind entscheidend für die Erweiterung der Kenntnisse über die Neurobiologie der Schizophrenie. Studien haben von subtilen strukturellen Veränderungen berichtet, einschließlich der Vergrößerung des dritten und

lateralen Ventrikels, der leichten Volumenreduktion der grauen Substanz und der leichten Volumenreduktion der temporalen, frontalen und limbischen Regionen (Honea et al., 2005; Shepherd et al., 2012).

Funktionelle Bildgebungsstudien haben zwei Veränderungen gezeigt: zum einen eine reduzierte Aktivierung im dorsolateralen präfrontalen Kortex bei Aufgaben der Exekutivfunktion (Minzenberg et al., 2009), zum anderen Anomalien bei der Aktivierung des limbischen Systems bei der Verarbeitung emotionaler Reize (Gur et al., 2007). Darüber hinaus haben Studien mit Diffusions-Tensor-Bildgebung, ein Verfahren zur Visualisierung der weißen Substanz, den Nachweis der Veränderungen der weißen Substanz in Frontal- und Temporallappen erbracht, die auf eine verringerte Konnektivität zwischen diesen Regionen schließen lässt (Yao et al., 2013). Zusammen untermauern diese Ergebnisse die Idee von Schizophrenie als einer Störung der Gehirn-Konnektivität (Catani & Mesulam, 2008).

Genetische Faktoren

Mit einer geschätzten Heritabilität von 60 - 85 % (Lichtenstein et al., 2009) und einer Reihe von assoziierten Kandidatengenen (Rodriguez-Murillo et al., 2012) gilt die genetische Komponente der Schizophrenie heute als unbestritten. Angesichts der multifaktoriellen Ätiologie dieser Erkrankung favorisiert die Anlage-Umwelt-Korrelation die Wahrscheinlichkeit der Manifestation der Schizophrenie.

Familien-, Zwillings- und Adoptionsstudien weisen auf genetische Einflüsse bei der Entstehung der Erkrankungen hin. Zahlreiche durchgeführte Familienstudien brachten die Erkenntnis, dass die Morbidität bei Angehörigen von Schizophrenie-Patienten deutlich höher als in der Allgemeinbevölkerung ist (Schosser et al., 2006; Giegling et al., 2008). Andererseits haben ca. 60 % der Schizophrenie-Patienten keine erkrankten Angehörigen (Gottesman & Erlenmeyer-Kimling, 2001).

Ein weiterer Anhaltspunkt für die Rolle der Genetik in der Entstehung der Schizophrenie ist die hohe Konkordanzrate bei eineiigen Zwillingen. In verschiedenen Zwillingsstudien beträgt diese 9 - 18 % für zweieiige Zwillinge und 50 - 70 % für eineiige Zwillinge (Tandon et al., 2008b). Interessanterweise ist die genetische Vererbung auch durch phänotypisch Gesunde möglich. Bei der Untersuchung von Nachkommen diskordanter eineiiger Zwillinge wurden auch bei den Nachkommen des nicht erkrankten Zwillings erhöhte Erkrankungsraten festgestellt (Bailer et al., 2002).

Durch Adoptionsstudien können genetischen und umweltbedingten Einflüsse getrennt analysiert werden. Die Studie von Gejman et al. (2010) bestätigte, dass die Kinder Schizophrener ein größeres Morbiditätsrisiko als Kinder ohne genetisches Risiko aufweisen, unabhängig davon, ob ihre Adoptiveltern psychiatrisch erkrankt sind oder nicht.

In den letzten Jahren wurde eine große Menge neuer Erkenntnisse über die Genetik der Schizophrenie erbracht (Giegling et al., 2017), welche auf der Durchführung von SNP oder CNV GWAS basierten. Durch GWAS wurden mehrere Gene gefunden, die mit einem erhöhten Risiko der Entwicklung von Schizophrenie, z. B. ZNF804A (Williams et al., 2011), assoziiert sind. Zahlreiche publizierte GWAS und verschiedene krankheitsassoziierte Gene sowie Varianten wurden in Form eines Kataloges vom National Human Genome Research Institute (NHGRI) zusammengestellt. Basierend auf den Ergebnissen aktueller GWAS, stehen 145 LD-unabhängige genetische Loci im Verdacht an der Genese der Schizophrenie beteiligt zu sein. Dabei überlappen die in einer Metaanalyse an etwa 40.000 Patienten und 65.000 Kontrollen identifizierten 145 Loci (Pardiñas et al., 2018) zu etwa 65 % mit Ergebnissen aus der aktuell größten Stichprobe mit ca. 37.000 Patienten und über 110.000 Kontrollen (Ripke et al., 2014). Dennoch ist für viele assoziierte Gene ihre mögliche Beziehung zur Ätiopathogenese der Schizophrenie noch unbekannt. Die MHC-Region (*Major Histocompatibility Complex Region*) bietet die stärkste statistische Assoziation mit Schizophrenie in GWAS (Stefansson et al., 2009; Ripke et al., 2013).

Laut eines Reviews vom Jahr 2012 wurden die CNVs in den Bereichen 1q21.1 (z. B. PRKAB2), 2p16.3 (z. B. NRXN1), 3q29 (z. B. BDH1, DLG1, PAK2 oder TFRC), 15q11.2 (z. B. CYFIP1), 15q13.3 (z. B. CHRNA7), 16p13.1 (z. B. NTAN1 oder NDE1) und 22q11.2 (z. B. COMT, GSTT2 oder PRODH) häufiger mit Schizophrenie assoziiert (Hosak et al., 2012). Auch die Studie von Marshall et al. (2017) konnte eine höhere Häufigkeit des Vorkommens von CNVs in Patienten bestätigen. Obwohl die große Mehrheit der CNVs vererbt wird, werden *de novo* CNVs (spontane Mutationen) auch in Verbindung mit Krankheiten gebracht. *De novo* CNVs können für die Erkrankung von nur einer von zwei eineiigen Zwillingen verantwortlich sein, die ansonsten identische Genome besitzen (Maiti et al., 2011).

Biochemische Veränderungen

Obwohl sich mehrere molekulare Pfade als potentielle Kandidaten für zukünftige Forschungen herausgestellt haben, ist ein vollständiges Verständnis dieser Stoffwechselwege erforderlich, um bessere Behandlungsmodalitäten für die Schizophrenie aufzudecken (Schmitt et al., 2017). Auch wenn bislang keine eindeutigen Biomarker identifiziert werden konnten, trägt das

zunehmende Wissen über beteiligte Kandidatengene und bildgebende Biomarker dazu bei, psychiatrische Endophänotypen zu identifizieren und genauer zu definieren (Schmitt et al., 2016).

Dopaminhypothese

Die Beziehung zwischen der klinisch wirksamen Dosis von Neuroleptika und ihrer Affinität für den D2-Rezeptor ist schon lange bekannt (Kapur et al., 2005). Bei Schizophrenie-Patienten haben sich Hinweise auf eine anormale dopaminerge Funktion gezeigt, mit einer erhöhten Freisetzung von Dopamin nach Einnahme von Amphetamin, erhöhten synaptischen Dopamin und erhöhter 18F-DOPA-Aufnahme (Kegeles et al., 2010; Howes et al., 2012). Die dopaminerge Theorie liefert eine Erklärung für einige der positiven wahnhaften Symptome der Psychose durch die Überaktivität des mesolimbischen dopaminergen Systems (Kapur et al., 2005).

Die Psychostimulanzien Amphetamin und Kokain erhöhen den synaptischen Dopaminspiegel, und Berichten zufolge können sie psychotische Episoden bei Patienten mit bestehender Schizophrenie verschlimmern (Bramness et al., 2012). In früheren Studien wurde festgestellt, dass die Gabe einer großen Einzeldosis Amphetamin an gesunde Probanden eine akute Psychose auslösen kann (Angrist & Gershon, 1970; Bell, 1973). Bei niedrigeren Dosen konnten Paranoia und andere psychotische Symptome jedoch nur bei wiederholter Gabe und nur bei einigen Einzelpersonen beobachtet werden. Es wird angenommen, dass Amphetamine als Stressor wirken und dadurch Psychose in einer vulnerablen Teilmenge der Bevölkerung induzieren können (Bramness et al., 2012).

Bestehende antipsychotische Medikamente haben ihre Hauptwirkung durch Dopamin-D2-Rezeptorblockade (Kapur & Mamo, 2003). Obwohl eine vollständige Remission bei ca. 30 % und eine teilweise Symptomrückbildung bei weiteren 30 % der behandelten Patienten erreicht werden, reagieren rund 20 - 30 % überhaupt nicht auf diese Medikamente (Mosolov et al., 2012). Möglicherweise ist dies mit der unterschiedlichen neuropathologischen Grundlage ihres Zustandes begründet (Demjaha et al., 2012; Egerton et al., 2012). Mit Ausnahme von Clozapin zeigen gegenwärtige Neuroleptika keine signifikanten Unterschiede in der Wirksamkeit und werden vor allem durch ihre Nebenwirkungsprofile unterschieden (Abbott, 2010). Darüber hinaus, wenn auch effektiv bei der Reduzierung positiver Symptome, sind Dopamin-D2-Rezeptor-Antagonisten zur Verringerung negativer Symptome und kognitiver Beeinträchtigungen weitgehend wirkungslos (Pratt et al., 2012).

Serotonin-Hypothese

Obwohl weniger untersucht als Dopamin oder Glutamat, gibt es Hinweise dafür, dass Serotonin (5-HT) an psychotischen Symptombildungen beteiligt sein kann. Dies wird durch die Beobachtung untermauert, dass Halluzinogene wie LSD und Psilocybin 5-HT_{2A}-Rezeptor-Agonisten sind (Vollenweider & Geyer, 2001). Diese Arzneimittel induzieren Symptome wie Erregung, Angstzustände, Halluzinationen und Illusionen, die normalerweise bei der ersten psychotischen Episode zu sehen sind (Fletcher & Honey, 2006). Darüber hinaus stören diese Medikamente die Präpuls-Inhibition (PPI) durch direkte Stimulation der 5-HT_{2A}-Rezeptoren (Quednow et al., 2012) und führen zur Vermehrung der Glutamatfreisetzung (Muschamp et al., 2004), ähnlich wie es bei Patienten mit Psychose beobachtet wird. Es ist interessant festzustellen, dass die Blockade der 5-HT_{2A}-Rezeptoren die Wirkung von NMDA-Rezeptor-Antagonisten hemmt, was darauf hindeutet, dass zumindest einige der psychoseartigen Wirkungen von Antagonismus an NMDA-Rezeptoren durch serotonerge Mechanismen vermittelt werden können (Breese et al., 2002).

5-HT_{2A}-Rezeptor-Antagonisten sollen bei der Verbesserung der Kognition oder Verminderung negativer Symptome bei Schizophrenie-Patienten nützlich sein (Akhondzadeh et al., 2008), aber Versuche mit 5-HT_{2A}-Antagonisten bei Schizophrenie sind bisher wegen des Mangels an Wirksamkeit gegen positive Symptome nicht über Phase III fortgeschritten (Ebdrup et al., 2011).

Glutamathypothese

Die NMDA-Rezeptor-Unterfunktion wurde als Alternative oder zusätzliches neurochemisches Modell zur Dopamin-Hypothese für Schizophrenie vorgeschlagen (Goff & Coyle, 2001). Glutamat spielt eine entscheidende Rolle bei der synaptischen Neuroplastizität und kortikalen Verarbeitung im Gehirn. Genetische Studien haben Anomalien in diesem System mit der Pathogenese der Schizophrenie in Verbindung gebracht (Schwartz et al., 2012). Das Glutamat-Hypofunktionsmodell geht auf die Beobachtung zurück, dass die dissoziativen Anästhetika Phencyclidin (PCP) und Ketamin, beides nichtkompetitive NMDA-Rezeptor-Antagonisten, Schizophrenie-ähnliche Symptomatik beim Menschen induzieren (Laruelle et al., 2000). Es wurde gezeigt, dass diese Substanzen zur Erhöhung der funktionellen Konnektivität (Driesen et al., 2013) und der präfrontalen Glutamatkonzentration führen (Stone et al., 2012). Dieser Mechanismus ist in vielem noch unklar, auch wenn gezeigt wurde, dass eine NMDA-Rezeptor-Hemmung zu einer Abnahme der Funktion von GABAergen Interneuronen führt (Homayoun & Moghaddam, 2007).

Die akute Dosierung von Ketamin induziert bei gesunden Probanden Schizophrenie-ähnliche positive und negative Symptome und soll auch zu kognitiven Beeinträchtigungen führen (Deakin et al., 2008; Stone et al., 2012). Es gibt einige Unterschiede zwischen dem Ketamin-induzierten Zustand und Schizophrenie (Steen et al., 2006). Beispielsweise sind akustische Halluzinationen eines der häufigsten Symptome der Schizophrenie, aber die erlebten Halluzinationen und Illusionen nach akuter Verabreichung von Ketamin sind häufiger visuell (Abi-Saab et al., 1998; Steen et al., 2006). Das heißt, anstatt der Modellierung chronischer Schizophrenie scheint die akute Verabreichung von Ketamin einen Zustand näher den frühen Stadien der Schizophrenie zu induzieren, wenn das Auftreten von vorübergehenden visuellen Halluzinationen ebenfalls beobachtet wird (Klosterkotter et al., 2001; Corlett et al., 2007).

Biochemische Veränderungen im Gehirn ähnlich derer, die bei der Schizophrenie beobachtet werden, wurden auch beim chronischen Konsum von PCP oder Ketamin gefunden. Die Dopamin-D1-Rezeptoren im frontalen Kortex von Schizophrenie-Patienten und chronischen Ketamin Benutzern sind hochreguliert. Wie bei der Schizophrenie ist beim chronischen Konsum von Ketamin die thalamische Konzentration von N-Acetyl-Aspartat (NAA) erniedrigt (Stone et al., 2014) und das Volumen der grauen Substanz im präfrontalen Kortex verringert (Liao et al., 2011).

Die durch die Verwendung von dissoziativen Anästhetika erzeugten Modelle zeigen, dass die NMDA-Rezeptor-Dysfunktion ein Schlüsselfaktor bei der Pathogenese der Schizophrenie sein kann (Laruelle et al., 2000). Aufgrund ihrer deutlichen Interaktion mit relevanten Bereichen der Kognition, könnten die NMDA-Antagonisten-Modelle der Schizophrenie eine wichtige Rolle bei der Vorhersage der Wirksamkeit von neuen Therapien spielen (Neill et al., 2010). Dabei nimmt der von der Aminosäure Tryptophan ausgehende Kynurenin-Stoffwechsel mit seinen Produkten Kynureninsäure, als bislang einzigem bekanntem endogenem NMDA-Rezeptor-Antagonist, und Quinolinsäure, als NMDA-Rezeptor-Agonist, eine besondere Stellung ein.

2.3 Der Kynurenin-Stoffwechsel

Die erstmalig 1901 beschriebene Aminosäure L-Tryptophan ist eine proteinogene α -Aminosäure mit einem aromatischen Indol-Ringsystem (Hopkins & Cole, 1901) und befindet sich daher neben Tyrosin, Phenylalanin und Histidin in der Gruppe der aromatischen Aminosäuren. Tryptophan kann als essenzielle Aminosäure vom tierischen Organismus nicht selbst synthetisiert werden und muss daher über die Nahrung zugeführt werden. Es dient als

Provitamin von Niacin (Vitamin B₃), als Baustein für Proteine und als Vorläufer für verschiedene Botenstoffe wie Serotonin und Melatonin.

Zwei Hauptwege des Tryptophan-Metabolismus konnten bisher identifiziert werden. Jahrzehntelanges Interesse an den Stoffwechselprodukten von Tryptophan waren auf Serotonin fokussiert. Für die Serotoninsynthese wird jedoch nur 3 % oder weniger des Tryptophans metabolisiert. Als zweiter Metabolismusweg macht der Kynureninweg hingegen etwa 90 % des Tryptophan-Stoffwechsels in den meisten Geweben (Stone & Darlington, 2002).

Metaboliten des Kynureninweges wurden über ein Jahrhundert im Detail untersucht und erhielten ab Ende der 70er Jahre mit der Aufdeckung des neuromodulatorischen Potenzials dieses Weges das Interesse der Neurowissenschaftler. Ein Großteil der Forschung in den folgenden Jahrzehnten hat festgestellt, dass Störungen auf den Ebenen dieser Metaboliten wahrscheinlich eine Schlüsselrolle in der Pathogenese von neurodegenerativen Erkrankungen spielen. Die Tryptophanmetaboliten und die beteiligten Enzyme des Kynureninweges sind in der Abbildung 2.1 auf Seite 20 dargestellt. Während der Degradation von Tryptophan über den Kynureninweg entstehen zahlreiche Intermediate mit unterschiedlichen Wirkungen und Funktionen. Im ersten Schritt wird Tryptophan durch Dioxygenasen zu Kynurenin oxidiert. Ungefähr 99 % des Tryptophans in der Peripherie wird in der Leber durch das Enzym Tryptophan-2,3-Dioxygenase (TDO) abgebaut (Watanabe et al., 1980). Neben TDO verstärkt das Enzym Indolamin-2,3-Dioxygenase (IDO), das in einem Entzündungszustand aktiviert wird, den Tryptophan-Abbau (Capuron et al., 2002; Maes et al., 2002). Durch die Hydroxylierung von Kynurenin durch das Enzym Kynurenin-3-Monooxygenase (KMO) kommt es zur Bildung von 3-Hydroxykynurenin, das weiter durch die Aktivität von Kynureninase in 3-Hydroxyanthranilsäure abgebaut wird. Nach der Bildung von 3-Hydroxyanthranilsäure kann die Metabolisierung in der Leber zwei Wege einschlagen: entweder die vollständige Oxidation, wodurch Adenosintriphosphat (ATP) gebildet wird, oder die Bildung von Quinolinsäure (QUIN), die schließlich in Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid (NAD) abgebaut wird. Im physiologischen Zustand führt der Kynureninweg vor allem zu ATP-Bildung und nur kleine Mengen von NAD werden gebildet (Leklem, 1971).

Kynurenin (KYN) kann auch in Kynureninsäure (KYNA) durch Kynurenin-Aminotransferase (KAT) umgewandelt werden. Obwohl vier verschiedene KAT-Isoformen im Gehirn von Säugetieren vorhanden sind, wurden nur KAT I und KAT II ausgiebig in Bezug auf ihre Rolle bei der zerebralen Kynureninsäure-Synthese beschrieben (Han et al., 2004; Han et al., 2008b). Diese beiden Isoformen unterscheiden sich durch ihre Substratspezifität, wobei KAT I eine

geringere Spezifität für Kynurenin als KAT II zeigt (Han et al., 2004). KAT II ist die vorherrschende Isoform verantwortlich für die Synthese von Kynureninsäure im menschlichen Gehirn (Han et al., 2008a) und ein Target für die Behandlung von Schizophrenie und anderen neurologischen Erkrankungen (Pellicciari et al., 2006; Rossi et al., 2008). Kynurenin kann über die Blut-Hirn-Schranke transportiert werden und etwa 60 % von dem im Gehirn vorhandenen Kynurenin kommt von der Peripherie (Gál & Sherman, 1980). Das heißt, zusätzlich zu dem im Gehirn durch den lokalen Tryptophan-Abbau gebildeten Kynurenin, wird dem Gehirn für den weiteren Kynurenin-Stoffwechsel extra Kynurenin von der Peripherie zur Verfügung gestellt (Myint & Schwarz, 2011). Im Gehirn findet der Tryptophan-Abbau hauptsächlich in den Astrozyten und Mikroglia statt (Grant et al., 2000). Es wurde berichtet, dass Astrozyten hauptsächlich Kynureninsäure produzieren, während die Bildung von QUIN vor allem in Mikroglia beobachtet wird (Guillemin et al., 2005a).

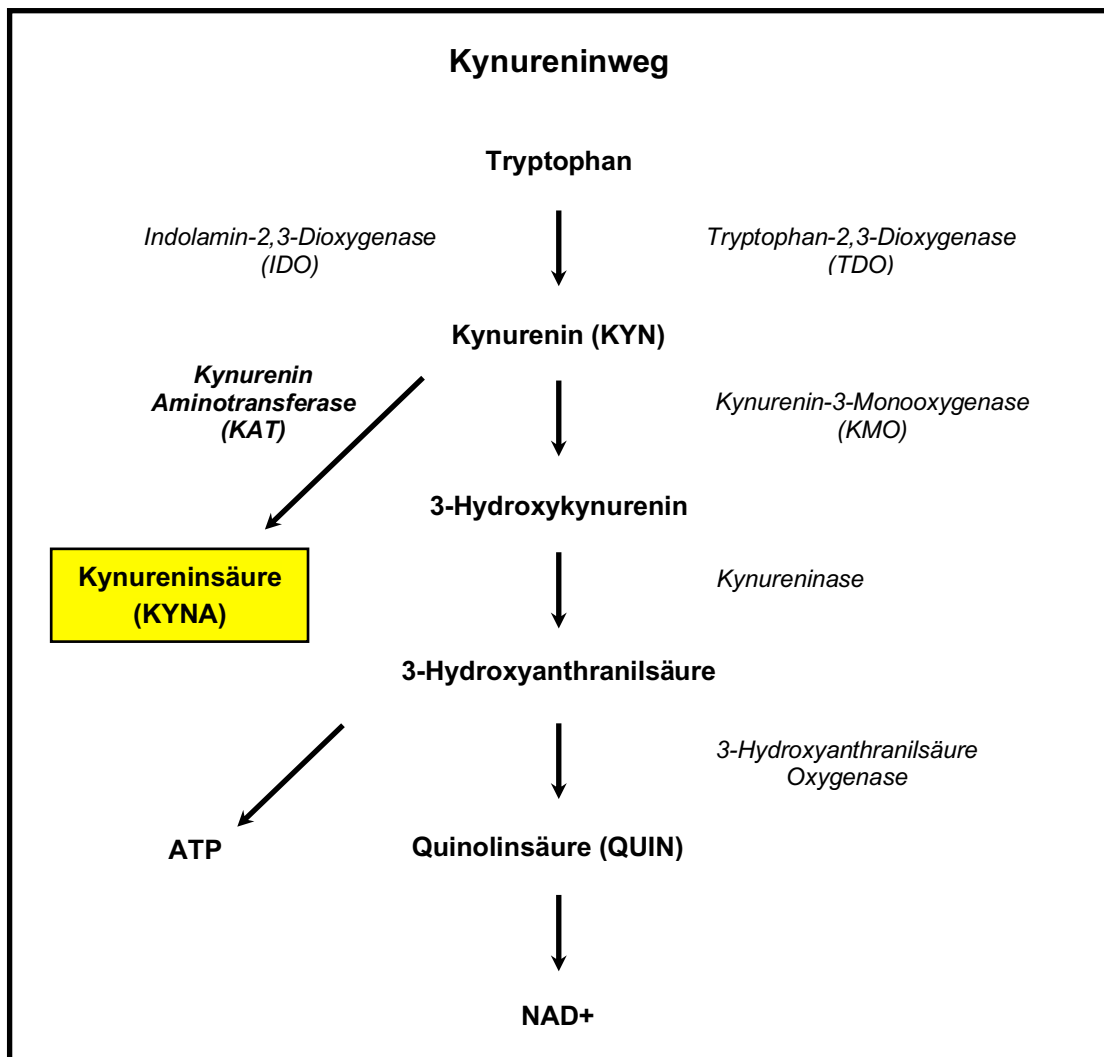


Abbildung 2.1 Kynurenin-Stoffwechselweg

ATP = Adenosintri-phosphat, NAD = Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid

Durch ein komplexes Netzwerk mit mehreren Neurotransmittersystemen tragen die Kynurenin-Metaboliten direkt zur neuroprotektiven-neurodegenerativen Veränderungen im Gehirn bei. Da QUIN ein starker Agonist des NMDA-Rezeptors ist (Bender & McCreanor, 1985), führt deren Akkumulation zu exzitotoxischen neurodegenerativen Veränderungen (Schwarcz et al., 1983). Eine In-vitro-Studie zeigte, dass QUIN eine selektive Apoptose von Astrozyten induzieren kann (Guillemin et al., 2005b). Auch 3-Hydroxykynurenin verursacht neuronale Apoptose (Okuda et al., 1998). Kynureninsäure dagegen wirkt als NMDA-Rezeptor-Antagonist (Perkins & Stone, 1982) und zeigte eine neuroprotektive Wirkung gegen die Exzitotoxizität von QUIN (Kim & Choi, 1987). So spielen diese gegensätzlich wirkenden Metaboliten eine wichtige Rolle bei der Entstehung von oder beim Schutz vor neurodegenerativen und psychiatrischen Erkrankungen.

2.4 Die Kynurenin-Aminotransferasen

Die KAT-Isoenzyme, biologisch aktiv als Homodimere, gehören zu Pyridoxal-5'-Phosphat(PLP)-abhängigen Enzymfamilien. Diese Enzyme produzieren Kynureninsäure, eine wichtige neuroaktive Verbindung, durch eine irreversible Transaminierung eines Metaboliten entlang des katabolen Tryptophan-Stoffwechselweges genannt Kynurenin (Nematollahi et al., 2014; Jayawickrama et al., 2015). Kynureninsäure ist der einzige bekannte endogene Antagonist von NMDA-Rezeptoren und ein Antagonist von nikotinischen Acetylcholinrezeptoren vom Typ $\alpha 7$ (Han et al., 2008a). Eine Studie von Pocivavsek et al. (2011) konnte zeigen, dass Kynureninsäure als endogener Modulator des extrazellulären Glutamats im Hippokampus dient und folglich für die Regelung hippokampaler kognitiver Funktionen verantwortlich ist. Bei Nagetieren reduzieren selbst relativ bescheidene Zunahmen von Kynureninsäure den basalen extrazellulären Glutamatspiegel im präfrontalen Kortex sowie in anderen Hirnarealen (Wu et al., 2010). Die Erhöhung des Kynureninsäure-Spiegels kann unter anderem zur Verschlechterung der kognitiven Funktionen führen, während eine Verringerung diese verbessern kann (Kozak et al., 2014).

2.5 Das Aminoacidipat-Aminotransferase Gen

Im Jahr 2002 wurde das Aminoacidipat-Aminotransferase Gen (AADAT) identifiziert (Goh et al., 2002). Das AADAT-Gen ist ein Protein-kodierendes Gen, lokalisiert auf dem langen Arm des Chromosoms 4 (4q33). Es umfasst 31.478 Basenpaare und besteht aus 18 Exons (NCBI, 2018). Dieses Gen kodiert die Kynurenin-Aminotransferase II (KAT II), die der von Maus und Ratte sehr ähnlich ist. Das Rattenprotein ist ein Homodimer mit zwei Transaminase-Aktivitäten: zum einen mit der Transaminierung von α -Aminoacidipinsäure, als dem letzten

Schritt im Saccharopinweg, dem Hauptweg für den L-Lysin-Stoffwechsel, und zum anderen mit der Transaminierung von Kynurenin zur Herstellung von Kynureninsäure. Bei Menschen wird das Gen in 27 verschiedenen Geweben exprimiert, unter anderem in der Prostata, dem Gehirn, dem Endometrium, der Schilddrüse, dem Hoden, der Niere, der Lunge, der Gallenblase, dem Eierstock sowie im Herzen, mit einer höheren Expression in der Leber. Durch alternatives Spleißen werden zwei Isoformen des menschlichen Proteins hergestellt (NCBI, 2018).

KAT II, das Expressionsprodukt des AADAT-Gens, ist eine multifunktionelle Aminotransferase, die auch die Transaminierung von Aminoacidat zu α -Oxoacidat katalysiert. Daher wurde es ursprünglich Aminoacidat-Aminotransferase (AADAT) benannt, als es 1969 teilweise von der Rattenleber gereinigt wurde (Matsuda & Ogur, 1969). Tobes und Mason (1977) bestätigten später, dass AADAT identisch mit KAT II ist. Dieses Enzym gilt als verantwortlich für den größten Teil der Synthese von Kynureninsäure im Gehirn (Schwarcz et al., 2012; Kozak et al., 2014). Kinetische Analysen zeigten, dass KAT II die Transaminierung von Aminoacidat, Kynurenin, Methionin und Glutamat effizient katalysieren kann. Obwohl die meisten der bisherigen Studien zu KAT II ihre Funktion in der Kynureninsäure-Biosynthese wegen der wichtigen Rolle von Kynureninsäure im zentralen Nervensystem betont haben, hat das Enzym eine höhere katalytische Effizienz für Aminoacidat als für Kynurenin. Weniger effizient ist es bei der Katalyse von Tyrosin, Phenylalanin, Tryptophan, Leucin, 3-Hydroxykynurenin, Glutamin, Alanin und Aminobuttersäure (Han et al., 2008b). KAT II, das bevorzugt in Astrozyten lokalisiert ist (Guidetti et al., 2007), ist daher ein ausgezeichnetes Ziel für die pharmakologische Intervention. Enzyme und Metaboliten des Kynureninweges (Kynurenine) beeinflussen biologische Funktionen des Immun- und Nervensystems (Costantino, 2009).

2.6 Assoziationen von KAT II mit Erkrankungen

Das AADAT-Gen bzw. KAT II wurde bereits mit einigen Erkrankungen in Verbindung gebracht.

Um neue Varianten zu identifizieren, die mit den hoch vererbaren Schilddrüsenfunktionsmarkern TSH (Thyreoid-stimulierendem Hormon) und FT4 (freiem Thyroxin) assoziiert sind, führten Porcu et al. (2013) eine GWAS-Metaanalyse bei 26.420 bzw. 17.520 Personen europäischer Abstammung mit normaler Schilddrüsenfunktion durch. Dabei wurde das AADAT-Gen mit der Konzentration des freien Thyroxins (FT4-Wert) in Verbindung gebracht. Die Assoziation von AADAT mit dem FT4-Wert ist derzeit nicht klar. Es kann relevant sein, dass der Kynurenin-Stoffwechselweg mit der Induktion von proinflammatorischen Zytokinen im Gehirn in Verbindung steht, von denen bekannt ist, dass sie die

Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHNA-Achse) aktivieren, was wiederum die Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse (HPT-Achse) und die Schilddrüsenfunktion, einschließlich den FT4-Spiegel, beeinflusst (Goh et al., 2002; Helmreich et al., 2005; Vamos et al., 2009; Han et al., 2010; de Souza et al., 2011).

Eine GWAS-Metaanalyse bei bis zu 72.167 Probanden europäischer Abstammung mit TSH-Werten im Referenzbereich entdeckte 19 neue Loci für zirkulierendes TSH und 16 neue Loci für zirkulierendes FT4, was zu insgesamt 42 bekannten und 21 neuartigen assoziierten Loci für diese beiden Merkmale führte. Diese Studie führte zur Identifizierung von AADAT als Schilddrüsenhormon-metabolisierendes Enzym (Teumer et al., 2018).

Im Bereich psychischer Erkrankungen konnte in einer polnischen Studie zur Depression an 281 stationären Patienten und 236 Kontrollprobanden der SNP rs1480544 (c.975-71T > C - AADAT) mit einem erhöhten Depressionsrisiko assoziiert werden (Wigner et al., 2018).

Durch eine Sequenzierung an 13 chinesischen Vorschulkindern mit Autismus-Spektrum-Störung (ASS) wurde eine neue *de novo* Missense-Mutation im AADAT-Gen (c.95 C > T) gefunden (Li et al., 2018). Boccuto et al. (2013) fanden einen verminderten Tryptophan-Metabolismus bei 87 Patienten mit ASS und erwähnten, dass die Expressionsniveaus von AADAT reduziert waren.

2.7 Zusammenhang zwischen Kynurenin-Stoffwechsel, Kognition und Schizophrenie

Die Pathophysiologie der Schizophrenie ist auch mit Anomalien im Kynurenin-Stoffwechselweg verbunden, die zu erhöhten Werten von Neuromodulator Kynureninsäure im präfrontalen Kortex sowie anderen Hirnregionen und Zerebrospinalflüssigkeit führen (Sathyaikumar et al., 2011). Tatsächlich finden sich bei Schizophrenie-Patienten erhöhte Konzentrationen von Kynureninsäure im Gehirn und im Liquor (Linderholm et al., 2012; Kegel et al., 2014). In der Studie von Schwieler et al. (2015) war die Konzentration von Kynurenin und Kynureninsäure in der Zerebrospinalflüssigkeit bei 23 Patienten mit chronischer Schizophrenie im Vergleich zu 37 gesunden Probanden erhöht. Eine im Jahr 2017 veröffentlichte Metaanalyse von 13 Studien ergab erhöhte Werte von Kynureninsäure bei Patienten mit Schizophrenie (Plitman et al., 2017). Ein weiterer Metabolit des Kynureninweges, die Anthranilsäure, ist im Serum von Schizophrenie-Patienten deutlich erhöht (Oxenkrug et al., 2016).

Obwohl Kynureninsäure auch bei niedrigen Konzentrationen an G-Protein-gekoppelten Rezeptor 35 (GPR35) (Wang et al., 2006) und Arylhydrocarbonrezeptor (DiNatale et al., 2010) bindet, ist der Metabolit besser als ein kompetitiver Antagonist von ionotropen Glutamat-Rezeptoren, der bevorzugt die obligatorischen Glycin-Bindungsstelle des NMDA-Rezeptors hemmt (Parsons et al., 1997) bzw. als ein nicht-kompetitiver Antagonist des $\alpha 7$ -nikotinergen Acetylcholinrezeptors ($\alpha 7$ nAChRs) (Albuquerque & Schwarcz, 2013) bekannt. Daher reduziert selbst eine geringe Erhöhung des endogenen Kynureninsäure-Spiegels die extrazellulären Glutamat- und Dopaminspiegel im präfrontalen Kortex und anderen Regionen des Rattengehirns (Wu et al., 2010). Sinkt dagegen der endogene Kynureninsäure-Spiegel, kommt es zu einer Erhöhung der extrazellulären Konzentrationen dieser Neurotransmitter (Wu et al., 2010; Pocivavsek et al., 2011) sowie Acetylcholin (Zmarowski et al., 2009) und GABA (Beggiato et al., 2014). Weitere Studien an Versuchstieren zeigen, dass Schwankungen in der Kynureninsäure-Konzentration kognitive Funktionen beeinflussen (Wu et al., 2014) und, insbesondere, dass deren Erhöhungen im Gehirn ähnliche kognitive Defizite verursachen können wie solche die typisch für die Schizophrenie sind (Schwarcz et al., 2012). Die systemische Verabreichung von PF-04859989, einem potenten und selektiven KAT II-Inhibitor mit ausgezeichneter Hirnpenetration nach systemischer Verabreichung (Dounay et al., 2012), reduzierte dosisabhängig bei Ratten Kynureninsäure im Gehirn auf weniger als 28 % des Grundniveaus, verhinderte Amphetamin- und Ketamin-induzierte Störungen von akustischen Gating-Mechanismen und verbesserte die Daueraufmerksamkeit (Kozak et al., 2014). Es verhindert auch Ketamin-induzierte Störungen der Bearbeitung von Arbeitsgedächtnisaufgaben und räumlichen Gedächtnisaufgaben bei Nagern und Primaten. Zusammen unterstützen diese Ergebnisse die Hypothese, dass endogene Kynureninsäure Auswirkungen auf kognitive Funktionen hat und dass die Hemmung der KAT II, und damit Senkung des endogenen Kynureninsäure-Niveaus im Gehirn, die kognitive Leistungsfähigkeit verbessert (Kozak et al., 2014).

3 Zielstellung

Die interindividuelle Varianz kognitiver Leistungen basiert zu einem großen Anteil auf genetischer Disposition, wobei von einer Vielzahl beteiligter Gene auszugehen ist. Dies ist insbesondere von großem Interesse, weil kognitive Defizite in vielen psychischen Erkrankungen, u.a. der Schizophrenie, in Form intermediärer Phänotypen eine gravierende Rolle spielen. Von der Schizophrenie sind aus großen GWAS bereits mehr als 250 chromosomale Regionen mit einem Einfluss auf das Erkrankungsrisiko bekannt. Aufgrund der geringen Effektstärke der einzelnen Variationen ist jedoch davon auszugehen, dass es sich hierbei erst um einen kleinen Teil der verantwortlichen Variationen handelt.

Neben GWAS stellen hypothesengeleitete Kandidatengen-Assoziationsstudien ein gutes Instrument dar, um Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen genetischen Variationen und einem komplexen Phänotyp wie der kognitiven Leistungsfähigkeit oder der Schizophrenie zu finden.

Genetische Variationen des AADAT-Gens wurden bereits in der Vergangenheit mit psychiatrischen Erkrankungen wie Autismus und Depression, sowie mit der Konzentration des freien Thyroxins (FT4) assoziiert. KAT II, das Expressionsprodukt des AADAT-Gens, ist verantwortlich für die Synthese von Kynureninsäure im Nagetier- und menschlichen Gehirn und ein Target für die Behandlung von Schizophrenie und anderen neurologischen Erkrankungen. Tatsächlich finden sich bei Schizophrenie-Patienten erhöhte Konzentrationen von Kynureninsäure im Gehirn und im Liquor. Weitere Studien an Versuchstieren zeigen, dass Schwankungen in der Kynureninsäure-Konzentration kognitive Funktionen beeinflussen und, insbesondere, dass deren Erhöhung im Gehirn ähnliche kognitive Defizite verursachen kann, die typisch für die Schizophrenie sind. Störungen auf den Ebenen dieser Metaboliten spielen wahrscheinlich eine Schlüsselrolle in der Pathogenese von neurodegenerativen Erkrankungen.

Ziel dieser Dissertation ist es, acht Polymorphismen des AADAT-Gens bezüglich einer möglichen Assoziation mit Schizophrenie und kognitiven Leistungen innerhalb einer Fall-Kontroll-Assoziationsstudie bzw. einer Endophänotypenstudie zu überprüfen. Zu diesem Zweck wurde an 171 Patienten und 1.300 Kontrollpersonen neben der Genotypisierung deren genomisches Material auch der HAWIE-R durchgeführt.

4 Material und Methodik

4.1 Vorbedingungen der Studiendurchführung

Die Studie wurde in der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwig-Maximilians-Universität München durchgeführt. Zunächst erfolgte eine ausführliche Aufklärung aller Probanden über die Studie bezüglich Inhalt, Zielsetzung, Prozedere der Daten- und Probenanonymisierung, Risiken und der Freiwilligkeit der Teilnahme und, anschließend, gaben die teilnehmenden Probanden eine schriftliche Einverständniserklärung ab.

4.2 Studiendesign

In einer Fall-Kontroll-Assoziation wurde auf einen möglichen Zusammenhang zwischen acht SNPs des AADAT-Gens und Schizophrenie überprüft. Dabei wurden diese SNPs bezüglich der Genotyphäufigkeit in der Kontroll- und Patientengruppe statistisch analysiert. Bei den ausgewählten acht SNPs handelte es sich um rs6553486, rs2466990, rs963660, rs2622068, rs17711677, rs716822, rs10213032, welche alle Marker des AADAT-Gens darstellen, und rs2955256, der sich außerhalb dieses Gens befindet (Tabelle 4.1). Um weitere Erkenntnisse über einen möglichen Zusammenhang zwischen kognitiven Fähigkeiten und den acht SNPs zu gewinnen, wurde der HAWIE-R (Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Revision von 1991) durchgeführt.

Tabelle 4.1 Untersuchte SNPs im AADAT-Gen

SNP	Allele	Chromosom 4 Position	Position im/zum Gen
rs6553486	C/G	170984825	Intron 14
rs2466990	A/G	170993771	Intron 8
rs963660	A/G	170995066	Intron 7
rs2622068	A/G	170999860	Intron 6
rs17711677	C/G	171001092	Intron 6
rs716822	A/G	171007504	Intron 6
rs10213032	A/G	171009360	Intron 5
rs2955256	C/T	171013833	5' Genregion

4.3 Zusammensetzung der Studienteilnehmer

Das Studienkollektiv bestand aus insgesamt 1.471 Probanden, darunter 1.300 kognitiv gesunden Kontrollen und 171 an Schizophrenie unterschiedlicher Typen erkrankten Patienten. Bei dieser Stichprobe handelt es sich um eine Teilstichprobe der 2019 bereits publizierten

Dissertation von Alexander Towfigh, wo auch genau die hier untersuchten SNPs in Zusammenhang mit Schizophrenie analysiert wurden (Towfigh, 2019). Die Tabelle 4.2 zeigt die Zusammensetzung der Gesamtstichprobe.

4.3.1 Kontrollprobanden

Die Kontrollgruppe bildete die größere Gruppe der Teilnehmer und bestand aus 1.300 gesunden, nicht verwandten Freiwilligen deutscher Herkunft. Davon waren 54,23 % weiblichen und 45,77 % männlichen Geschlechts. Das Durchschnittsalter betrug 46,18 Jahre und variierte von 19 bis 79 Jahren. Die Gesamtzahlen der Probanden sowie die Verteilung nach Geschlecht, Alter und Bildungsstand sind in den Tabellen 4.2 und 4.3 dargestellt.

Tabelle 4.2 Geschlechts- und Altersverteilung der Probanden

Gruppe	Alter (Jahre) Mittelwert (SD)	Geschlecht n (%)		Gesamt n (%)
		Männlich	Weiblich	
Kontrollen	46,18 (15,68)	595 (45,77)	705 (54,23)	1.300 (100)
Patienten	38,85 (10,52)	109 (63,74)	62 (36,26)	171 (100)
Gesamt n	45,33 (15,35)	704 (47,86)	767 (52,14)	1.471 (100)

SD = Standardabweichung; n = Anzahl

Tabelle 4.3 Verteilung nach Bildungsstand

Gruppe	Bildungsgrad			Gesamt n (%)
	niedrig (%)	mittel (%)	hoch (%)	
Kontrollen	288 (22,15)	429 (33)	583 (44,85)	1.300 (100)
Patienten	58 (33,92)	47 (27,49)	66 (38,60)	171 (100)
Gesamt n	346 (23,52)	476 (32,36)	649 (44,12)	1.471 (100)

n = Anzahl

Auswahlverfahren der Kontrollprobanden

Zur Rekrutierung durchliefen die Teilnehmer ein strenges Selektionsverfahren. Die potentiellen Kontrollprobanden wurden zufällig aus dem Verzeichnis des Einwohnermeldeamtes Münchens ausgesucht und dann schriftlich zur Teilnahme eingeladen. Nach schriftlicher Zusage wurde zunächst das Vorhandensein wichtiger Voraussetzungen mittels eines standardisierten Telefonscreenings geprüft. Die Eingangsvoraussetzungen bei den Probanden selbst, als auch bei deren Erstgradangehörigen waren eine deutsche Abstammung bis zur dritten Generation, keine Verwandtschaft mit anderen Teilnehmern und das Fehlen von neuro-psychiatrischen oder hirnorganischen Erkrankungen. Weitere Eingangsvoraussetzungen waren kein Alkohol-, Drogen- und Medikamentenmissbrauch,

weder Suizidalität noch Suizid, keine Unfälle mit Kopfverletzungen sowie keine Angst- und Essstörungen.

Bei unauffälligem Screening bekam der Teilnehmer einen Anamnesebogen zugeschickt, welcher die somatische, soziale und psychiatrische Krankheitsgeschichte der Testperson und ihrer biologischen Verwandten bis zum dritten Grade noch einmal überprüfte. Dabei führte eine positiv beantwortete Frage zum Studienausschluss. Des Weiteren wurden Anamnesedaten über Schwangerschaftskomplikationen und die eigene Geburt, Ethnizität, die schulische und berufliche Ausbildung und den Familienstand übermittelt.

Klinisches Interview

Waren alle Voraussetzungen erfüllt, so wurden die potentiellen Probanden zu einem Gespräch eingeladen. Zum Ausschluss studienrelevanter Vorerkrankungen wurden alle Probanden einer ausführlichen Anamnese unterzogen. Zudem erfolgten eine standardisierte, körperliche Untersuchung und eine neurologische Statuserhebung. Dabei wurden Hirnnervenfunktionen, Motorik und Koordination erfasst.

Um relevante kognitive Einschränkungen auszuschließen, wurde bei Teilnehmern ab dem 60. Lebensjahr der Mini-Mental-Status-Test (MMST) durchgeführt (Folstein et al., 1990). Er wird zur Abklärung von Demenz oder zum Nachweis der Wirkung von Medikamenten eingesetzt.

Bei Erfüllung aller Voraussetzungen erfolgte die Durchführung der deutschen Version des Strukturierten Klinischen Interviews (SKID) gemäß der Klassifikation des DSM-IV. Es ist in SKID-I und SKID-II unterteilt: das SKID-I diagnostiziert Störungen der Achse I (psychische Störungen) wie affektive und psychotische Syndrome und Störungen, Angststörungen, Essstörungen, somatoforme Störungen sowie Missbrauch von Drogen bzw. psychotropen Substanzen; und das SKID-II dient zur Diagnostik von Störungen der Achse II, den Persönlichkeitsstörungen (Wittchen et al., 1997). Außerdem wurden Störungen der Achse IV (psychosoziale Belastungsfaktoren) und der Achse V (globale Leistungsfähigkeit) erfasst.

Anschließend wurden psychiatrische Erkrankungen unter Erstgradverwandten mittels Family History Assessment Modules (FHAM) ermittelt (Rice et al., 1995). Schließlich wurde das Leipziger Ereignis- und Belastungsinventar (LEBI) durchgeführt. Dabei wurden bisherige kritische Lebenssituationen und ihre Verarbeitung durch ein strukturiertes Interview erfasst und daraus ein Punktwert für Belastungen ermittelt.

Die Voraussetzungen für einen Studieneinschluss waren das Fehlen von Achse I/II-Störungen und von psychiatrischen und somatischen Erkrankungen sowie eine negative psychiatrische Familienanamnese. Ein MMST-Wert von unter 26 Punkten führte zum Studienausschluss.

4.3.2 Schizophrenie-Patienten

In dieser Studie wurden 171 Personen deutscher Herkunft mit der nach DSM-IV-Kriterien gesicherten Diagnose Schizophrenie untersucht. Davon waren 62 (36,26 %) weiblich und 109 (63,74 %) männlich. Die Altersverteilung von 19 bis 70 Jahren ergab ein Durchschnittsalter von 38,85 Jahren bei einer Standardabweichung von 10,52 Jahren. Die Gesamtzahlen der Patienten sowie die Verteilung nach Geschlecht, Alter und Bildungsstand sind in den Tabellen 4.2 und 4.3 auf Seite 27 dargestellt.

Bei der Rekrutierung wurden Patienten aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwig-Maximilians-Universität München sowie aus Kooperationseinrichtungen erstmals telefonisch oder persönlich kontaktiert und über Zielsetzung, Ablauf und Inhalt der Studie aufgeklärt. Bei bestehendem Interesse an der Teilnahme wurden sie zu einem Gespräch einbestellt.

Auswahlverfahren der Patienten

Der Untersuchungstermin wurde mit einer ausführlichen biografischen, somatischen, neurologischen und psychiatrischen Anamneseerhebung mittels standardisierter Anamnesebögen eingeleitet. Diese umfasste die gesamte Lebensgeschichte des Patienten, unter anderem Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen, Unfälle und Erkrankungen, Schul- und Berufsausbildung, soziales Umfeld, finanzielle Situation, stationäre und ambulante Aufenthalte in psychiatrischen und nichtpsychiatrischen Krankenhäusern, Suizidversuche, Alkohol- und Drogenkonsum sowie Rauchverhalten, Medikation und Familienanamnese bezüglich neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen.

Die Diagnose Schizophrenie und deren Unterteilung in die Subtypen wurde mittels Strukturierten Klinischen Interviews für DSM-IV Achse I (SKID-I) verifiziert (Wittchen et al., 1997). Dabei forderten die Kriterien des DSM-IV zwei von fünf charakteristischen Symptomen der Schizophrenie (Wahn, Halluzinationen, desorganisierter Sprechweise, desorganisiertem oder katatonem Verhalten und Negativsymptome) über sechs Monate, wobei Symptome einer akuten Phase über mindestens einen Monat vorliegen müssen. Bei Bestehen von bizarren Wahnvorstellungen oder akustischen Halluzinationen wie Stimmenhören reicht dies als

einziges Merkmal aus, wenn gleichzeitig soziale oder berufliche Leistungseinbußen für eine bedeutende Zeit auftreten. Außerdem wurden alle wichtige Punkte des Krankheitsverlaufs wie Schweregrad, das Alter bei Beginn der prodromalen Symptome und bei der Erstmanifestation der psychotischen Symptome, Anzahl der Episoden usw. dokumentiert und beurteilt. Auch eventuell vorliegende Komorbiditäten wie Alkohol- und Drogenmissbrauch, somatoforme Störung, Ess-, Panik-, Anpassungs- sowie affektive Störung wurden mittels SKID-I eruiert. Differentialdiagnostisch auszuschließen waren schizoaffektive Störungen, affektive Störungen mit psychotischen Merkmalen, reaktiven und organischen Psychosen, schizophrenieforme, psychotische oder rein wahnhaftige Störungen. Patienten, die die DSM-IV-Kriterien nicht erfüllten, wurden nicht in die Studie aufgenommen. Die Erkrankung durfte keine Folge von Substanzmissbrauch, Abhängigkeiten oder eines allgemeinen medizinischen Krankheitsfaktors sein. Patienten mit Hepatitis B/C, HIV-Positivität, Epilepsie, Morbus Parkinson und Hinweisen auf Heroinkonsum wurden ebenfalls von der Studie ausgeschlossen. Eingeschlossen in diese Studie wurden ausschließlich die Patienten die sich zurzeit der Untersuchung in einem stabilen Zustand befanden.

Anschließend wurden mittels *Positive and Negative Symptom Scale* (PANSS) die Positiv- und Negativsymptome sowie allgemeine psychopathologische Symptome erfasst und in sieben Abstufungen in ihrem Schweregrad bewertet (Kay et al., 1987). Zur Vervollständigung der psychiatrischen Familienanamnese wurde das FHAM durchgeführt. Allerdings zählte dieses Ergebnis nicht zu den Aus-/Einschlusskriterien.

4.4 Der revidierte Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene

In dieser Assoziationsstudie wurde die 1991 erschienene revidierte Fassung des Hamburg-Wechsler-Intelligenztests für Erwachsene (HAWIE-R) durchgeführt. Der HAWIE ist die deutsche Version des englischsprachigen Intelligenztests *Wechsler Adult Intelligence Scale* (WAIS) von David Wechsler. Dieses Testverfahren zur Intelligenzmessung, das zwischen sprachlicher und praktischer Intelligenz unterscheidet, umfasst einen Verbalteil mit sechs Subtests (allgemeines Wissen, Zahlennachsprechen, Wortschatz-Test, rechnerisches Denken, allgemeines Verständnis und Gemeinsamkeiten finden) und einen Handlungsteil mit fünf Subtests (Bilderergänzen, Bilderordnen, Mosaik-Test, Figurenlegen und Zahlen-Symbol-Test) (Tewes, 1991). Der HAWIE-R dient der Ermittlung der individuellen kognitiven Leistungsfähigkeit und hilft bei der Diagnose spezifischer Leistungsbereiche. Die Alterszielgruppe dieses Tests besteht aus Personen im Alter von 16 bis 74 Jahren. Die aktuelle vierte deutsche Fassung, die die gleiche Benennung wie die englischsprachige Version trägt (WAIS-IV) wurde erst 2012 veröffentlicht, also nach der Testung der Probanden. Eine

Übersicht über die einzelnen Untertests bietet die Tabelle 4.4. Die Nummerierung entspricht ihrer Reihenfolge bei der Durchführung.

Tabelle 4.4 Untertests des HAWIE-R und maximal erreichbare Rohwertpunkte

Untertest	Maximaler Rohpunktwert	Leistungsaspekt
1. Allgemeines Wissen	24	Verbalteil
3. Zahlennachsprechen	28	
5. Wortschatz-Test	32	
7. Rechnerisches Denken	19	
9. Allgemeines Verständnis	26	
11. Gemeinsamkeiten finden	32	Handlungsteil
2. Bilderergänzen	17	
4. Bilderordnen	56	
6. Mosaik-Test	51	
8. Figurenlegen	41	
10. Zahlen-Symbol-Test	90	

Zur Durchführung des Tests liegen ein Handbuch, Protokollbogen, Testmaterial, Stifte und Stoppuhr bereit. Das Handbuch enthält genaue Anweisungen zu Testabbruch und Bewertung. Die Abbruchkriterien und Bewertungen der einzelnen Untertests sind darüber hinaus auch auf dem Protokollbogen vermerkt, was die Handhabung erleichtert. Die Testdauer beträgt in der Regel 60 bis 90 Minuten, wobei für einige Aufgaben die Zeit begrenzt ist.

4.4.1 Die Untertests

Um die Testsituation zu entspannen und die Probanden stärker zu motivieren, werden Verbal- und Handlungsteil gemischt durchgeführt. Die Reihenfolge der Untertests entspricht ihrer Reihenfolge bei der Testdarbietung:

1. Allgemeines Wissen: bei der Prüfung des Allgemeinwissens wird auf spezialisiertes und akademisches Wissen verzichtet. 24 Fragen aus unterschiedlichen Wissensgebieten mit steigenden Schwierigkeitsgraden werden dem Probanden gestellt. Beantwortet der Teilnehmer fünf aufeinanderfolgende Fragen falsch oder nicht, wird der Untertest abgebrochen. Pro richtige Antwort gibt es einen Rohpunkt.

2. Bilderergänzen: prüft die Fähigkeit, abhängig von der Vertrautheit des Objektes, zwischen wesentlichen und unwesentlichen Details zu unterscheiden. Bei dem Test werden 17 unvollständige Bildvorlagen mit steigender Schwierigkeit vorgelegt. Die Testperson soll die fehlenden Details erkennen und benennen. Pro Bild hat der Proband 15 Sekunden Zeit, dann

wird das nächste Bild gezeigt. Pro richtige Antwort gibt es einen Punkt, maximal sind 17 Rohpunkte erreichbar.

3. Zahlennachsprechen: bei diesem Test werden der Testperson Zahlenreihen vorgesprochen, die die Testperson vorwärts (drei bis neun Ziffern), im zweiten Teil des Tests rückwärts (zwei bis acht Ziffern) nachsprechen muss. Bei erfolgreichem Versuch spricht der Testleiter jeweils eine um eine Zahl längere Reihe vor, bis die Grenze der Merkfähigkeit der Testperson erreicht ist. Die höchste Anzahl von richtig nachgesprochenen Zahlenreihen entspricht der erreichten Punktzahl. Pro Reihe sind zwei Versuche möglich. Nach zwei Fehlversuchen bei derselben Zahlenreihe wird der Untertest beendet. In jedem Testteil werden insgesamt 14 Zahlenreihen vorgesprochen. Auf diese Weise werden akustische Merkfähigkeit, Aufmerksamkeit, Konzentration und Selbstkontrolle gemessen. Hier sind maximal 28 Rohpunkte möglich.

4. Bilderordnen: hier geht es darum, zehn Bilderserien (Kärtchen) mit steigender Bildanzahl in die richtige Reihenfolge zu bringen. Dabei werden Trefferquote und Geschwindigkeit bei der Durchführung der Aufgabe bewertet. Geprüft wird die Fähigkeit logisch/schlussfolgernd zu denken und Ordnung wiederherzustellen. Nach vier aufeinanderfolgenden nicht gelösten Aufgaben wird der Untertest abgebrochen. Maximal sind 56 Rohpunkte möglich.

5. Wortschatz-Test: prüft die allgemeine Sprachentwicklung. Der Proband soll 32 Begriffe mit steigendem Schwierigkeitsgrad nacheinander erklären. Zur Bewertung wird eine im Handbuch enthaltene Liste mit diversen Antwortmöglichkeiten verwendet. Nach fünf Fehlversuchen hintereinander wird der Untertest abgebrochen. Maximal sind 32 Rohpunkte möglich.

6. Mosaik-Test: hier werden unter anderem visuelle Wahrnehmung, räumliches Vorstellungsvermögen, Auge-Hand-Koordination und Kombinationsfähigkeit gemessen. Die Aufgabe ist neun mehrfarbige Würfel, deren Seiten entweder einfarbig oder zweifarbig sind, nach neun Abbildung genau zu legen. Die nachzubauenden Muster haben ansteigende Schwierigkeitsgrade und dementsprechend variiert die Zeitvorgabe für die Lösungen. Nach drei Fehlversuchen hintereinander wird der Untertest abgebrochen. Hier werden Trefferquote und Geschwindigkeit bei der Durchführung der Aufgabe bewertet. Insgesamt sind 51 Rohpunkte möglich.

7. Rechnerisches Denken: hier ist die Leistung stark von Sprachverständnis, Konzentrationsvermögen, auditives Kurzzeitgedächtnis und Belastbarkeit abhängig. Bei diesem Untertest geht es um die Lösung von 14 Kopfrechnen Aufgaben mit steigendem

Schwierigkeitsgrad. Dieser Test wird abgebrochen, wenn drei Aufgaben nicht oder falsch gelöst wurden. Die ersten neun Aufgaben erzielen jeweils einen Rohpunkt. Für die letzten fünf Aufgaben gibt es einen oder zwei Punkte je nach Lösungszeit. Maximal sind 19 Rohpunkte erreichbar.

8. Figurenlegen: bei diesem Untertest werden Wahrnehmung und Reproduktion bekannter Figuren geprüft, indem die Versuchsperson asymmetrische Puzzleteile zusammenfügt. Bewertet werden die Genauigkeit und die dafür benötigte Zeit. Maximal 41 Rohpunkte sind möglich.

9. Allgemeines Verständnis: der Testperson werden 13 Fragen mit ansteigender Schwierigkeit gestellt. Hier sollen die Allgemeinbildung und das gesunde Menschenverstand getestet werden. Richtige Antwortmöglichkeiten sind dem Handbuch zu entnehmen. Die Antworten werden nach Qualität und Grad der Generalisierung mit null, einem oder zwei Punkten benotet. Falls vier Fragen aufeinanderfolgend falsch bzw. nicht beantwortet werden, wird der Untertest abgebrochen. Maximal sind 26 Rohpunkte erreichbar.

10. Zahlen-Symbol-Test: der Test prüft unter anderem die visuomotorische Koordination, die Konzentration und das Kurzzeitgedächtnis. Jeder Zahl (1 - 9) ist ein Symbol zugeordnet. Zuerst soll sich der Proband die Zuordnung einprägen und anschließend eine Tabelle mit 90 Feldern schnell mit dem jeweils dazugehörigen Symbol ergänzen. Für die Aufgabe hat der Proband 90 Sekunden Zeit. Mittels einer Schablone werden Schnelligkeit und Genauigkeit der Zuordnung bewertet. Jede richtige Zuordnung eines Symbols bekommt einen Punkt. Maximal sind 90 Rohpunkte erreichbar.

11. Gemeinsamkeiten finden: der Teilnehmer soll zu zwei Begriffen (insgesamt 16 Wortpaaren) einen Oberbegriff äußern. Das Ergebnis wird stark vom Wortschatz der Testperson beeinflusst. Dieser Untertest erfasst allgemein Abstraktionsvermögen und sprachliche Fähigkeiten sowie logisches Denken. Antwortmöglichkeiten sind im Handbuch aufgelistet. Die Antworten werden nach Qualität und Grad der Ähnlichkeit mit null, einem oder zwei Punkten benotet. Nach vier falschen oder ungelösten Aufgaben in Folge wird der Test abgebrochen. Insgesamt sind 32 Rohpunkte erreichbar.

4.4.2 Testauswertung

Die Auswertungskriterien sind im Testhandbuch und im Protokollbogen aufgeführt. Zuerst werden die Rohpunkte aus jedem Untertest mithilfe einer Tabelle in äquivalente Wertpunkte

übertragen. Diese Umrechnung basiert auf der Rohwertverteilungen der 20- bis 34-jährigen, da laut Wechsler "die geistige Entwicklung in dieser Altersgruppe ihr Maximum erreiche und relativ konstant bleibe". Die Wertpunkte werden dann für Verbal- und Handlungsteil sowie Gesamtttest addiert. Aus diesen Summen werden mithilfe von Tabellen Gesamt-, Verbal- und Handlungs-IQ abgelesen. Mit einem Mittelwert von 100 und einer Standardabweichung von 15 liegt der Normbereich des Intelligenzquotienten zwischen 85 und 115. Der Cut-off-Wert lag bei einem IQ-Gesamtwert von 80 Punkten. Bei einem IQ von 130 und mehr spricht man von Hochbegabung, unter 70 von einer kognitiven Behinderung. Unterschiede zwischen Verbal- und Handlungs-IQ sollen Schlüsse darüber ermöglichen, ob die Testperson eher praktisch oder eher verbal-theoretisch veranlagt ist. Die Auswertung dauerte 15 - 30 Minuten.

4.5 Laborverfahren

Alle Laborschritte der vorliegenden Studie erfolgten nach Standardprotokollen der Sektion Molekulare und Klinische Neurobiologie der Ludwig-Maximilians-Universität München. Hierzu wurde allen Studienteilnehmern ca. 7 - 10 ml venöses Blut zur Genotypisierung gewonnen.

4.5.1 DNA-Extraktion

Nach der Blutentnahme in EDTA-Monovetten erfolgte die DNA-Extraktion nach dem Protokoll des QIAamp DNA Blood Maxi Kit. Alle dafür verwendeten Materialien, Reagenzien und Geräte sind in der Tabelle 4.5 aufgelistet.

Tabelle 4.5 Materialien, Reagenzien und Geräte für die DNA-Extraktion

Material, Reagenz, Gerät	Hersteller
EDTA Monovette	Sarstedt, Nümbrecht
50 ml Zentrifugenröhre	Sarstedt, Nümbrecht
Mikro-Schraubröhre, 2 ml	Sarstedt, Nümbrecht
1 x PBS-Puffer: 8 g NaCl, 0,2 g KCl, 1,44 g Na ₂ HPO ₄ 0,24 g KH ₂ PO ₄ Ad 1 l mit Aqua dest. Mit NaOH auf pH 7,4	Herstellung aus Reagenzien von Carl Roth, Hamburg
QIAamp DNA Blood Maxi Kit	Qiagen, Hilden
Ethanol Rotipuran (> 98 % p. A.)	Carl Roth, Karlsruhe
Vortex Genie	Scientific Industries, New York, USA
Wasserbad WNB 22	Memmert, Schwabhausen
Kühlzentrifuge CF108-GR	VWR Life Science Competence Center, Erlangen

In 50 ml Zentrifugenröhren wurde das EDTA-Blutvolumens zunächst mit 1 x PBS-Puffer (Phosphat-gepufferter Salzlösung) auf ein Volumen von 10 ml adjustiert. Zur Zelllyse wurde der resuspendierte Blutkuchen mit 500 µl Qiagen Protease versetzt. Zur Denaturierung wurden 12 ml des Guanidinhydrochlorid(GuHCl)-haltigen Lysepuffers (Puffer AL) zugegeben. Danach wurde die Mischung 60 s lang auf einem Vortex homogenisiert und anschließend 30 min bei 70 °C im Wasserbad inkubiert.

Die Auffällung der DNA erfolgte nach der Entziehung der Hydrathülle. Hierzu wurde die Probe mit 10 ml Ethanol versetzt und für 2 min gevortexet. Anschließend wurde die Probe sukzessiv auf eine QIAamp Maxi Säule gegeben und bei Raumtemperatur jeweils für 3 min bei 3.000 rpm zentrifugiert.

Zur Entfernung von verbleibenden RNA- und Proteinverunreinigungen wurden 5 ml eines Guanidinhydrochlorid(GuHCl)-haltigen Waschpuffers (Puffer AW1) zugegeben und bei Raumtemperatur für 2 min bei 4.000 rpm zentrifugiert. Um die GuHCl-Salze auszuwaschen und die Silikagelmembran zu trocknen, folgte ein weiterer Waschschrift mit 5 ml ethanolhaltigem, salzarmem Waschpuffer (Puffer AW2) und anschließend eine 15-minütige Zentrifugation bei 4.000 rpm. Die Eluate wurden nach der Zentrifugation jeweils entsorgt.

Die Trennung der DNA von der Silikagelmembran (Elution) erfolgt durch Zugabe von insgesamt 1,5 ml TRIS-Puffer (Puffer AE). Um einen optimale DNA-Ertrag zu ermöglichen, wurde die Membran zweifach mit je 750 µl TRIS-Puffer für 5 min bei Raumtemperatur inkubiert und in der Folge für 2 min bei 5.000 rpm zentrifugiert. Bis zur Weiterverwendung erfolgte die Lagerung der extrahierten DNA-Stammlösung in zwei Mikro-Schraubröhren.

4.5.2 DNA-Konzentrationseinstellung

Für die Hochdurchsatz-Genotypisierung musste die Konzentration aller gewonnenen DNA-Lösungen bestimmt und auf einen Wert von 50 ng/µl eingestellt werden. Durch die Methode PicoGreen wird die Konzentrationsmessung halbautomatisiert mit einem Roboter (Janus Automated Workstation) durchgeführt. Das selektive fluoreszierende Farbstoff PicoGreen ist hochsensitiv und bindet nur an doppelsträngige DNA. Zur Quantifizierung der unbekanntenen DNA-Konzentrationen wird eine 1 : 2 Verdünnungsreihe eines 100 ng/µl humanen DNA-Standards, eine sogenannte Standardkurve, bestehend aus 8 Punkten (mit 100; 50; 25; 12,5; 6,25; 3,125; 1,5625 und 0 ng/µl) verwendet. Zunächst wurden die zu messenden DNA-Lösungen in einer Thermo Fast 96 well Platte mit bidestilliertem Wasser 1 : 10 vorverdünnt. Anschließen wurde in jede Vertiefung einer schwarzen 96 well Platte mit

flachen Boden zuerst 50 µl autoklaviertes, destilliertes Wasser vorgelegt und dann jeweils 5 µl der Standardverdünnungsreihe bzw. der vorverdünnten DNA in Duplikaten zugegeben. Abschließend wurden zu den vorverdünnten Proben- bzw. der Standard-DNA, pro Vertiefung, 145 µl des 1 : 156 verdünnten PicoGreen-Gemisches gegeben, was eine Endverdünnung des PicoGreens von 1 : 200 ergab. Die verwendeten Materialien, Reagenzien und Geräte für die DNA-Konzentrationseinstellung fasst die Tabelle 4.6 zusammen.

Tabelle 4.6 Materialien, Reagenzien und Geräte für die DNA-Konzentrationseinstellung

Material, Reagenz, Gerät	Hersteller
Human genomic DNA 100 ng/µl	Clontech, Mountain View, USA
Quant iT PicoGreen dsDNA reagent	Invitrogen GmbH, Karlsruhe
96 well Flat Bottom Plate Black	Greiner Bio-One, Frickenhausen
Thermo Fast 96 well Plate	ABgene, Hamburg
Janus Automated Workstation	Perkin Elmer Inc., Massachusetts, USA
Victor3 Multilabel Counter 1420	Perkin Elmer Inc., Massachusetts, USA

Fluoreszenzmessung

Nach der automatischen Überführung durch den Roboter in das Fluoreszenzmessgerät Victor3 Multilabel Counter 1420 wurde die Messplatte für 30 s horizontal in Doppellellipsen rotiert. Dieses diente der homogenen Durchmischung der Lösung. Bei einer Anregungswellenlänge von 485 nm und einer Emissionswellenlänge von 520 nm wurden die Fluoreszenzwerte ermittelt. Die Konzentrationen der DNA-Lösungen wurden dann anhand der Fluoreszenzwerte der Standardkurve durch einen Rechner automatisch berechnet. Als letzter Schritt erfolgte die Konzentrationseinstellung der einzelnen DNA-Proben auf 50 ng/µl durch den Roboter Janus Automated Workstation.

4.5.3 Genotypisierung

Das massenspektrometrische iPLEX-Verfahren besteht aus einer konventionellen Multiplex-Polymerase-Kettenreaktion (engl. *polymerase chain reaction*, PCR), einer Primerextensionsreaktion, sowie der abschließenden Messung der Extensionsprodukte im MALDI-TOF Massenspektrometer (engl. *Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization-Time of Flight*). Diese Methode ermöglicht eine gezielte Hochdurchsatz-Sequenzierung der verschiedenen Genotypen der SNPs mit hoher Sensitivität.

Primerdesign

Mit der Software AssayDesign 3.1 (Sequenom, San Diego, USA) wurde für die untersuchten SNPs die optimale Plexzusammenstellung ermittelt und für jeden SNP ein Primerset aus zwei PCR-Primern (Tabelle 4.7) und einem Extensionsprimer (Tabelle 4.8) generiert. Zur Sicherheit und Optimierung der Amplifikation lagen die Primer unmittelbar nahe an den zu amplifizierenden SNPs. Der Massenanhang (X) am 5'-Ende beider PCR-Primer ist eine zur Zielsequenz inkompatible Base, die der Erleichterung der Amplifizierung dient und dafür sorgt, dass die Massen der Primer außerhalb des Massenfensters des Spektrometers liegen.

Tabelle 4.7 Verwendete PCR-Primer für die untersuchten SNPs

SNP	1. Primer (forward)	2. Primer (reverse)
rs6553486	XGGTGCATAAGAGACAAGGTG	XATAGCTTTCCCAAGGTGGTG
rs2466990	XGGGACACAGTCAGGTACATA	XAAGCTCCCCAGAAATCTTTG
rs963660	XCTGGAAGGAACATGCATCAC	XTTTCTTGCCCCGTTTACGTC
rs2622068	XGAGCTCACATGGTTCTAGAG	XTTGCAGGGTAGTTGCAACAG
rs17711677	XCCCAGGAAAAGTACATAGAC	XATTGGAGTTCCCTGTAGCTC
rs716822	XCCCCTGGCATTAGTTATTCC	XCAAAGTGGAGGACCACAGATG
rs10213032	XCCATTGACCCATTTGGTCAT	XAAACCTTTCCCCAGACCTTC
rs2955256	XGCCTGCGAGAAAACCAATAC	XCTGCGTTCAGAGACTTCAAG

X = ACGTTGGATG (Massenanhang)

Tabelle 4.8 Verwendete Extensionsprimer für die untersuchten SNPs

SNP	Extendprimersequenz	Mögliche Verlängerungen
rs6553486	aaAGGCAGTCTGTCTCTAG	C/G
rs2466990	TTGAAAATAAGAGAAATGTGC	A/G
rs963660	atggGTCTTGCAAGTGGGCAACAAATT	A/G
rs2622068	TGTTTACTGTTTGGCCC	A/G
rs17711677	ggaaCTGTAGCTCAGTCCTTAAA	C/G
rs716822	ggTACATCTGTGGAGTTCC	A/G
rs10213032	gTCCCCAGACCTTCCTAACC	A/G
rs2955256	GCTTAATAGCTGGGTGT	C/T

Multiplex-Polymerase-Kettenreaktion

Um ausreichend DNA-Material für die iPLEX-Reaktion zu bekommen, mussten zunächst die SNP-flankierenden genomischen Sequenzen amplifiziert werden. Die Amplifikation der DNA-Fragmente erfolgte durch Polymerase-Kettenreaktion, ein künstliches In-vitro-Verfahren zur Vervielfältigung von einem kurzen, genau definierten Teil eines DNA-Strangs. Die Multiplex-PCR ermöglicht in einem einzigen Reaktionsansatz die Zusammenführung mehrerer Einzel-PCRs. Dazu wurde zunächst mithilfe des Pipettierroboters Microlab MPH-96 (Hamilton, Bonaduz, Schweiz) 4 µl Mastermix in die Vertiefungen einer 384 well Platte (ABgene,

Hamburg) verteilt. Die eingesetzte Volumina der einzelnen Reagenzien des Mastermix sind der Tabelle 4.9 zu entnehmen.

Tabelle 4.9 Eingesetzte Volumina der einzelnen Reagenzien des Mastermix

Reagenz	Volumen in einer Reaktion	Hersteller
destilliertes Wasser	1,850 µl	ELGA LabWater, Celle
PCR-Puffer	0,625 µl	Qiagen, Hilden
MgCl ₂ , 25 mM	0,325 µl	Qiagen, Hilden
dNTP Mix, 25 mM	0,100 µl	ABgene, Hamburg
Primer Mix, 500 nM jeweils	1,000 µl	Qiagen, Hilden
HotStar Taq Polymerase, 5 U/µl	0,100 µl	Qiagen, Hilden

In jedes *well* wurden dann 12,5 ng (2,5 µl) DNA zugegeben. Nach Zentrifugation und Verschließen der Reaktionsplatte wurde die PCR im Thermocycler GeneAmp PCR System 9700 (Applied Biosystems, Foster City, USA) nach dem Schema der Tabelle 4.10 durchgeführt.

Tabelle 4.10 Das Multiplex-PCR-Programm

1. initiale Denaturierung	95 °C	5 min	1 Zyklus
2. Denaturierung	95 °C	20 s	} 45 Zyklen
3. Annealing	56 °C	30 s	
4. Elongation	72 °C	1 min	
5. finale Elongation	72 °C	3 min	1 Zyklus
6. Aufbewahrung	12 °C	unbegrenzt	

Zunächst wurden die Proben für 5 min auf 95 °C erwärmt (initiale Denaturierung). Diese Temperatur wurde dann für weitere 20 s aufrechterhalten, um eine vollständige Separierung der DNA-Stränge zu gewährleisten (Denaturierung). Danach wurden die Proben für 30 s auf 56 °C abgekühlt (Annealing), so dass es zur Anlagerung der Primer an ihre komplementäre DNA-Sequenzen kam. Um die Nukleotide an die Primer anzuhängen (Elongation) wurde nun die Temperatur für 1 min auf 72 °C erhöht. Diese drei letzten Schritte wurden dann in 45 Zyklen wiederholt und letztlich nach einer 3-minütigen Extension (finale Elongation) bei 72 °C wurde die PCR beendet. Bis zur weiteren Verarbeitung wurden die Proben bei 12 °C gelagert.

Dephosphorylierung der PCR-Produkte

Damit die nicht inkorporierten Desoxyribonukleosidtriphosphate (dNTPs) die spätere anschließende iPLEX-Reaktion nicht stören, wurde das PCR-Produkt mit Shrimp Alkaline Phosphatase (SAP) behandelt. Dadurch wurden die überschüssigen dNTPs dephosphoryliert

und somit inaktiviert. Hierzu wurden zu je 5 µl des PCR-Produktes 2 µl des SAP-Mastermix hinzugegeben und vorsichtig gevortexet. Danach wurde der Ansatz für insgesamt 50 min in einem Thermocycler inkubiert, zuerst bei 37 °C für 40 min und anschließend, um das Enzym irreversibel zu inaktivieren, bei 85 °C für 10 min. Zum Schluss wurde die Reaktion auf 4 °C abgekühlt. Die Materialien, Reagenzien und Geräte für die SAP-Reaktion sowie die Zusammensetzung des SAP-Mastermix sind jeweils in den Tabellen 4.11 und 4.12 dargestellt.

Tabelle 4.11 Materialien, Reagenzien und Geräte für die SAP-Reaktion

Material, Reagenz, Gerät	Hersteller
Shrimp Alkaline Phosphatase (SAP)	Sequenom, San Diego, USA
Multimek Pipettierroboter	Beckmann, Fullerton, USA
GeneAmp PCR System 9700	Applied Biosystems, Foster City, USA

Tabelle 4.12 Zusammensetzung des SAP-Mastermix

Reagenz	Volumen in einer Reaktion
destilliertes Wasser	1,530 µl
SAP-Puffer	0,170 µl
SAP-Enzym	0,300 µl
Total	2,000 µl

Die iPLEX-Reaktion (Primerextensionsreaktion)

Anders als bei der Multiplex-PCR, wird bei der iPLEX-Reaktion für jeden SNP ein massenspezifisches Primerextensionsprodukt erzeugt. Die Extensionsprimer sind so gebaut, dass sie unmittelbar vor den zu untersuchenden SNPs an die DNA binden. Hierzu wurden Didesoxynukleotide (ddNTPs) verwendet, was zu einer Primerverlängerung von lediglich einer Base führte. Somit wird der Extensionsprimer um die komplementäre Base des SNP-Allels verlängert (Tabelle 4.8 auf Seite 37). Die Materialien, Reagenzien und Geräte für die iPLEX-Reaktion sind der Tabelle 4.13 zu entnehmen.

Tabelle 4.13 Materialien, Reagenzien und Geräte für die iPLEX-Reaktion

Material, Reagenz, Gerät	Hersteller
iPLEX Puffer Plus	Sequenom, San Diego, USA
iPLEX Enzym	Sequenom, San Diego, USA
iPLEX Terminationsmix	Sequenom, San Diego, USA
Extensionsprimer	Metabion, Martinsried
GeneAmp PCR System 9700	Applied Biosystems, Foster City, USA

Zunächst wurde jedem *well* das sogenannte iPLEX-Cocktail (Tabelle 4.14) zugegeben. Je 2 µl Cocktail wurden automatisiert zu den mit SAP behandelten PCR-Produkten gegeben. Die

Platten wurden dann abzentrifugiert und im Thermocycler nach dem Schema der Tabelle 4.15 prozessiert.

Tabelle 4.14 Zusammensetzung und eingesetzte Volumina des iPLEX-Reaktionscocktails

Reagenz	Volumen in einer Reaktion
destilliertes Wasser	0,755 µl
iPLEX Puffer Plus	0,200 µl
iPLEX Terminationsmix	0,200 µl
Primer Mix (7 µM bis 14 µM)	0,804 µl
iPLEX Enzym	0,041 µl
Total	2,000 µl

Tabelle 4.15 Das iPLEX-Programm

1. initiale Denaturierung	94 °C	30 s		
2. Denaturierung	94 °C	5 s	} 5 Zyklen	} 40 Zyklen
3. Annealing	52 °C	5 s		
4. Extension	80 °C	5 s		
5. finale Elongation	72 °C	3 min		
6. Aufbewahrung	4 °C	unbegrenzt		

Zuerst erfolgte eine initiale Denaturierung der Proben für 30 s bei 94 °C. Dann folgten 40 Zyklen bestehend aus 3 Schritten: Denaturierung für 5 s bei 94 °C, Annealing für 5 s bei 52 °C und Extension für 5 s bei 80 °C. Das Programm hat zwei Durchlaufschleifen: eine äußere übergeordnete Zyklusschleife und eine innere untergeordnete Zyklusschleife. Das heißt, in jedem der 40 Zyklen wiederholten sich die Annealing- und Extensionsschritt fünfmal. Schließlich, nach einer finalen Extension bei 72 °C für 3 min, wurden die Proben zur Aufbewahrung auf 4 °C herabgekühlt.

Um eine Beeinträchtigung der MALDI-TOF Massenspektrometrie durch bestimmte Ionen zu vermeiden, wurden die Proben anschließend mit dem Ionenaustauscher Clean Resin (Sequenom, San Diego, USA) entsalzt.

Messung der Extensionsprodukte im MALDI-TOF Massenspektrometer

Der erste Schritt war die Übertragung des Gemischs von der 384 well Platte mit einem Nanodispenser auf den Probenträger SpectroCHIP, einen Siliziumchip mit 384 bereits aufpräparierten Matrixpunkten und acht Kalibrantenpunkten. Zur Kalibrierung des Geräts kam ein 3-Punkt Kalibrant zum Einsatz. Die Matrix des Siliziumchips besteht aus 3-Hydroxypicolinsäure (3-HPA), die das Auskristallisieren der DNA-Proben verhindert. Der

präparierte Chip wurde dann in das MALDI-TOF Massenspektrometer eingeführt und im Hochvakuum für einige Nanosekunden einer gepulsten Laserbestrahlung ausgesetzt. Als Folge dieses MALDI-Prozesses lagen einfach geladene Molekülonen vor.

Als zweite Schritt erfolgte die Flugzeitspektrometrie (engl. *Time-of-Flight*, TOF). Die so ionisierten Extensionsprodukte wurden in einem Flugrohr in Richtung eines Detektors beschleunigt und deren Geschwindigkeit gemessen. Da ein hohes Masse-zu-Ladungsverhältnis eine längere Flugdauer bedeutet, konnte das Molekulargewicht der DNA-Fragmente bestimmt werden. Anhand der gemessenen Massen konnte mittels Typer Analyzer 3.4.0.18 auf die vorliegenden Allele und Genotypen rückgeschlossen werden. Alle hierfür benötigten Materialien, Geräte und Software sind in der Tabelle 4.16 aufgelistet.

Tabelle 4.16 Materialien, Geräte und Software für die Messung der Extensionsprodukte im MALDI-TOF Massenspektrometer

Material, Gerät, Software	Hersteller
3-Punkt Kalibrant	Sequenom, San Diego, USA
SpectroCHIP	Sequenom, San Diego, USA
MassARRAY POINT Nanodispenser	Sequenom, San Diego, USA
MassARRAY Analyzer 4	Agena Bioscience, Hamburg
Typer Analyser 3.4.0.18	Sequenom, San Diego, USA

4.6 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde mithilfe von IBM SPSS Statistics 19 (IBM Corp., Armonk, NY), PLINK v1.07 (PLINK, Purcell et al., 2007), R v2.13.0 (R Development Core Team, 2011) und Haploview 4.2 (Haploview, Barrett et al., 2005) durchgeführt.

Die Genotypverteilungen der acht untersuchten SNPs wurden auf die Einhaltung des Hardy-Weinberg-Equilibrium überprüft. SNPs, die eine signifikante Abweichung zeigten ($p < 0,05$, Fisher's Exact Test), wurden einer genaueren Prüfung unterzogen und bei Verdacht auf technische Ungenauigkeiten ausgeschlossen.

Bei der Berechnung der Fall-Kontroll-Assoziation wurde die Genotyphäufigkeit mithilfe des Fisher's Exact Tests auf signifikante Abweichungen zwischen den Gruppen geprüft. Dabei wurden das Genotypmodell, das dominante (homozygote Träger des häufigeren Allels vs. Träger des selteneren Allels) und das rezessive (homozygote Träger des selteneren Allels vs. Träger des häufigeren Allels) Modell verwendet.

Der Einfluss des Genotyps auf den Phänotyp Kognition wurde mit einer multiplen linearen Regression berechnet. Als Kovariablen wurden Geschlecht, Alter und Bildungsgrad einbezogen.

Die Haplotypenanalyse wurde unter Verwendung der Software Haploview 4.2 (Haploview, Barrett et al., 2005) durchgeführt. Die Haplotyp-Blöcke wurden nach der Methode von Gabriel (Gabriel et al., 2002) bestimmt, welche ein hohes Kopplungsungleichgewicht zwischen zwei SNPs als Kriterium zur Blockdefinition verwendet. Unterschiede in den Haplotypfrequenzen zwischen der Patienten- und Kontrollgruppe wurden unter Verwendung des Chi Quadrat Tests bestimmt. Haplotypen mit einer Frequenz unter 1 % und Probanden mit einer Genotypisierungsrate unter 50 % wurden ausgeschlossen.

Bei einem p-Wert unter 0,05 galt das Ergebnis einer statistischen Berechnung als (nominal) signifikant, während für einen p-Wert unter 0,1 ein Trend angenommen wurde. Aufgrund des explorativen Charakters der Studie wurde auf eine Korrektur für multiples Testen verzichtet.

5 Ergebnisse

Um sowohl Unterschiede in der Häufigkeit der Genotypen zwischen Kontrollprobanden und Patienten als auch Assoziationen zwischen kognitiven Leistungen und Variationen im Genotyp zu überprüfen, nahmen die Testpersonen an der Genotypisierung mittels MALDI-TOF Massenspektrometrie und der Intelligenztestung durch den HAWIE-R teil. Dabei wurde die Genotypausprägung von acht Einzelnukleotid-Polymorphismen des AADAT-Gens in Bezug auf ihre mögliche Assoziation zu Schizophrenie und Intelligenz untersucht. Abweichungen der Teilnehmerzahl bei Assoziations- und Endophänotypenstudie sind darauf zurückzuführen, dass ein Teil der Probanden nicht erfolgreich durch den HAWIE-R getestet oder genotypisiert werden konnten.

5.1 Stichprobenbeschreibung

Das gesamte Probandenkollektiv umfasste insgesamt 1.471 Fälle, darunter 1.300 gesunde Kontrollen und 171 an Schizophrenie erkrankte Patienten. Davon waren 767 (52,14 %) weiblich und 704 (47,86 %) männlich. Das Durchschnittsalter lag bei 45,33 Jahren, wobei das Alter der Teilnehmer von 19 bis 79 Jahren reichte, bei einer Standardabweichung von 15,35. 44,12 % dieser Teilnehmer war hochqualifiziert, 32,36 % besaß einen mittleren Bildungsabschluss und 23,52 % einen niedrigen Bildungsstand.

5.2 Beschreibung der Polymorphismen

Bei den ausgewählten acht SNPs handelte es sich um rs6553486, rs2466990, rs963660, rs2622068, rs17711677, rs716822, rs10213032, welche in Introns lokalisiert sind, und rs2955256, der sich in der 5' Genregion befindet.

Tabelle 5.1 HWE der untersuchten SNPs des AADAT-Gens auf Chromosom 4

SNP	Position	Position im/zum Gen	Allel		Genotypanzahl			HWE p-Wert
			A1	A2	A1A1	A1A2	A2A2	
rs6553486	170984825	Intron 14	G	C	244	713	481	0,481
rs2466990	170993771	Intron 8	G	A	285	687	435	0,666
rs963660	170995066	Intron 7	A	G	24	275	1137	0,144
rs2622068	170999860	Intron 6	A	G	285	730	448	0,711
rs17711677	171001092	Intron 6	C	G	3	67	1383	0,059
rs716822	171007504	Intron 6	A	G	18	236	1186	0,121
rs10213032	171009360	Intron 5	G	A	12	272	1182	0,473
rs2955256	171013833	5' Genregion	T	C	144	607	716	0,356

A1 = Allel 1, A2 = Allel 2, HWE = Hardy-Weinberg-Equilibrium

Die Genotypverteilungen der acht untersuchten SNPs lagen im Hardy-Weinberg-Equilibrium (HWE). Die Tabelle 5.1 auf Seite 43 bietet eine Übersicht über die Genotypverteilung im Studienkollektiv und die genaue Position der SNPs. Die Lokalisation der untersuchten SNPs zeigt auch die Abbildung 5.1.

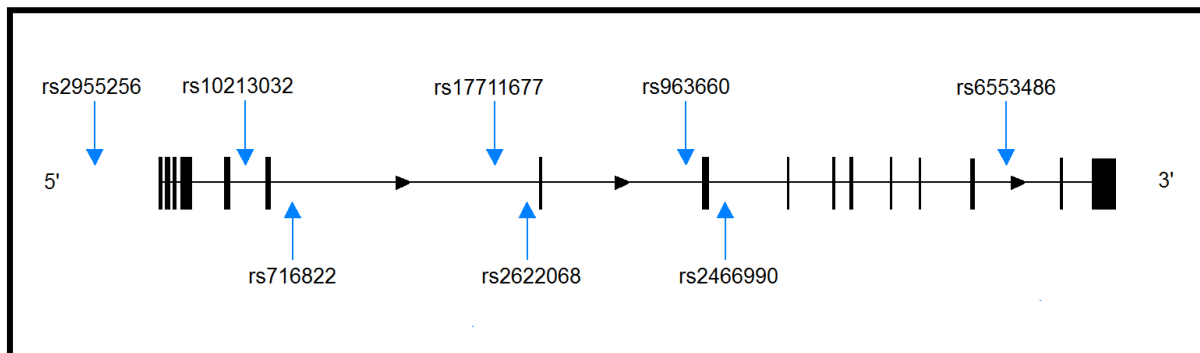


Abbildung 5.1 Lokalisation der untersuchten SNPs im AADAT-Gen auf Chromosom 4. Darstellung der mRNA Struktur des AADAT-Gens in Leserichtung (5' nach 3'). Schwarze Rechtecke stellen die Exons, die verbindenden Linien die Introns dar.

5.3 Fall-Kontroll-Assoziationsstudie

Bei der Berechnung der Fall-Kontroll-Assoziation wurde auf einen möglichen Zusammenhang zwischen acht SNPs des AADAT-Gens und Schizophrenie überprüft. Dabei wurden diese SNPs bezüglich der Genotyphäufigkeit in der Kontroll- und Patientengruppe statistisch analysiert. Die möglichen Genotypen und ihre Häufigkeiten in der Kontroll- sowie in der Patientengruppe sind in der Tabelle 5.2 aufgeführt. Die Analyse der Genotypfrequenzen zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen.

Tabelle 5.2 Genotypverteilung der untersuchten SNPs des AADAT-Gens

SNP	Allele	Genotypen Patienten			Genotypen Kontrollen			p-Wert
		A1A1	A1A2	A2A2	A1A1	A1A2	A2A2	
rs6553486	G/C	30	72	64	214	641	417	0,208
rs2466990	G/A	33	75	57	252	612	378	0,540
rs963660	A/G	1	26	139	23	249	998	0,276
rs2622068	A/G	32	77	61	253	653	387	0,281
rs17711677	C/G	1	8	158	2	59	1225	0,384
rs716822	A/G	0	24	145	18	212	1041	0,223
rs10213032	G/A	2	31	137	10	241	1045	0,785
rs2955256	T/C	20	63	87	124	544	629	0,382

A1 = Allel 1, A2 = Allel 2

Zur weiteren Analyse wurden im nächsten Schritt alle Träger eines Allels zusammengefasst und Homozygoten des anderen Allels gegenübergestellt. Wiederum konnte kein statistisch signifikanter Unterschied belegt werden (Tabelle 5.3).

Tabelle 5.3 Weitere Genotypverteilungen der untersuchten SNPs des AADAT-Gens

SNP	Allele	Rezessiv (A1A1 + A1A2 vs. A2A2)			Dominant (A1A1 vs. A1A2 + A2A2)		
		Pat (n)	Kon (n)	p-Wert	Pat (n)	Kon (n)	p-Wert
rs6553486	G/C	102/64	855/417	0,138	30/136	214/1058	0,661
rs2466990	G/A	108/57	864/378	0,283	33/132	252/990	1,000
rs963660	A/G	27/139	272/998	0,129	1/165	23/1247	0,349
rs2622068	A/G	109/61	906/387	0,132	32/138	253/1040	0,918
rs17711677	C/G	9/158	61/1225	0,700	1/166	2/1284	0,307
rs716822	A/G	24/145	230/1041	0,238	0/169	18/1253	0,256
rs10213032	G/A	33/137	251/1045	1,000	2/168	10/1286	0,640
rs2955256	T/C	83/87	668/629	0,515	20/150	124/1173	0,340

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

5.4 Endophänotypenstudie

In den nachfolgenden Tabellen sind die Assoziationen der Genotyp- und der Haplotypfrequenz der Polymorphismen mit der Leistung im HAWIE-R aufgeführt. Für die Berechnungen wurden die adjustierten Mittelwerte (MW) verwendet.

5.4.1 Assoziation mit den Summenskalen des HAWIE-R

Für rs6553486 konnte eine nominal signifikante Assoziation ($p = 0,041$) und für rs2466990 ein Trend ($p = 0,088$) zum Gesamt-IQ identifiziert werden (Tabelle 5.4).

Tabelle 5.4 Assoziation der acht SNPs des AADAT-Gens mit dem Gesamt-IQ

SNP	Effektallel	Anzahl Probanden	Regressionskoeffizient	p-Wert	Standardabweichung
rs6553486	G	1.438	0,944	0,041	0,462
rs2466990	G	1.407	0,780	0,088	0,457
rs963660	A	1.436	-0,029	0,968	0,702
rs2622068	A	1.463	0,551	0,226	0,455
rs17711677	C	1.453	1,553	0,268	1,402
rs716822	A	1.440	0,445	0,558	0,760
rs10213032	G	1.466	0,905	0,230	0,753
rs2955256	T	1.467	-0,127	0,792	0,481

grün hinterlegtes Feld = signifikante Assoziation; gelb hinterlegtes Feld = Trend

Dabei war für beide Varianten der seltenere Genotyp GG mit besseren Leistungen assoziiert (Tabellen 5.5 und Abbildungen 5.2 - 5.3).

Tabelle 5.5 Adjustierte Mittelwerte des Gesamt-IQ für acht SNPs des AADAT-Gens

Gesamt-IQ				
SNP		Genotyp 1	Genotyp 2	Genotyp 3
rs6553486	Genotyp MW (+/- SD)	CC 111,39 (0,50)	CG 112,33 (0,33)	GG 113,27 (0,63)
rs2466990	Genotyp MW (+/- SD)	AA 111,53 (0,52)	AG 112,29 (0,33)	GG 113,05 (0,61)
rs963660	Genotyp MW (+/- SD)	GG 112,22 (0,36)	AG 112,27 (0,64)	AA 112,31 (1,31)
rs2622068	Genotyp MW (+/- SD)	GG 111,64 (0,52)	AG 112,24 (0,32)	AA 112,84 (0,60)
rs17711677	Genotyp MW (+/- SD)	GG 112,16 (0,33)	CG 113,45 (1,37)	CC 114,73 (2,76)
rs716822	Genotyp MW (+/- SD)	GG 112,17 (0,35)	AG 112,53 (0,71)	AA 112,89 (1,43)
rs10213032	Genotyp MW (+/- SD)	AA 112,01 (0,35)	AG 112,82 (0,68)	GG 113,63 (1,40)
rs2955256	Genotyp MW (+/- SD)	CC 112,19 (0,44)	CT 112,20 (0,37)	TT 112,21 (0,75)

MW = adjustierter Mittelwert, SD = Standardabweichung, grün hinterlegtes Feld = signifikante Assoziation; gelb hinterlegtes Feld = Trend

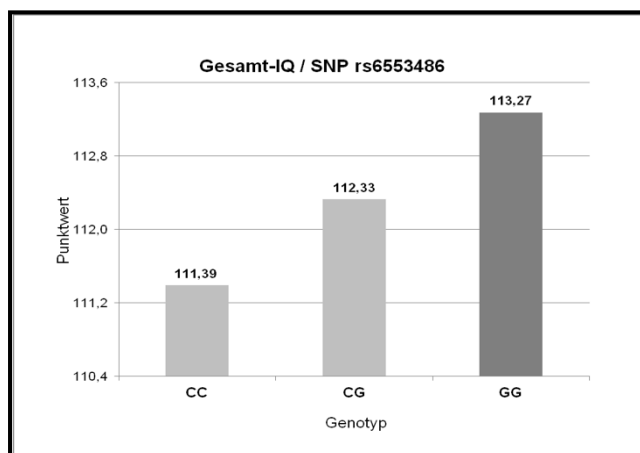


Abbildung 5.2 Ergebnisse von Gesamt-IQ für die Genotypen des SNPs rs6553486

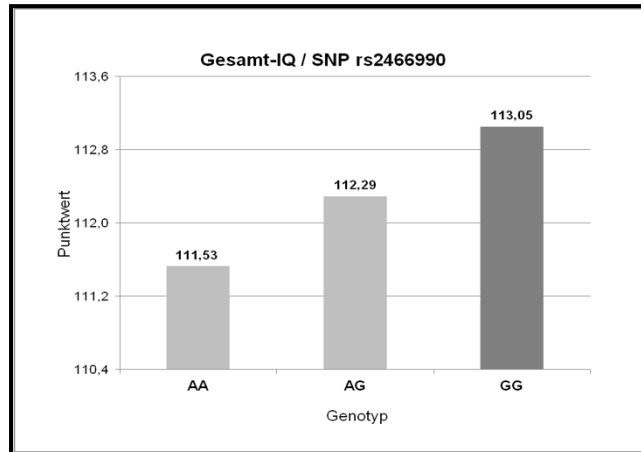


Abbildung 5.3 Ergebnisse von Gesamt-IQ für die Genotypen des SNPs rs2466990

Die Assoziation der Genotypverteilung mit dem Verbal-IQ zeigte keine signifikanten Werte oder Trends (Tabelle 5.6).

Tabelle 5.6 Assoziation der acht SNPs des AADAT-Gens mit dem Verbal-IQ

SNP	Effektallel	Anzahl Probanden	Regressionskoeffizient	p-Wert	Standardabweichung
rs6553486	G	1.438	0,698	0,114	0,442
rs2466990	G	1.407	0,684	0,117	0,436
rs963660	A	1.436	-0,341	0,614	0,674
rs2622068	A	1.463	0,464	0,286	0,435
rs17711677	C	1.453	0,948	0,481	1,343
rs716822	A	1.440	0,305	0,674	0,725
rs10213032	G	1.466	1,036	0,150	0,720
rs2955256	T	1.467	-0,070	0,879	0,461

Ein Trend zu einer Assoziation mit dem Handlungs-IQ konnte identifiziert werden (Tabelle 5.7). Dabei war für rs6553486 ($p = 0,095$) der seltenere Genotyp GG mit besseren Leistungen assoziiert (Tabelle 5.8 und Abbildung 5.4).

Tabelle 5.7 Assoziation der acht SNPs des AADAT-Gens mit dem Handlungs-IQ

SNP	Effektallel	Anzahl Probanden	Regressionskoeffizient	p-Wert	Standardabweichung
rs6553486	G	1.438	0,842	0,095	0,504
rs2466990	G	1.407	0,640	0,199	0,498
rs963660	A	1.436	0,526	0,492	0,764
rs2622068	A	1.463	0,453	0,361	0,495
rs17711677	C	1.453	1,386	0,364	1,525
rs716822	A	1.440	0,406	0,625	0,829
rs10213032	G	1.466	0,234	0,775	0,821
rs2955256	T	1.467	-0,015	0,978	0,524

gelb hinterlegtes Feld = Trend

Tabelle 5.8 Adjustierte Mittelwerte des Handlungs-IQ für acht SNPs des AADAT-Gens

Handlungs-IQ				
SNP		Genotyp 1	Genotyp 2	Genotyp 3
rs6553486	Genotyp MW (+/- SD)	CC 108,96 (0,55)	CG 109,81 (0,36)	GG 110,65 (0,68)
rs2466990	Genotyp MW (+/- SD)	AA 109,18 (0,57)	AG 109,77 (0,36)	GG 110,36 (0,66)
rs963660	Genotyp MW (+/- SD)	GG 109,58 (0,39)	AG 110,24 (0,70)	AA 110,90 (1,43)
rs2622068	Genotyp MW (+/- SD)	GG 109,26 (0,56)	AG 109,71 (0,35)	AA 110,17 (0,66)
rs17711677	Genotyp MW (+/- SD)	GG 109,65 (0,36)	CG 110,84 (1,50)	CC 112,03 (3,01)
rs716822	Genotyp MW (+/- SD)	GG 109,64 (0,39)	AG 109,92 (0,77)	AA 110,20 (1,57)
rs10213032	Genotyp MW (+/- SD)	AA 109,65 (0,39)	AG 109,76 (0,75)	GG 109,87 (1,53)
rs2955256	Genotyp MW (+/- SD)	CC 109,65 (0,47)	CT 109,74 (0,41)	TT 109,83 (0,81)

MW = adjustierter Mittelwert, SD = Standardabweichung, gelb hinterlegtes Feld = Trend

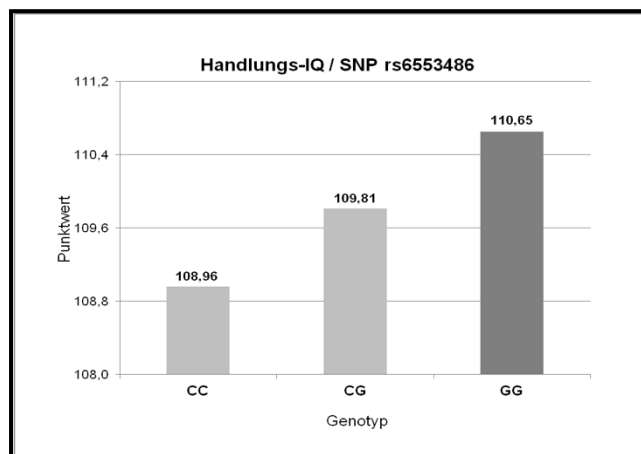


Abbildung 5.4 Ergebnisse von Handlungs-IQ für die Genotypen des SNPs rs6553486

5.4.2 Assoziation mit den Subskalen des HAWIE-R

Subskalen des Verbalteils

Die Assoziation der Genotypverteilung der acht SNPs mit den vier Subtests Allgemeines Wissen, Zahlennachsprechen, Wortschatz-Test und Gemeinsamkeiten finden zeigte keine Signifikanz oder Trends (Tabellen 5.9 - 5.12).

Tabelle 5.9 Assoziation der acht SNPs des AADAT-Gens mit dem Subtest Allgemeines Wissen

SNP	Effektallel	Anzahl Probanden	Regressionskoeffizient	p-Wert	Standardabweichung
rs6553486	G	1.438	0,187	0,138	0,126
rs2466990	G	1.407	0,124	0,324	0,125
rs963660	A	1.436	-0,240	0,211	0,191
rs2622068	A	1.463	0,013	0,916	0,124
rs17711677	C	1.453	0,089	0,816	0,382
rs716822	A	1.440	0,121	0,559	0,208
rs10213032	G	1.466	0,017	0,935	0,205
rs2955256	T	1.467	-0,111	0,397	0,131

Tabelle 5.10 Assoziation der SNPs des AADAT-Gens mit dem Subtest Zahlennachsprechen

SNP	Effektallel	Anzahl Probanden	Regressionskoeffizient	p-Wert	Standardabweichung
rs6553486	G	1.438	-0,095	0,487	0,136
rs2466990	G	1.407	-0,093	0,489	0,134
rs963660	A	1.436	-0,091	0,659	0,206
rs2622068	A	1.463	-0,097	0,465	0,133
rs17711677	C	1.453	-0,177	0,667	0,410
rs716822	A	1.440	-0,012	0,957	0,222
rs10213032	G	1.466	0,201	0,362	0,220
rs2955256	T	1.467	-0,168	0,233	0,141

Tabelle 5.11 Assoziation der acht SNPs des AADAT-Gens mit dem Subtest Wortschatz-Test

SNP	Effektallel	Anzahl Probanden	Regressionskoeffizient	p-Wert	Standardabweichung
rs6553486	G	1.438	0,215	0,170	0,157
rs2466990	G	1.407	0,183	0,236	0,155
rs963660	A	1.436	-0,132	0,579	0,238
rs2622068	A	1.463	0,117	0,446	0,154
rs17711677	C	1.453	0,311	0,513	0,475
rs716822	A	1.440	0,137	0,595	0,257
rs10213032	G	1.466	0,247	0,333	0,255
rs2955256	T	1.467	0,007	0,968	0,163

Tabelle 5.12 Assoziation der SNPs des AADAT-Gens mit dem Subtest Gemeinsamkeiten finden

SNP	Effektallel	Anzahl Probanden	Regressionskoeffizient	p-Wert	Standardabweichung
rs6553486	G	1.438	0,145	0,325	0,147
rs2466990	G	1.407	0,082	0,567	0,144
rs963660	A	1.436	0,069	0,760	0,224
rs2622068	A	1.463	0,047	0,745	0,144
rs17711677	C	1.453	-0,011	0,981	0,442
rs716822	A	1.440	-0,047	0,842	0,238
rs10213032	G	1.466	0,052	0,828	0,238
rs2955256	T	1.467	0,133	0,382	0,152

Für die zwei weiteren Skalen Rechnerisches Denken und Allgemeines Verständnis konnten nominal signifikante Zusammenhänge zur Genotypverteilung identifiziert werden.

Für drei der untersuchten SNPs konnten signifikante Assoziationen zum Subtest Rechnerisches Denken identifiziert werden (Tabelle 5.13). Dabei waren für rs6553486 ($p = 0,011$) und rs2466990 ($p = 0,019$) der jeweils seltenere Genotyp GG, und für rs2622068 ($p = 0,031$) der ebenfalls seltenere Genotyp AA mit besseren Leistungen assoziiert (Tabelle 5.14 und Abbildungen 5.5 - 5.7).

Tabelle 5.13 Assoziation der SNPs des AADAT-Gens mit dem Subtest Rechnerisches Denken

SNP	Effektallel	Anzahl Probanden	Regressionskoeffizient	p-Wert	Standardabweichung
rs6553486	G	1.438	0,304	0,011	0,119
rs2466990	G	1.407	0,275	0,019	0,117
rs963660	A	1.436	-0,031	0,863	0,181
rs2622068	A	1.463	0,252	0,031	0,117
rs17711677	C	1.453	0,310	0,390	0,360
rs716822	A	1.440	0,019	0,923	0,195
rs10213032	G	1.466	0,254	0,190	0,194
rs2955256	T	1.467	0,168	0,174	0,124

grün hinterlegte Felder = signifikante Assoziationen

Tabelle 5.14 Adjustierte Mittelwerte von Rechnerisches Denken für acht SNPs des AADAT-Gens

Rechnerisches Denken				
SNP		Genotyp 1	Genotyp 2	Genotyp 3
rs6553486	Genotyp MW (+/- SD)	CC 13,29 (0,13)	CG 13,59 (0,08)	GG 13,90 (0,16)
rs2466990	Genotyp MW (+/- SD)	AA 13,29 (0,13)	AG 13,58 (0,08)	GG 13,87 (0,16)
rs963660	Genotyp MW (+/- SD)	GG 13,54 (0,09)	AG 13,51 (0,17)	AA 13,48 (0,34)
rs2622068	Genotyp MW (+/- SD)	GG 13,30 (0,13)	AG 13,57 (0,08)	AA 13,84 (0,16)
rs17711677	Genotyp MW (+/- SD)	GG 13,53 (0,08)	CG 13,77 (0,35)	CC 14,02 (0,71)
rs716822	Genotyp MW (+/- SD)	GG 13,53 (0,09)	AG 13,56 (0,18)	AA 13,59 (0,37)
rs10213032	Genotyp MW (+/- SD)	AA 13,49 (0,09)	AG 13,74 (0,18)	GG 14,00 (0,36)
rs2955256	Genotyp MW (+/- SD)	CC 13,42 (0,11)	CT 13,62, (0,10)	TT 13,83 (0,19)

MW = adjustierter Mittelwert, SD = Standardabweichung; grün hinterlegte Felder = signifikante Assoziationen

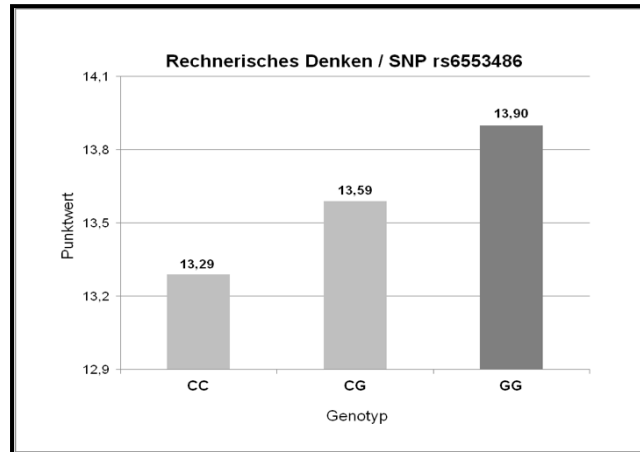


Abbildung 5.5 Ergebnisse von Rechnerisches Denken für die Genotypen des SNPs rs6553486

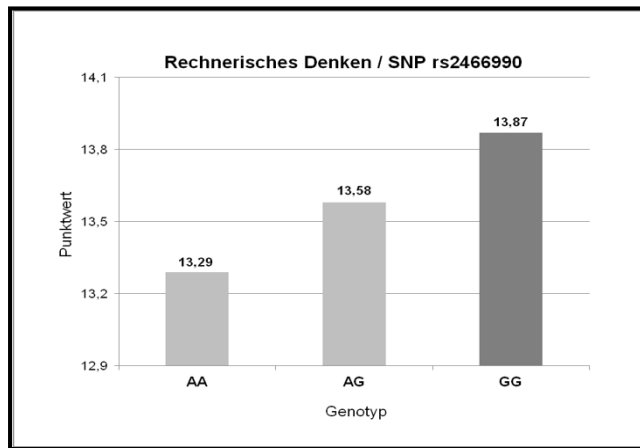


Abbildung 5.6 Ergebnisse von Rechnerisches Denken für die Genotypen des SNPs rs2466990

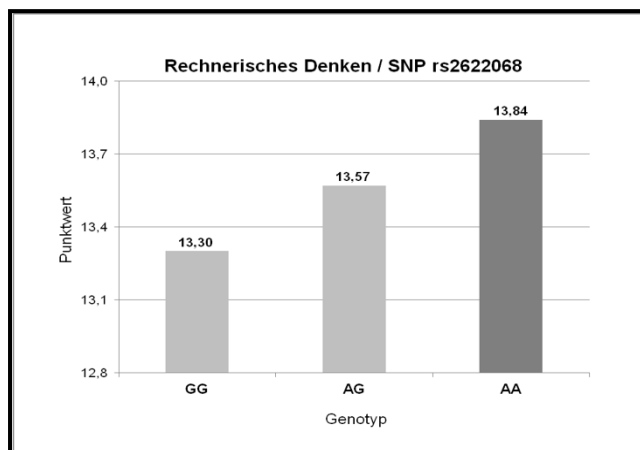


Abbildung 5.7 Ergebnisse von Rechnerisches Denken für die Genotypen des SNPs rs2622068

Für vier der acht untersuchten SNPs ergaben sich signifikante Assoziationen zum Subtest Allgemeines Verständnis (Tabelle 5.15). Dabei waren die jeweils selteneren Genotypen mit besserer Leistung assoziiert. Dies waren für rs6553486 ($p = 0,018$) der Genotyp GG, für rs2466990 ($p = 0,018$) ebenfalls der Genotyp GG, für rs2622068 ($p = 0,021$) der Genotyp AA und für rs10213032 ($p = 0,031$) der Genotyp GG mit besseren Leistungen assoziiert (Tabelle 5.16 und Abbildungen 5.8 - 5.11).

Tabelle 5.15 Assoziation der SNPs des AADAT-Gens mit dem Subtest Allgemeines Verständnis

SNP	Effektallel	Anzahl Probanden	Regressionskoeffizient	p-Wert	Standardabweichung
rs6553486	G	1.438	0,279	0,018	0,177
rs2466990	G	1.407	0,276	0,018	0,116
rs963660	A	1.436	-0,050	0,780	0,180
rs2622068	A	1.463	0,268	0,021	0,116
rs17711677	C	1.453	0,414	0,247	0,357
rs716822	A	1.440	0,074	0,703	0,194
rs10213032	G	1.466	0,415	0,031	0,192
rs2955256	T	1.467	0,043	0,727	0,123

grün hinterlegte Felder = signifikante Assoziationen

Tabelle 5.16 Adjustierte Mittelwerte von Allgemeines Verständnis für acht SNPs des AADAT-Gens

Allgemeines Verständnis				
SNP		Genotyp 1	Genotyp 2	Genotyp 3
rs6553486	Genotyp MW (+/- SD)	CC 20,86 (0,13)	CG 21,14 (0,08)	GG 21,42 (0,16)
rs2466990	Genotyp MW (+/- SD)	AA 20,89 (0,13)	AG 21,15 (0,08)	GG 21,41 (0,15)
rs963660	Genotyp MW (+/- SD)	GG 21,12 (0,09)	AG 21,04 (0,16)	AA 20,95 (0,33)
rs2622068	Genotyp MW (+/- SD)	GG 20,86 (0,13)	AG 21,13 (0,08)	AA 21,39 (0,15)
rs17711677	Genotyp MW (+/- SD)	GG 21,08 (0,08)	CG 21,37 (0,35)	CC 21,65 (0,70)
rs716822	Genotyp MW (+/- SD)	GG 21,10 (0,09)	AG 21,14 (0,18)	AA 21,19 (0,36)
rs10213032	Genotyp MW (+/- SD)	AA 21,01 (0,09)	AG 21,42 (0,17)	GG 21,83 (0,35)
rs2955256	Genotyp MW (+/- SD)	CC 21,06 (0,11)	CT 21,11 (0,09)	TT 21,16 (0,19)

MW = adjustierter Mittelwert, SD = Standardabweichung; grün hinterlegte Felder = signifikante Assoziationen

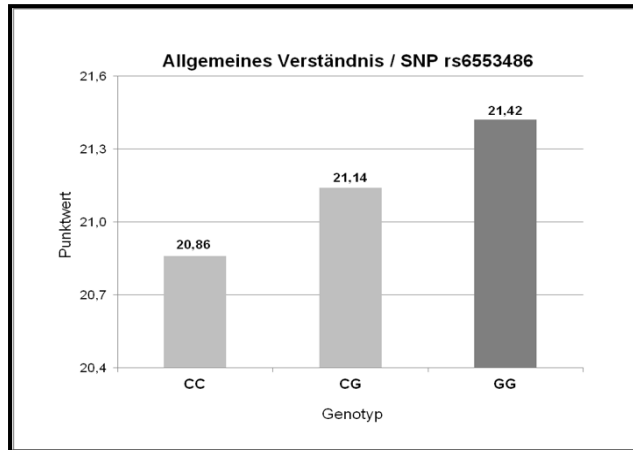


Abbildung 5.8 Ergebnisse von Allgemeines Verständnis für die Genotypen des SNPs rs6553486

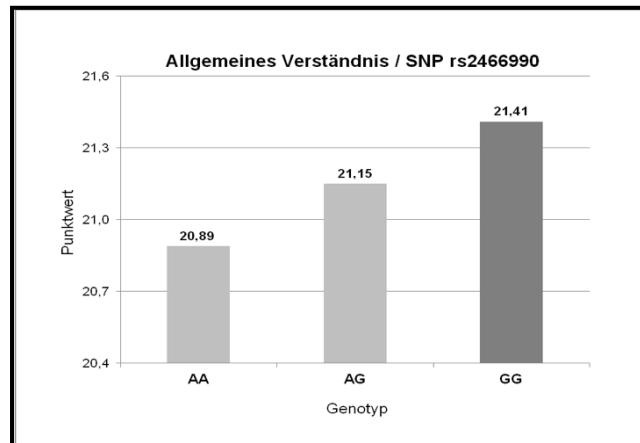


Abbildung 5.9 Ergebnisse von Allgemeines Verständnis für die Genotypen des SNPs rs2466990

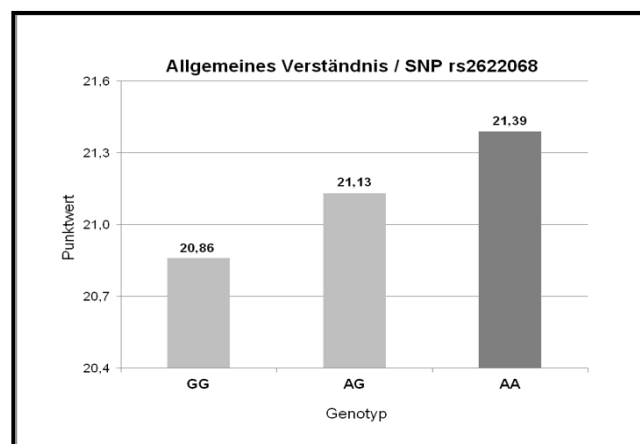


Abbildung 5.10 Ergebnisse von Allgemeines Verständnis für die Genotypen des SNPs rs2622068

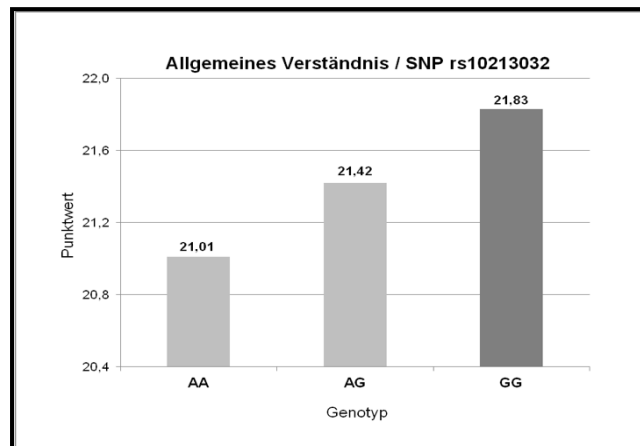


Abbildung 5.11 Ergebnisse von Allgemeines Verständnis für die Genotypen des SNPs rs10213032

Subskalen des Handlungsteils

Die Assoziation der Genotypverteilung der acht SNPs mit den zwei Subtests Bilderordnen und Mosaik-Test zeigte keine signifikanten Assoziationen oder Trends (Tabellen 5.17 - 5.18).

Tabelle 5.17 Assoziation der acht SNPs des AADAT-Gens mit dem Subtest Bilderordnen

SNP	Effektallel	Anzahl Probanden	Regressionskoeffizient	p-Wert	Standardabweichung
rs6553486	G	1.438	0,232	0,514	0,355
rs2466990	G	1.407	0,097	0,782	0,350
rs963660	A	1.436	0,408	0,447	0,536
rs2622068	A	1.463	0,094	0,786	0,348
rs17711677	C	1.453	0,863	0,420	1,071
rs716822	A	1.440	-0,137	0,813	0,582
rs10213032	G	1.466	0,519	0,367	0,576
rs2955256	T	1.467	-0,114	0,757	0,368

Tabelle 5.18 Assoziation der acht SNPs des AADAT-Gens mit dem Subtest Mosaik-Test

SNP	Effektallel	Anzahl Probanden	Regressionskoeffizient	p-Wert	Standardabweichung
rs6553486	G	1.438	0,448	0,123	0,290
rs2466990	G	1.407	0,376	0,188	0,285
rs963660	A	1.436	0,264	0,547	0,438
rs2622068	A	1.463	0,293	0,303	0,284
rs17711677	C	1.453	0,713	0,415	0,875
rs716822	A	1.440	0,168	0,723	0,474
rs10213032	G	1.466	0,513	0,276	0,470
rs2955256	T	1.467	-0,190	0,528	0,301

Für die drei weiteren Skalen Bilderergänzen, Figurenlegen und Zahlen-Symbol-Test konnten Trends zur Assoziation identifiziert werden.

Ein Trend zum Subtest Bilderergänzen konnte identifiziert werden (Tabelle 5.19). Dabei war für rs2955256 ($p = 0,090$) der häufigere Genotyp CC mit besseren Leistungen assoziiert (Tabelle 5.20 und Abbildung 5.12).

Tabelle 5.19 Assoziation der acht SNPs des AADAT-Gens mit dem Subtest Bilderergänzen

SNP	Effektallel	Anzahl Probanden	Regressionskoeffizient	p-Wert	Standardabweichung
rs6553486	G	1.438	0,042	0,671	0,099
rs2466990	G	1.407	-0,040	0,681	0,098
rs963660	A	1.436	-0,080	0,591	0,148
rs2622068	A	1.463	-0,066	0,495	0,096
rs17711677	C	1.453	0,061	0,837	0,298
rs716822	A	1.440	0,060	0,712	0,161
rs10213032	G	1.466	0,054	0,738	0,160
rs2955256	T	1.467	-0,174	0,090	0,102

gelb hinterlegtes Feld = Trend

Tabelle 5.20 Adjustierte Mittelwerte von Bilderergänzen für acht SNPs des AADAT-Gens

Bilderergänzen				
SNP		Genotyp 1	Genotyp 2	Genotyp 3
rs6553486	Genotyp MW (+/- SD)	CC 13,17 (0,11)	CG 13,22 (0,07)	GG 13,26 (0,13)
rs2466990	Genotyp MW (+/- SD)	AA 13,24 (0,11)	AG 13,19 (0,07)	GG 13,14 (0,13)
rs963660	Genotyp MW (+/- SD)	GG 13,23 (0,08)	AG 13,20 (0,14)	AA 13,17 (0,28)
rs2622068	Genotyp MW (+/- SD)	GG 13,27 (0,11)	AG 13,21 (0,07)	AA 13,14 (0,13)
rs17711677	Genotyp MW (+/- SD)	GG 13,21 (0,07)	CG 13,24 (0,29)	CC 13,27 (0,59)
rs716822	Genotyp MW (+/- SD)	GG 13,22 (0,08)	AG 13,25 (0,15)	AA 13,28 (0,31)
rs10213032	Genotyp MW (+/- SD)	AA 13,20 (0,08)	AG 13,22 (0,15)	GG 13,24 (0,30)
rs2955256	Genotyp MW (+/- SD)	CC 13,30 (0,09)	CT 13,15 (0,08)	TT 13,01 (0,16)

MW = adjustierter Mittelwert, SD = Standardabweichung; gelb hinterlegtes Feld = Trend

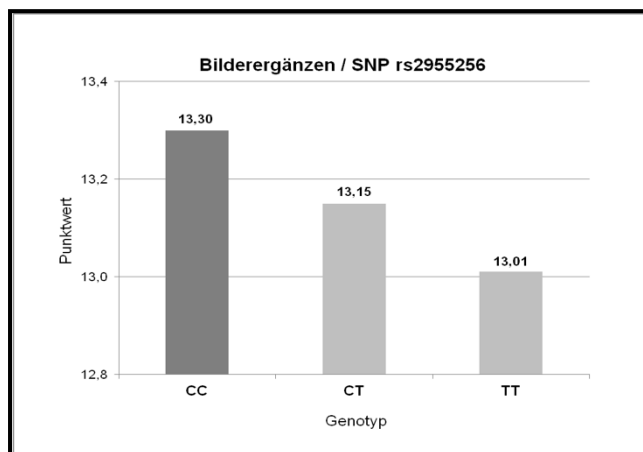


Abbildung 5.12 Ergebnisse von Bilderergänzen für die Genotypen des SNPs rs2955256

Bei dem Subtest Figurenlegen konnte ein Trend identifiziert werden (Tabelle 5.21). Dabei war für rs2466990 ($p = 0,066$) der seltenere Genotyp GG mit besseren Leistungen assoziiert (Tabelle 5.22 und Abbildung 5.13).

Tabelle 5.21 Assoziation der acht SNPs des AADAT-Gens mit dem Subtest Figurenlegen

SNP	Effektallel	Anzahl Probanden	Regressionskoeffizient	p-Wert	Standardabweichung
rs6553486	G	1.438	0,329	0,114	0,208
rs2466990	G	1.407	0,377	0,066	0,205
rs963660	A	1.436	0,341	0,282	0,317
rs2622068	A	1.463	0,266	0,194	0,205
rs17711677	C	1.453	0,538	0,390	0,625
rs716822	A	1.440	0,222	0,517	0,343
rs10213032	G	1.466	0,032	0,926	0,339
rs2955256	T	1.467	0,188	0,385	0,216

gelb hinterlegtes Feld = Trend

Tabelle 5.22 Adjustierte Mittelwerte von Figurenlegen für acht SNPs des AADAT-Gens

Figurenlegen				
SNP		Genotyp 1	Genotyp 2	Genotyp 3
rs6553486	Genotyp MW (+/- SD)	CC 30,27 (0,23)	CG 30,60 (0,15)	GG 30,93 (0,28)
rs2466990	Genotyp MW (+/- SD)	AA 30,25 (0,24)	AG 30,62 (0,15)	GG 30,99 (0,27)
rs963660	Genotyp MW (+/- SD)	GG 30,49 (0,16)	AG 30,86 (0,29)	AA 31,24 (0,59)
rs2622068	Genotyp MW (+/- SD)	GG 30,30 (0,23)	AG 30,57 (0,15)	AA 30,84 (0,27)
rs17711677	Genotyp MW (+/- SD)	GG 30,54 (0,15)	CG 30,97 (0,61)	CC 31,40 (1,24)
rs716822	Genotyp MW (+/- SD)	GG 30,52 (0,16)	AG 30,68 (0,32)	AA 30,85 (0,65)
rs10213032	Genotyp MW (+/- SD)	AA 30,54 (0,16)	AG 30,58 (0,31)	GG 30,62 (0,63)
rs2955256	Genotyp MW (+/- SD)	CC 30,41 (0,20)	CT 30,65 (0,17)	TT 30,88 (0,34)

MW = adjustierter Mittelwert, SD = Standardabweichung; gelb hinterlegtes Feld = Trend

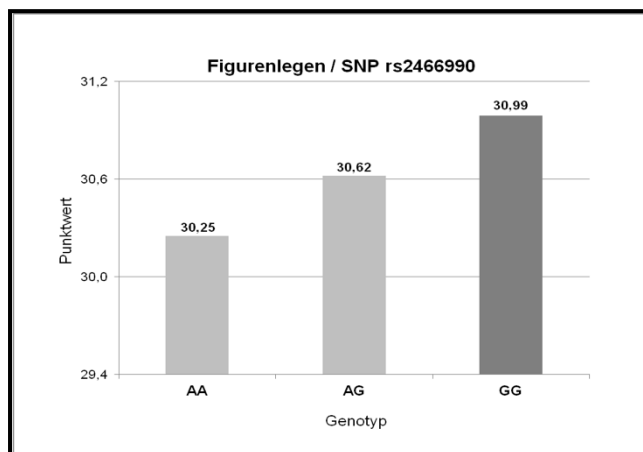


Abbildung 5.13 Ergebnisse von Figurenlegen für die Genotypen des SNPs rs2466990

Zum Zahlen-Symbol-Test konnte ebenfalls ein Trend zu einer Assoziation identifiziert werden (Tabelle 5.23). Dabei war für rs10213032 ($p = 0,089$) der häufigere Genotyp AA mit besseren Leistungen assoziiert (Tabelle 5.24 und Abbildung 5.14).

Tabelle 5.23 Assoziation der acht SNPs des AADAT-Gens mit dem Subtest Zahlen-Symbol-Test

SNP	Effektallel	Anzahl Probanden	Regressionskoeffizient	p-Wert	Standardabweichung
rs6553486	G	1.438	0,496	0,173	0,363
rs2466990	G	1.407	0,242	0,500	0,358
rs963660	A	1.436	-0,071	0,897	0,552
rs2622068	A	1.463	0,121	0,733	0,355
rs17711677	C	1.453	-0,069	0,950	1,095
rs716822	A	1.440	0,843	0,156	0,594
rs10213032	G	1.466	-1,001	0,089	0,589
rs2955256	T	1.467	0,160	0,672	0,376

gelb hinterlegtes Feld = Trend

Tabelle 5.24 Adjustierte Mittelwerte von Zahlen-Symbol-Tests für acht SNPs des AADAT-Gens

Zahlen-Symbol-Test				
SNP		Genotyp 1	Genotyp 2	Genotyp 3
rs6553486	Genotyp	CC	CG	GG
	MW (+/- SD)	53,15 (0,39)	53,65 (0,26)	54,15 (0,49)
rs2466990	Genotyp	AA	AG	GG
	MW (+/- SD)	53,30 (0,41)	53,54 (0,26)	53,77 (0,48)
rs963660	Genotyp	GG	AG	AA
	MW (+/- SD)	53,60 (0,28)	53,66 (0,51)	53,72 (1,04)
rs2622068	Genotyp	GG	AG	AA
	MW (+/- SD)	53,45 (0,41)	53,58 (0,25)	53,70 (0,47)
rs17711677	Genotyp	GG	CG	CC
	MW (+/- SD)	53,60 (0,26)	53,40 (1,08)	53,20 (2,17)
rs716822	Genotyp	GG	AG	AA
	MW (+/- SD)	53,43 (0,28)	54,30 (0,55)	55,16 (1,13)
rs10213032	Genotyp	AA	AG	GG
	MW (+/- SD)	53,80 (0,28)	52,67 (0,54)	51,55 (1,10)
rs2955256	Genotyp	CC	CT	TT
	MW (+/- SD)	53,46 (0,34)	53,67 (0,29)	53,89 (0,59)

MW = adjustierter Mittelwert, SD = Standardabweichung; gelb hinterlegtes Feld = Trend

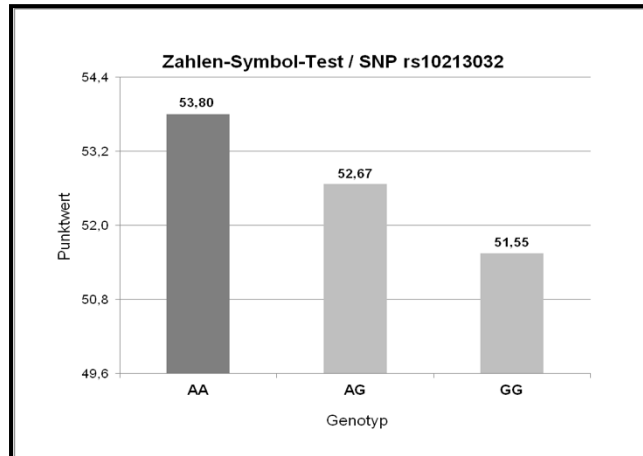


Abbildung 5.14 Ergebnisse von Zahlen-Symbol-Test für die Genotypen des SNPs rs10213032

5.5 Haplotypen

Die Analyse der LD-Struktur auf Basis der Genotypfrequenz der acht SNPs des AADAT-Gens ergab zwei Haplotyp-Blöcke. Der rund 10 kb große Block 1 enthält die SNPs rs6553486, rs2466990 und rs963660. Block 2, mit den SNPs rs2622068, rs716822 und rs10213032, umfasst einen 9 kb großen Genombereich. Der SNP rs17711677 wurde aufgrund einer Allelfrequenz kleiner als 1 % aus der Berechnung ausgeschlossen. Ein weiterer SNP, rs2955256, lag in der 5'-Genregion außerhalb von Block 2. Block 1 erstreckt sich von Intron 14 bis Intron 7 und Block 2 von dem großen Intron 6 bis Intron 5 des AADAT-Gens (Abbildung 5.15).

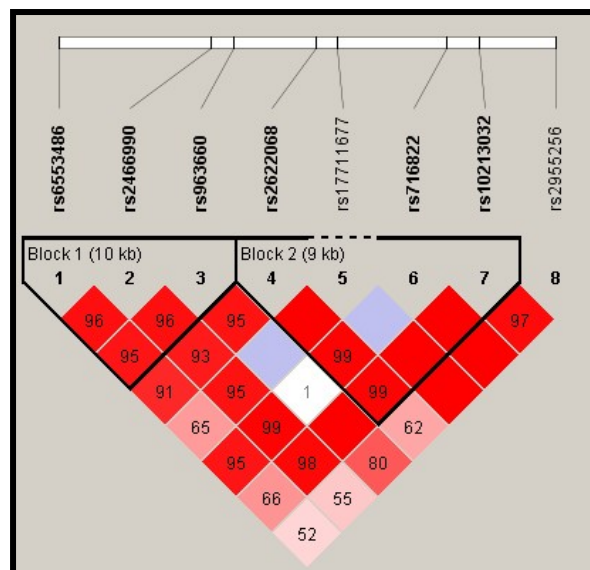


Abbildung 5.15 LD-Blockstruktur der untersuchten SNPs des AADAT-Gens

5.5.1 Haplotyp-Block 1

Block 1 bestand aus vier Haplotypen mit den Allelsequenzen CAG, GGG, GGA und CGG. Zunächst wurde der Zusammenhang zwischen den Summenskalen des HAWIE-R und den Haplotypen des AADAT-Gens untersucht. Diese Analyse erbrachte tendenziell signifikante Assoziationen der Allelkombinationen CAG und GGG des Blocks rs6553486-rs2466990-rs963660 mit den Faktoren Gesamt- und Verbal-IQ. Der Haplotyp CAG zeigte sowohl für Gesamt-IQ (Score = -1,855; $p = 0,064$) als auch für Verbal-IQ Trends zu niedrigeren Werten (Score = -1,698; $p = 0,092$). Im Gegensatz dazu wies der Haplotyp GGG für beide Summenskalen Trends zu höheren Werten auf: Gesamt-IQ (Score = 1,850; $p = 0,063$) und Verbal-IQ (Score = 1,878; $p = 0,053$).

Tabelle 5.25 Assoziation des Haplotyp-Blocks 1 mit Phänotypen

Block 1: rs6553486, rs2466990, rs963660					
Subtests		Haplotyp			
		CAG (0,548)	GGG (0,300)	GGA (0,109)	CGG (0,033)
Gesamt-IQ	Score	-1,855	1,850	0,414	-0,232
	sim. p-Wert	0,064	0,063	0,660	0,815
Verbal-IQ	Score	-1,698	1,878	-0,262	0,585
	sim. p-Wert	0,092	0,053	0,784	0,569
Allgemeines Wissen	Score	-0,921	2,033	-0,855	-0,993
	sim. p-Wert	0,379	0,048	0,394	0,332
Wortschatz-Test	Score	-1,390	1,744	-0,097	-0,064
	sim. p-Wert	0,167	0,080	0,924	0,942
Rechnerisches Denken	Score	-2,556	2,225	0,304	0,263
	sim. p-Wert	0,014	0,027	0,781	0,805
Allgemeines Verständnis	Score	-2,472	2,971	-0,488	0,182
	sim. p-Wert	0,012	0,001	0,620	0,864
Bilderergänzen	Score	0,032	1,185	-0,102	-3,054
	sim. p-Wert	0,975	0,240	0,930	0,001
Mosaik-Test	Score	-1,775	0,699	0,916	1,047
	sim. p-Wert	0,076	0,507	0,383	0,320
Figurenlegen	Score	-1,901	0,946	1,456	0,227
	sim. p-Wert	0,063	0,343	0,145	0,834

sim. p-Wert = simulierter p-Wert; grün hinterlegte Felder = signifikante Assoziationen; gelb hinterlegte Felder = Trends

Als zweiter Schritt wurde der Zusammenhang zwischen den Haplotypen und den einzelnen Untertests des HAWIE-R untersucht. Auch hier wiesen die Träger des Haplotyps CAG für vier Phänotypen niedrigere Werte auf: für Rechnerisches Denken (Score = -2,556; $p = 0,014$) und Allgemeines Verständnis (Score = -2,472; $p = 0,012$) waren sie nominal signifikant niedrig und für Mosaik-Test (Score = -1,775; $p = 0,076$) und Figurenlegen (Score = -1,901; $p = 0,063$) konnten Trends zu niedrigeren Werten identifiziert werden. Im Gegensatz dazu zeigten die Träger des Haplotyps GGG höhere Werte: für Allgemeines Wissen (Score = 2,033; $p = 0,048$),

Rechnerisches Denken (Score = 2,225; $p = 0,027$) und Allgemeines Verständnis (Score = 2,971; $p = 0,001$) waren diese nominal signifikant hoch, während für den Wortschatz-Test (Score = 1,744; $p = 0,080$) nur ein Trend identifiziert werden konnte. Für den Phänotyp Bilderergänzen zeigten Träger des CGG nominal signifikante niedrigere Werte (Score = -3,054; $p = 0,001$). Für den Haplotyp GGA konnten keine signifikanten Assoziationen oder Trends nachgewiesen werden (Tabelle 5.25).

5.5.2 Haplotyp-Block 2

Block 2 beinhaltete vier Haplotypen mit den Allelsequenzen GGA, AGA, AGG und AAA. Die Analyse der Allelkombination GGA des Blocks rs2622068-rs716822-rs10213032 ergab nominal signifikante niedrigere Werte für die Phänotypen Rechnerisches Denken (Score = -2,186; $p = 0,028$) und Allgemeines Verständnis (Score = -2,214; $p = 0,029$). Träger des Haplotyps AGG zeigten für den Phänotyp Allgemeines Verständnis (Score = 1,793; $p = 0,086$) einen Trend zu höheren Werten und für den Zahlen-Symbol-Test (Score = -1,822; $p = 0,064$) einen Trend zu niedrigeren Werten. Für die Haplotypen AGA und AAA konnten keine Signifikanzen oder Trends identifiziert werden (Tabelle 5.26).

Tabelle 5.26 Assoziation des Haplotyp-Blocks 2 mit Phänotypen

Block 2: rs2622068, rs716822, rs10213032					
Subtests		Haplotyp			
		GGA (0,559)	AGA (0,243)	AGG (0,101)	AAA (0,096)
Rechnerisches Denken	Score	-2,186	1,428	1,338	0,257
	sim. p-Wert	0,028	0,168	0,174	0,812
Allgemeines Verständnis	Score	-2,214	1,307	1,793	0,062
	sim. p-Wert	0,029	0,194	0,086	0,960
Zahlen-Symbol-Test	Score	-0,193	0,751	-1,822	1,073
	sim. p-Wert	0,839	0,448	0,064	0,283

sim. p-Wert = simulierter p-Wert; grün hinterlegte Felder = signifikante Assoziationen; gelb hinterlegte Felder = Trends

6 Diskussion

6.1 Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse

Die vorliegende Arbeit betrachtet acht SNPs (rs6553486, rs2466990, rs963660, rs2622068, rs17711677, rs716822, rs10213032 und rs2955256) des AADAT-Gens bezüglich der Assoziation mit der Schizophrenie und dem Endophänotyp Kognition. Bei dem im Rahmen der Fall-Kontroll-Assoziationsstudie durchgeführten Vergleich der Genotypfrequenzen der acht SNPs von 171 an Schizophrenie erkrankten Patienten und 1.300 gesunden Kontrollprobanden konnte kein Unterschied zwischen den Gruppen und damit kein Zusammenhang mit der Schizophrenie identifiziert werden.

Ein Einfluss der untersuchten Polymorphismen auf die Intelligenzleistung, gemessen mit dem HAWIE-R, in der zusammengefassten Gruppe aus Kontrollen und Patienten ergab für fünf einzelne Marker sowie fünf Haplotypen Assoziationen mit Leistungen in verschiedenen Haupt- und Unterskalen (Tabelle 6.1 auf Seite 62).

Die vorliegende Studie liefert Hinweise auf eine Assoziation zwischen dem Haplotyp rs6553486-rs2466990-rs963660 (Block 1) mit der Allelsequenz GGG und besseren Leistungen im Gesamt-IQ sowie, insbesondere, im Verbalteil (Verbal-IQ, Rechnerisches Denken, Allgemeines Verständnis, Allgemeines Wissen, Wortschatz-Test). Dahingegen wurde der zu zwei der drei SNPs (rs6553486, rs2466990) komplementäre Haplotyp CAG mit schlechteren Leistungen in Verbindung gebracht. Diese nominal signifikanten Zusammenhänge oder Trends finden sich auch in der Analyse der individuellen SNPs wieder (rs6553486 und rs2466990: Gesamt-IQ, Rechnerisches Denken, Allgemeines Verständnis). Ebenfalls primär mit Leistungen im verbalen Bereich assoziiert war die Allelkombination GGA des Haplotyps rs2622068-rs716822-rs10213032 (Block 2). Träger dieses Haplotyps zeigten im Mittel schlechtere Leistungen in den Subtests Rechnerisches Denken und Allgemeines Verständnis sowie bessere Leistungen bei Vorlage des teilweise komplementären Haplotyps AGG (nur Allgemeines Verständnis). Auch hier finden sich entsprechende Hinweise zu einer Assoziation in der Einzelanalyse der SNPs (rs2622068: Rechnerisches Denken, Allgemeines Verständnis; rs10213032: Allgemeines Verständnis).

Hinweise auf einen Zusammenhang mit kognitiven Leistungen im Handlungsbereich waren dagegen weniger deutlich. Haplotypen des Blocks 1 konnten mit schlechteren Leistungen in Figurenlegen und Mosaik-Test (CAG) sowie in Bilderergänzen (CGG) in Verbindung gebracht werden. Auch hier war die Assoziationsrichtung für die SNPs rs6553486 (nur Handlungs-IQ)

und rs24669900 (nur Figurenlegen) auch innerhalb der Haplotypen und verglichen mit dem Verbal-IQ konsistent. Für die Haplotypen des Blocks 2 ergab sich nur eine Assoziation zu handlungsbezogenen Tests. Lediglich für die Allelkombination AGG zeigte sich einen Trend zu schlechteren Leistungen im Subtest Zahlen-Symbol-Test. Dieses Ergebnis findet sich auch in der Einzelanalyse der SNPs wieder, jedoch nur für rs10213032.

Der in dieser Untersuchung keinem Haplotyp zugeordnete SNP rs2955256 zeigte eine tendenzielle Assoziation zwischen dem Genotyp CC und einer besseren Leistung im Untertest Bilderergänzen.

Tabelle 6.1 Übersicht der Ergebnisse der Endophänotypenstudie

SNP		Haplotyp-Block 1			Haplotyp-Block 2			rs2955256
		rs6553486	rs2466990	rs963660	rs2622068	rs716822	rs10213032	
A1		G	G	A	A	A	G	T
Gesamt-IQ	SNP	0,04 (GG)	0,09 (GG)					
	H	0,06 G	G	G				
	H	0,06 C	A	G				
Verbal-IQ	H	0,05 G	G	G				
	H	0,09 C	A	G				
Rechnerisches Denken	SNP	0,01 (GG)	0,02 (GG)		0,03 (AA)			
	H	0,03 G	G	G				
	H	0,01 C	A	G	0,03 G	G	A	
Allgemeines Verständnis	SNP	0,02 (GG)	0,02 (GG)		0,02 (AA)		0,03 (GG)	
	H	0,001 G	G	G	0,09 A	G	G	
	H	0,01 C	A	G	0,03 G	G	A	
Allgemeines Wissen	H	0,05 G	G	G				
Wortschatz-Test	H	0,08 G	G	G				
Handlungs-IQ	SNP	0,10 (GG)						
Figurenlegen	SNP		0,07 (GG)					
	H	0,06 C	A	G				
Bilderergänzen	SNP							0,09 (CC)
	H	0,001 C	G	G				
Zahlen-Symbol-Test	SNP						0,09 (AA)	
	H				0,06 A	G	G	
Mosaik-Test	H	0,08 C	A	G				

grün hinterlegte Felder = bessere Leistungen; gelb hinterlegte Felder = schlechtere Leistungen; H = Haplotyp; Zahl = p-Wert; A1 = selteneres Allel

Es liegt die Vermutung nahe, dass AADAT ein Suszeptibilitätsgen für den Endophänotyp Kognition ist.

6.2 Diskussion der Methoden

Ethnische Abstammung

Wie aus den Veröffentlichungen vom *International HapMap Project* ersichtlich ist, gibt es deutliche Unterschiede zwischen den einzelnen Bevölkerungsgruppen bezüglich Allel- und Genotypfrequenzen. In einer Assoziationsstudie sollten daher alle Teilnehmer die gleiche ethnische Herkunft haben, um die genetische Homogenität zu gewährleisten, oder aber es muss für Ethnizität statistisch korrigiert werden.

Sämtliche Studienteilnehmer der vorliegenden Studie wurden in München rekrutiert. Bedingungen waren eine europäische Abstammung bis zur dritten Generation und keine Verwandtschaft zu anderen Probanden. Einen Überblick über die Genotypverteilung der für diese Studie ausgewählten Population verglichen mit Daten von anderen Populationen zeigt die Tabelle 6.2 auf Seite 64. Daraus ist zu erkennen, dass die Ergebnisse dieser Studie in Bezug auf die Genotypfrequenzen eine sehr hohe Übereinstimmung mit den europäischen Referenzpopulationen (CEU) aufweisen. Andererseits zeigt der Vergleich mit den anderen Bevölkerungsgruppen deutliche Abweichungen, was für die Bedeutung des Faktors Herkunft als potentielle Störvariable spricht.

Diagnoseverfahren, Ein- und Ausschlusskriterien

Die Komplexität des Krankheitsbildes in Kombination mit der multifaktoriellen Ätiologie erschwert die Diagnose der Schizophrenie und kann die Studienergebnisse stark beeinflussen. Aufgrund seiner Präzision und genaueren diagnostischen Kriterien ist das DSM-IV ein weit verbreitetes Klassifikationssystem in der Psychiatrie (Giegling et al., 2008) und wurde in dieser Studie für die Bestätigung der mittels ICD-10 im klinischen Alltag gestellten Diagnose herangezogen. Zur klassifikatorischen Diagnostik wurde das sogenannte Strukturierte Klinische Interview (SKID) für DSM-IV genutzt (Wittchen et al., 1997). Insgesamt betrachtet ist das SKID ein wesentlicher Beitrag in Richtung Diagnosesicherheit bei psychischen Störungen. Neben der hohen Reliabilität und der reduzierten Durchführungszeit, sind die Kriterien ausdrücklich klar ausgewiesen, so dass vergleichbare und standardisierte Diagnosen zugewiesen werden können. Andererseits setzt die Anwendung des SKID klinisch-psychiatrische Erfahrungen und Kenntnisse des DSM-IV voraus.

Tabelle 6.2 HapMap-Genotypfrequenzen der acht untersuchten SNPs in den verschiedenen Populationen (HapMap, 2016).

	Genotyp (%)		
	CC	CG	GG
rs6553486			
Großraum München	0,334	0,496	0,170
Europäer (CEU)	0,417	0,400	0,183
Asiaten (HCB)	0,111	0,333	0,556
Asiaten (JPT)	0,156	0,400	0,444
Westafrikaner (YRI)	0,633	0,350	0,017
rs2466990	AA	AG	GG
Großraum München	0,309	0,488	0,203
Europäer (CEU)	0,398	0,442	0,159
Asiaten (HCB)	---	0,070	0,930
Asiaten (JPT)	0,023	0,093	0,884
Westafrikaner (YRI)	---	0,393	0,607
rs963660	AA	AG	GG
Großraum München	0,017	0,191	0,792
Europäer (CEU)	---	0,200	0,800
Asiaten (HCB)	0,222	0,511	0,267
Asiaten (JPT)	0,133	0,578	0,289
Westafrikaner (YRI)	---	0,033	0,967
rs2622068	AA	AG	GG
Großraum München	0,195	0,499	0,306
Europäer (CEU)	0,124	0,496	0,381
Asiaten (HCB)	0,953	0,047	---
Asiaten (JPT)	0,882	0,094	0,024
Westafrikaner (YRI)	0,673	0,283	0,044
rs17711677	CC	CG	GG
Großraum München	0,002	0,046	0,952
Europäer (CEU)	---	0,018	0,982
Asiaten (HCB)	---	0,256	0,744
Asiaten (JPT)	0,047	0,291	0,663
Westafrikaner (YRI)	---	0,018	0,982
rs716822	AA	AG	GG
Großraum München	0,012	0,164	0,824
Europäer (CEU)	0,009	0,124	0,867
Asiaten (HCB)	---	---	1,000
Asiaten (JPT)	---	---	1,000
Westafrikaner (YRI)	0,027	0,265	0,708
rs10213032	AA	AG	GG
Großraum München	0,806	0,186	0,008
Europäer (CEU)	0,767	0,233	---
Asiaten (HCB)	0,600	0,378	0,022
Asiaten (JPT)	0,578	0,356	0,067
Westafrikaner (YRI)	0,650	0,317	0,033
rs2955256	CC	CT	TT
Großraum München	0,488	0,414	0,098
Europäer (CEU)	0,496	0,416	0,088
Asiaten (HCB)	0,047	0,372	0,581
Asiaten (JPT)	0,116	0,442	0,442
Westafrikaner (YRI)	0,372	0,425	0,204

CEU = Utah-Einwohner mit nord- und westeuropäischer Abstammung; HCB = Population aus Peking, China; JPT = Japaner in Tokio, Japan; YRI = Yoruba in Ibadan, Nigeria

Eine weitere Variable, die die Aussagekraft der Ergebnisse beeinflusst, ist die Wahl der Kontrollprobanden. Mit einem sorgfältigen, mehrstufigen Selektionsverfahren wurde es versucht möglichst alle potenziellen Störfaktoren zu vermeiden. Die Richtigkeit und Vollständigkeit der Informationen, vor allem über die Familien- und Genussmittelanamnese des Probanden, hängen stark von dessen Wissen und Ehrlichkeit ab. In diesem Zusammenhang wurden die Rahmenbedingungen erklärt, wobei auf die Anonymisierung der Testergebnisse und Verschwiegenheit eingegangen wurde. Dementsprechend besteht immer die Möglichkeit, dass relevante Informationen, auch aus Sorgen um den Datenschutz, nicht mitgeteilt werden. Außerdem besteht immer die Gefahr einer falschen Angabe bei der Familienanamnese. Über das Vorhandensein solcher verfälschenden Effekte und deren Auswirkung auf die Studienergebnisse sind jedoch keine gesicherten Aussagen möglich, so dass die Ergebnisse unter diesem Gesichtspunkt mit Vorbehalt zu betrachten sind.

Auch der Stichprobenumfang spielt eine wichtige Rolle. In den publizierten Assoziationsstudien zu dem AADAT-Gen reicht die Zahl der Teilnehmer von 13 Familien bis zu 72.167 Personen (Boccutto et al., 2013; Porcu et al., 2013; Li et al., 2018; Teumer et al., 2018; Wigner et al., 2018). Die mit 171 sehr kleine Stichprobenzahl der Patienten innerhalb der hier vorliegenden Fall-Kontroll-Assoziationsstudie lässt keine verlässliche Aussage über einen fehlenden Zusammenhang der Varianten des AADAT-Gens mit der Schizophrenie zu. So zeigte sich für vier der acht Polymorphismen dieser Arbeit in einer erweiterten Stichprobe aus 512 Patienten und 1.319 Kontrollprobanden ein signifikanter Zusammenhang zur Schizophrenie (Towfigh, 2019). Demgegenüber gibt es aus großen genomweiten Assoziationsstudien weder Hinweise auf eine Beteiligung des Gens an der Suszeptibilität für die Erkrankung (Stefansson et al., 2009; Williams et al., 2011; Ripke et al., 2013; Ripke et al., 2014; Pardiñas et al., 2018) noch relevante Ergebnisse in Hinblick auf die Kognition (Davies et al., 2015; Lam et al., 2017; Sniekers et al., 2017; Trampush et al., 2017; Savage et al., 2018). GWAS sind trotz sehr großer Kollektive von Patienten und Kontrollen häufig noch zu klein, um alle SNPs mit einem sehr kleinen Effekt zu erkennen oder zu replizieren. Andererseits können Kandidatengen-Studien mit geringeren Stichprobenzahlen Suszeptibilitätsgene mit kleinem Effekt auf molekulargenetischer Ebene aufdecken. Die Gesamtstichprobe der Endophänotypenstudie, mit insgesamt 1.471 Teilnehmern, spricht in Kombination mit den strengen Einschlusskriterien für die Validität der Ergebnisse der Kognitionsuntersuchung und damit für einen ersten Hinweis auf einen Zusammenhang.

Intelligenzdiagnostik

Seit Jahrzehnten sind die Tests von Wechsler in ihren verschiedenen Versionen und länderspezifischen Adaptationen das meistverbreitete Intelligenzdiagnostikum (Rabin et al., 2005). Daten einer 10-Jahres-Follow-up-Studie bestätigten, dass die *Wechsler Adult Intelligence Scales* häufiger als alle anderen Tests oder Batterien verwendet werden (Rabin et al., 2016).

In dieser Studie wurde die revidierte Fassung des Hamburg-Wechsler-Intelligenztests für Erwachsene (HAWIE-R) durchgeführt. Der 2006 eingeführte Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene (WIE), die deutsche Version der Wechsler Adult Intelligence Scale-Third Revision (WAIS-III), löste den HAWIE-R ab. Die aktuelle vierte Fassung (WAIS-IV) wurde erst 2012 veröffentlicht, also nach der Testung der Probanden.

Die Alterszielgruppe dieses HAWIE-R besteht aus Personen von 16 bis 74 Jahren, wobei das Alter als Kovariable berücksichtigt wird. Der HAWIE-R ist geschlechtsunabhängig konstruiert und soll helfen die individuelle kognitive Leistungsfähigkeit zu erfassen sowie Leistungsdefizite zu erkennen. Der Test umfasst einen Verbalteil mit sechs Untertests und einen Handlungsteil mit fünf Untertests (Tewes, 1991). Die Durchführung des Tests erfolgt unter genauen Anweisungen zu Testabbruch und -bewertung. Die Abbruchkriterien und Bewertungen der einzelnen Untertests sind darüber hinaus auch auf dem Protokollbogen vermerkt, was die Handhabung erleichtert. Die Kriterien für die Auswertung sind sowohl im Testhandbuch als auch im Protokollbogen aufgeführt.

Zur Sicherstellung der Durchführungsobjektivität erfolgte die Auswertung nach festgelegten Kriterien. Lediglich für die Subtests allgemeines Wissen, Wortschatz-Test, allgemeines Verständnis und Gemeinsamkeiten findet dem Testleiter eine gewisse Freiheit bei der Benotung. Für alle anderen Untertests erfolgt die Punktvergabe gemäß objektiven Kriterien. Die innere Konsistenz von HAWIE-R liegt zwischen 0,95 und 0,97, was für seine Zuverlässigkeit spricht (Buddeberg & Abel, 2004).

Die statistische Aussagekraft einer Studie wird durch Alter, Geschlecht und Bildung beeinflusst. Der Einfluss solcher Variablen auf die Kognition wurde durch eine multiple lineare Regression in der Endophänotypenstudie als Kovariablen berücksichtigt. Opdebeeck et al. (2016) berichteten in ihrer Metaanalyse, dass eine längere Ausbildung im frühen Leben und kognitive Freizeitaktivitäten im mittleren und im höheren Alter zum Aufbau kognitiver Reserven während des Lebensverlaufs beitragen und mit besseren kognitiven Funktionen wie

Gedächtnis und exekutiven Funktionen im Alter zusammenhängen. Auch das Alter hat eine Auswirkung auf kognitive Parameter wie Intelligenz. Um relevante kognitive Einschränkungen auszuschließen, wurde bei Testpersonen ab 60 Jahren der Mini-Mental-Status-Test (MMST) durchgeführt (Folstein et al., 1990). Er wird zur Abklärung von Demenz oder zum Nachweis der Wirkung von Medikamenten eingesetzt.

6.3 Inhaltliche Diskussion

Das Ziel dieser Dissertation besteht darin, Assoziationen von acht Polymorphismen im AADAT-Gen mit der Erkrankung Schizophrenie und kognitiven Phänotypen zu untersuchen. Bei den Polymorphismen handelt es sich um rs6553486, rs2466990, rs963660, rs2622068, rs17711677, rs716822, rs10213032 und rs2955256.

Hinweise auf eine geänderte Kynureninsäure-Konzentration ergaben sich aus Untersuchungen an einem Kollektiv aus 30 post mortem Gehirnen (darunter 15 von Schizophrenie-Patienten und 15 von gesunden Kontrollen). Das Ergebnis zeigte eine Erhöhung der Kynureninsäure-Konzentration im präfrontalen Kortex bei den Schizophrenie-Patienten im Vergleich zu den Kontrollen (Sathyasaikumar et al., 2011). Linderholm et al. (2012) analysierten die Konzentrationen von Kynureninsäure und von seinen Vorläufern Kynurenin und Tryptophan in der Zerebrospinalflüssigkeit von Patienten mit Schizophrenie. Untersucht wurden 16 männliche Patienten mit Schizophrenie unter der Behandlung mit Olanzapin und 29 gesunde männliche Probanden. Die Kynurenin- und Kynureninsäure-Konzentrationen waren höher bei Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu gesunden Teilnehmern. Dahingegen wurden keine Unterschiede in den Konzentrationen von Tryptophan zwischen den Untersuchungsgruppen festgestellt (Linderholm et al., 2012). In einer Studie mit 22 Patienten und 26 Probanden konnte ein Zusammenhang zwischen Schizophrenie und der Zunahme des Kynureninsäure-Gehaltes in der Zerebrospinalflüssigkeit festgestellt werden (Kegel et al., 2014). Darüber hinaus ist ein weiterer Metabolit des Kynurenin-Stoffwechselweges, die Anthranilsäure, im Serum von Schizophrenie-Patienten deutlich erhöht (Oxenkrug et al., 2016). In der Studie von Schwieler et al. (2015) war die Konzentration von Kynurenin und Kynureninsäure in der Zerebrospinalflüssigkeit von 23 Patienten mit chronischer Schizophrenie im Vergleich zu 37 gesunden Probanden erhöht. Die 2017 veröffentlichte Metaanalyse von 13 Studien ergab erhöhte Werte von Kynureninsäure bei Patienten mit Schizophrenie (Plitman et al., 2017). Zusammenfassend unterstützen diese Studien die Annahme, dass ein überaktivierter und unausgewogener Kynureninweg die Produktion von Kynureninsäure bei Patienten mit Schizophrenie begünstigt, wahrscheinlich

wegen eines geringeren Eingangs von Kynurenin in den Quinolinsäure-Zweig des Signalweges.

Als Kandidaten für die Verschiebung des Verhältnisses der Endprodukte des Kynurenin-Stoffwechselweges in Richtung Kynureninsäure kommen die beiden Kynurenin abbauenden Enzyme KMO und KAT II in Frage. Für das in dieser Studie als Kandidatengen verwendete AADAT-Gen, welches die KAT II kodiert, sind neben genomweiten Assoziationsstudien, die Varianten dieses Gens implizit enthalten, eine weitere genetische Studie bekannt. GWAS zur Schizophrenie konnten bislang keine genomweite Assoziation mit Varianten des AADAT-Gens nachweisen; ein Zusammenhang zu Genen, die an der glutamatergen Neurotransmission beteiligt sind, wurde jedoch bestätigt (Ripke et al., 2014).

Da psychiatrische Störungen sehr polygen sind, mit einer genetischen Architektur, die aus vielen gängigen genetischen Varianten besteht, kann nicht vollständig ausgeschlossen werden, dass trotz der fehlenden Assoziationen zu den in dieser Arbeit untersuchten Polymorphismen, und den ebenfalls fehlenden Hinweisen aus genomweiten Assoziationsstudien, das AADAT-Gen in Zusammenspiel mit genetischen Veränderungen, epigenetischen Mechanismen oder Umwelteinflüssen eine Rolle in der Pathogenese der Schizophrenie spielt. Die zu erwartenden Effekte sind jedoch als äußerst klein einzuschätzen. Deshalb ist der Ansatz der Endophänotypen, der sich auf die Identifizierung relevanter Gene für einen Subphänotyp innerhalb einer Krankheitsentität fokussiert, möglicherweise erfolgsversprechender.

In einer erweiterten Stichprobe der Arbeitsgruppe mit insgesamt 512 Patienten und 1.319 Kontrollpersonen konnten die vier Polymorphismen rs6553486, rs963660, rs2622068 und rs17711677 des AADAT-Gens tendenziell oder signifikant mit Schizophrenie assoziiert werden (Towfigh, 2019). In einer polnischen Studie zur Depression mit 281 stationären Patienten und 236 Kontrollprobanden wurde der SNP rs1480544 (c.975-71T > C - AADAT) bei der Genotyp-Kombination mit c.-1849C > A (rs3824259) oder c.-1493G > C (rs10089084) des IDO1-Gens mit einem erhöhten Depressionsrisiko assoziiert (Wigner et al., 2018). In zwei GWAS-Metaanalysen wurde das AADAT-Gen mit der Konzentration des freien Thyroxins (FT4) in Verbindung gebracht (Porcu et al., 2013; Teumer et al., 2018). Durch eine massive parallele Sequenzierung an 13 chinesischen Vorschulkindern mit Autismus-Spektrum-Störung wurde eine neue *de novo* Missense-Mutation im AADAT-Gen (c.95 C > T) gefunden, was auf eine mögliche molekulare ätiologische Basis der Erkrankung hindeutet (Li et al., 2018). Boccuto et al. (2013) fanden einen verminderten Tryptophan-Metabolismus bei Patienten mit

Autismus-Spektrum-Störung und erwähnten, dass die Expressionsniveaus von AADAT reduziert waren.

In vier der oben erwähnten Studien wurde das AADAT-Gen in Verbindung mit psychischen Störungen gebracht. Es wurde in der Vergangenheit bereits mehrfach von genetischen Varianten berichtet, die gemeinsam bei zwei oder mehreren psychischen Störungen gefunden wurden (Gatt et al., 2015). Unbekannt bleibt, ob Kandidatengene über pleiotropische Mechanismen mit mehreren Erkrankungen assoziiert sind und/oder ob andere Gene für die Anfälligkeit für einzelne Störungen spezifisch sind. Auch die Erstellung einer Differentialdiagnose kann schwierig sein, da mehrere Symptome zwischen diesen Erkrankungen ähnlich sind, was die Fälle mit weniger typischen Krankheitsbildern zu einer Herausforderung macht.

Die Rolle der Metaboliten des Kynureninweges wurde noch nicht ausreichend untersucht. Die Ergebnisse der oben genannten Studien stärken aber die Hypothese, dass die Metaboliten des Kynureninweges an der Entwicklung von einigen neurologischen Erkrankungen und an der Regulation von unterschiedlichen Signalwegen im ZNS beteiligt sind.

Anhand der statistischen Auswertung der Endophänotypenstudie konnte für die Polymorphismen rs963660, rs17711677 und rs716822 keine Assoziation zu Intelligenz gezeigt werden. Jedoch wurden Genotypen der Polymorphismen rs6553486, rs2466990, rs2622068, rs2955256 und rs10213032 mit besseren Leistungen assoziiert. In der Haplotypenanalyse stehen die Assoziationen mehrerer Haplotypen innerhalb der jeweiligen Blöcke in Korrelation mit den statistisch signifikanten Assoziationen der in den Blocks 1 und 2 vertretenen SNPs rs6553486, rs2466990, rs2622068 und rs10213032 in der Endophänotypenstudie. Nur zwei SNPs, nämlich rs963660 in Block 1 sowie rs716822 in Block 2, weisen keine mit den Haplotypen korrelierenden Signifikanzen in der Endophänotypenstudie auf.

In der Literatur findet sich bislang keine Studie, in der diese fünf SNPs des AADAT-Gens auf eine mögliche Assoziation mit Intelligenz untersucht wurden. Zum Kynureninweg jedoch wurde es in den bisherigen Studien über einen positiven Einfluss auf kognitiven Fähigkeiten berichtet. Tierstudien haben gezeigt, dass die Senkung des Kynureninsäure-Spiegels durch Anwendung von KAT II-Inhibitoren die Freisetzung von den Neurotransmittern Glutamat (Pocivavsek et al., 2011; Wu et al., 2014), Acetylcholin (Zmarowski et al., 2009), Dopamin (Amori et al., 2009) und GABA (Beggiato et al., 2014) erhöht und die Leistung von Gedächtnis und das räumliche Lernen bei Ratten und Primaten verbessert (Pocivavsek et al., 2011; Kozak et al., 2014; Wu et al., 2014). Die Hemmung der KAT II bietet eine Möglichkeit die zerebrale

Kynureninsäure-Produktion herunterzuregulieren, und kann zu einer Verminderung kognitiver Defizite führen (Schwarcz et al., 2012).

Signifikante genetische Korrelationen wurden zwischen Intelligenz und einer Vielzahl von Verhaltens- (Bildungsstand, Rauchverhalten), anthropometrischen (kranialer Morphologie, Größe, Körperzusammensetzung) und psychiatrischen Phänotypen (Schizophrenie, Autismus, depressiven Symptomen) beobachtet, was die epidemiologische Beweise für Korrelationen zwischen Intelligenz und einer breiten Palette von gesundheitsbezogenen Zuständen widerspiegelt (Deary, 2012; Sniekers et al., 2017; Savage et al., 2018). Die hier vorliegenden Ergebnisse berechtigen zu der Annahme, dass ein Zusammenhang zwischen dem AADAT-Gen und kognitiven Phänotypen existiert. Weitere Assoziationsstudien zu diesem Thema wären wünschenswert. Insbesondere die SNPs rs6553486, rs2466990, rs2622068 und rs10213032 sollten an größeren Probandenkollektiven untersucht werden.

6.4 Ausblick auf zukünftige Untersuchungen

In dieser Fall-Kontroll-Assoziationsstudie wurde die Assoziation von acht Polymorphismen zu Schizophrenie und dem Endophänotyp Intelligenz untersucht. Obwohl viele Untersuchungen auf einen möglichen Zusammenhang zwischen dem Kynureninweg und der Pathophysiologie der Schizophrenie und anderer Erkrankungen hindeuten, konnten für die in dieser Studie untersuchten Polymorphismen keine Unterschiede zwischen Kontroll- und Patientengruppe gefunden werden. Anhand der statistischen Auswertung der Endophänotypenstudie ließ sich jedoch für Genotypen der Polymorphismen rs6553486, rs2466990, rs2622068, rs10213032 und rs2955256 ein derartiger Zusammenhang feststellen. Hierzu konnte das AADAT als ein mögliches Suszeptibilitätsgen für den Endophänotyp Intelligenz identifiziert werden.

Polymorphismen des AADAT-Gens sind bisher nur unzureichend erforscht. Wünschenswert wären zukünftige vergleichbare Studien, welche sich mit dem Zusammenhang dieser SNPs und kognitiven Parametern befassen, um die Aussage der hier gewonnenen Ergebnisse zu verstärken. Auch der Vergleich mit anderen ethnischen Bevölkerungsgruppen wäre interessant, um die Unterschiede zu den vorliegenden Resultaten zu eruieren.

Diese Ergebnisse liefern neue Einblicke in die genetische Architektur der Intelligenz. Weiterhin besteht ein großer Bedarf an wissenschaftlichen Forschungsprojekten mit möglichst großen Stichproben, um weitere mögliche Assoziationen des AADAT-Gens mit dem Phänotyp Intelligenz bestätigen zu können.

7 Literaturverzeichnis

- Abbott, A. (2010). Schizophrenia: The drug deadlock. *Nature*, 468(7321), 158-159.
- Abi-Saab, W. M., D'Souza, D. C., Moghaddam, B., & Krystal, J. H. (1998). The NMDA antagonist model for schizophrenia: promise and pitfalls. *Pharmacopsychiatry*, 31(Suppl 2), 104-109.
- Akhondzadeh, S., Malek-Hosseini, M., Ghoreishi, A., Raznahan, M., & Rezazadeh, S. A. (2008). Effect of ritanserin, a 5HT_{2A/2C} antagonist, on negative symptoms of schizophrenia: a double-blind randomized placebo-controlled study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 32(8), 1879-1883.
- Albuquerque, E. X., & Schwarcz, R. (2013). Kynurenic acid as an antagonist of alpha7 nicotinic acetylcholine receptors in the brain: facts and challenges. *Biochem Pharmacol*, 85(8), 1027-1032.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). Arlington, VA: Author.
- Almasy, L. (2003). Quantitative risk factors as indices of alcoholism susceptibility. *Ann Med*, 35(5), 337-343.
- Amori, L., Wu, H. Q., Marinozzi, M., Pellicciari, R., Guidetti, P., & Schwarcz, R. (2009). Specific inhibition of kynurenate synthesis enhances extracellular dopamine levels in the rodent striatum. *Neuroscience*, 159(1), 196-203.
- an der Heiden, W., & Hafner, H. (2000). The epidemiology of onset and course of schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 250(6), 292-303.
- Anderson, M. (1992). *Intelligence and development: A cognitive theory*. Blackwell Publishing.
- Anderson, M. (2005). Marrying intelligence and cognition: A developmental review. In R. J. Sternberg & J. E. Pretz (Eds.), *Cognition and intelligence: Identifying the mechanisms of the mind* (pp. 268-288). Cambridge, England: Cambridge University Press.
- Andreasen, N. C., & Olsen, S. (1982). Negative v positive schizophrenia. Definition and validation. *Arch Gen Psychiatry*, 39(7), 789-794.
- Angrist, B. M., & Gershon, S. (1970). The phenomenology of experimentally induced amphetamine psychosis--preliminary observations. *Biol Psychiatry*, 2(2), 95-107.
- Bailer, U., Aschauer, H., & Kasper, S. (2002). Genetik der Schizophrenie. *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie*, 3(3), 25-31.
- Baker, K., Raymond, F. L., & Bass, N. (2012). Genetic investigation for adults with intellectual disability: opportunities and challenges. *Curr Opin Neurol*, 25(2), 150-158.
- Barrett, J. C., Fry, B., Maller, J., & Daly, M. J. (2005). Haploview: analysis and visualization of LD and haplotype maps. *Bioinformatics*, 21(2), 263-265.
- Beggiato, S., Tanganelli, S., Fuxe, K., Antonelli, T., Schwarcz, R., & Ferraro, L. (2014). Endogenous kynurenic acid regulates extracellular GABA levels in the rat prefrontal cortex. *Neuropharmacology*, 82, 11-18.
- Bell, D. S. (1973). The experimental reproduction of amphetamine psychosis. *Arch Gen Psychiatry*, 29(1), 35-40.
- Bender, D. A., & McCreanor, G. M. (1985). Kynurenine hydroxylase: a potential rate-limiting enzyme in tryptophan metabolism. *Biochem Soc Trans*, 13(2), 441-443.
- Binet, A., & Simon, T. (1904). Méthodes nouvelles pour le diagnostic du niveau intellectuel des anormaux. *L'année Psychologique*, 11(1), 191-244.
- Binet, A., Anschütz, G., & Ruttman, W. J. (1927). Die neuen Gedanken über das Schulkind. Autorisierte deutsche Bearb. besorgt durch Georg Anschütz und W. J. Ruttman. 2. durchges. u. erg. Aufl. Leipzig: Ernst Wunderlich.
- Black, K. C., & Hynd, G. W. (1995). Epilepsy in the school aged child: Cognitive-behavioral characteristics and effects on academic performance. *School Psychology Quarterly*, 10(4), 345.
- Boake, C. (2002). From the Binet-Simon to the Wechsler-Bellevue: tracing the history of intelligence testing. *J. Clin. Exp. Neuropsychol*, 24(3), 383-405.

- Boccuto, L., Chen, C. F., Pittman, A. R., Skinner, C. D., McCartney, H. J., Jones, K., Bochner, B. R., Stevenson, R. E., Schwartz, C. E. (2013). Decreased tryptophan metabolism in patients with autism spectrum disorders. *Mol Autism*, 4(1), 16.
- Boydell, J., van Os, J., McKenzie, K., Allardyce, J., Goel, R., McCreadie, R. G., & Murray, R. M. (2001). Incidence of schizophrenia in ethnic minorities in London: ecological study into interactions with environment. *Bmj*, 323(7325), 1336-1338.
- Braff, D. L., Freedman, R., Schork, N. J., & Gottesman, I. I. (2007). Deconstructing schizophrenia: an overview of the use of endophenotypes in order to understand a complex disorder. *Schizophr Bull*, 33(1), 21-32.
- Bramness, J. G., Gundersen, Ø. H., Guterstam, J., Rognli, E. B., Konstenius, M., Løberg, E. M., Medhus, S., Tanum, L., Franck, J. (2012). Amphetamine-induced psychosis--a separate diagnostic entity or primary psychosis triggered in the vulnerable? *BMC Psychiatry*, 12, 221.
- Breese, G. R., Knapp, D. J., & Moy, S. S. (2002). Integrative role for serotonergic and glutamatergic receptor mechanisms in the action of NMDA antagonists: potential relationships to antipsychotic drug actions on NMDA antagonist responsiveness. *Neurosci Biobehav Rev*, 26(4), 441-455.
- Briley, D. A., & Tucker-Drob, E. M. (2013). Explaining the increasing heritability of cognitive ability across development: a meta-analysis of longitudinal twin and adoption studies. *Psychol Sci*, 24(9), 1704-1713.
- Brown, A. S., Begg, M. D., Gravenstein, S., Schaefer, C. A., Wyatt, R. J., Bresnahan, M., Babulas, V. P., Susser, E. S. (2004). Serologic evidence of prenatal influenza in the etiology of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 61(8), 774-780.
- Brown, A. S., Cohen, P., Harkavy-Friedman, J., Babulas, V., Malaspina, D., Gorman, J. M., & Susser, E. S. (2001). A.E. Bennett Research Award. Prenatal rubella, premorbid abnormalities, and adult schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 49(6), 473-486.
- Brown, A. S., Schaefer, C. A., Quesenberry, C. P., Jr., Liu, L., Babulas, V. P., & Susser, E. S. (2005). Maternal exposure to toxoplasmosis and risk of schizophrenia in adult offspring. *Am J Psychiatry*, 162(4), 767-773.
- Buckley, P. F., Miller, B. J., Lehrer, D. S., & Castle, D. J. (2009). Psychiatric comorbidities and schizophrenia. *Schizophr Bull*, 35(2), 383-402.
- Buddeberg, C., & Abel, T. (2004). *Psychosoziale Medizin* (3. aktualisierte Auflage ed.). Berlin, Heidelberg, New York: Springer.
- Cairó, O. (2017). Assessing Relevance of External Cognitive Measures. *Front Integr Neurosci*, 11, 3.
- Calvin, C. M., Deary, I. J., Webbink, D., Smith, P., Fernandes, C., Lee, S. H., Luciano, M., Visscher, P. M. (2012). Multivariate genetic analyses of cognition and academic achievement from two population samples of 174,000 and 166,000 school children. *Behav Genet*, 42(5), 699-710.
- Cantor-Graae, E., & Selten, J. P. (2005). Schizophrenia and migration: a meta-analysis and review. *Am J Psychiatry*, 162(1), 12-24.
- Capuron, L., Ravaut, A., Neveu, P. J., Miller, A. H., Maes, M., & Dantzer, R. (2002). Association between decreased serum tryptophan concentrations and depressive symptoms in cancer patients undergoing cytokine therapy. *Mol Psychiatry*, 7(5), 468-473.
- Castagnini, A., & Berrios, G. E. (2009). Acute and transient psychotic disorders (ICD-10 F23): a review from a European perspective. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 259(8), 433-443.
- Catani, M., & Mesulam, M. (2008). The arcuate fasciculus and the disconnection theme in language and aphasia: history and current state. *Cortex*, 44(8), 953-961.
- Cattell, R. B. (1963). Theory of fluid and crystallized intelligence: A critical experiment. *Journal of Educational Psychology*, 54(1), 1-22.
- Conrad, D. F., Pinto, D., Redon, R., Feuk, L., Gokcumen, O., Zhang, Y. et al. (2010). Origins and functional impact of copy number variation in the human genome. *Nature*, 464(7289), 704-712.

- Corlett, P. R., Honey, G. D., & Fletcher, P. C. (2007). From prediction error to psychosis: ketamine as a pharmacological model of delusions. *J Psychopharmacol*, *21*(3), 238-252.
- Costantino, G. (2009). New promises for manipulation of kynurenine pathway in cancer and neurological diseases. *Expert Opin Ther Targets*, *13*(2), 247-258.
- Davies, G., Armstrong, N., Bis, J. C., Bressler, J., Chouraki, V., Giddaluru, S., Hofer, E., Ibrahim-Verbaas, C. A., Kirin, M., Lahti, J. et al. (2015). Genetic contributions to variation in general cognitive function: a meta-analysis of genome-wide association studies in the CHARGE consortium (N=53949). *Mol Psychiatry*, *20*(2), 183-192.
- de Souza, F. R. S., Fontes, F. L., da Silva, T. A., Coutinho, L. G., Leib, S. L., & Agnez-Lima, L. F. (2011). Association of kynurenine aminotransferase II gene C401T polymorphism with immune response in patients with meningitis. *BMC Med Genet*, *12*(1), 51.
- Deakin, J. F., Lees, J., McKie, S., Hallak, J. E., Williams, S. R., & Dursun, S. M. (2008). Glutamate and the neural basis of the subjective effects of ketamine: a pharmacomagnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry*, *65*(2), 154-164.
- Deary, I. J. (2012). Intelligence. *Annu Rev Psychol*, *63*, 453-482.
- Deary, I. J. (2013). Intelligence. *Curr Biol*, *23*(16), 673-676.
- Deary, I. J., Johnson, W., & Houlihan, L. M. (2009). Genetic foundations of human intelligence. *Hum Genet*, *126*(1), 215-232.
- Deary, I. J., Weiss, A., & Batty, G. D. (2010). Intelligence and Personality as Predictors of Illness and Death: How Researchers in Differential Psychology and Chronic Disease Epidemiology Are Collaborating to Understand and Address Health Inequalities. *Psychol Sci Public Interest*, *11*(2), 53-79.
- Demjaha, A., Murray, R. M., McGuire, P. K., Kapur, S., & Howes, O. D. (2012). Dopamine synthesis capacity in patients with treatment-resistant schizophrenia. *Am J Psychiatry*, *169*(11), 1203-1210.
- DiNatale, B. C., Murray, I. A., Schroeder, J. C., Flaveny, C. A., Lahoti, T. S., Laurenzana, E. M., Omiecinski, C. J., Perdew, G. H. (2010). Kynurenic acid is a potent endogenous aryl hydrocarbon receptor ligand that synergistically induces interleukin-6 in the presence of inflammatory signaling. *Toxicol Sci*, *115*(1), 89-97.
- Dounay, A. B., Anderson, M., Bechle, B. M., Campbell, B. M., Claffey, M. M., Evdokimov, A., Evrard, E., Fonseca, K. R., Gan, X., Ghosh, S., Hayward, M. M., Horner, W., Kim, J. Y., McAllister, L. A., Pandit, J., Paradis, V., Parikh, V. D., Reese, M. R., Rong, S., Salafia, M. A., Schuyten, K., Strick, C. A., Tuttle, J. B., Valentine, J., Wang, H., Zawadzke, L. E., Verhoest, P. R. (2012). Discovery of Brain-Penetrant, Irreversible Kynurenine Aminotransferase II Inhibitors for Schizophrenia. *ACS Med Chem Lett*, *3*(3), 187-192.
- Driesen, N. R., McCarthy, G., Bhagwagar, Z., Bloch, M., Calhoun, V., D'Souza, D. C., Gueorguieva, R., He, G., Ramachandran, R., Suckow, R. F., Anticevic, A., Morgan, P. T., Krystal, J. H. (2013). Relationship of resting brain hyperconnectivity and schizophrenia-like symptoms produced by the NMDA receptor antagonist ketamine in humans. *Mol Psychiatry*, *18*(11), 1199-1204.
- Ebdrup, B. H., Rasmussen, H., Arnt, J., & Glenthøj, B. (2011). Serotonin 2A receptor antagonists for treatment of schizophrenia. *Expert Opin Investig Drugs*, *20*(9), 1211-1223.
- Egerton, A., Brugger, S., Raffin, M., Barker, G. J., Lythgoe, D. J., McGuire, P. K., & Stone, J. M. (2012). Anterior cingulate glutamate levels related to clinical status following treatment in first-episode schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, *37*(11), 2515-2521.
- Fearon, P., & Morgan, C. (2006). Environmental factors in schizophrenia: the role of migrant studies. *Schizophr Bull*, *32*(3), 405-408.
- Fletcher, P. C., & Honey, G. D. (2006). Schizophrenia, ketamine and cannabis: evidence of overlapping memory deficits. *Trends Cogn Sci*, *10*(4), 167-174.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1990). *MMST Mini-Mental-Status-Test. Deutschsprachige Fassung von J. Kessler, H.J. Markowitsch, P. Denzler*. Weinheim: Beltz.

- 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.
- Gabriel, S. B., Schaffner, S. F., Nguyen, H., Moore, J. M., Roy, J., Blumenstiel, B., Higgins, J., DeFelice, M., Lochner, A., Faggart, M., Liu-Cordero, S. N., Rotimi, C., Adeyemo, A., Cooper, R., Ward, R., Lander, E. S., Daly, M. J., & Altshuler, D. (2002). The structure of haplotype blocks in the human genome. *Science (New York, N.Y.)*, *296*(5576), 2225-2229.
- Gál, E. M., & Sherman, A. D. (1980). L-kynurenine: its synthesis and possible regulatory function in brain. *Neurochem Res*, *5*(3), 223-239.
- Gardner, H. (1983). *Frames of mind: The theory of multiple intelligences*. New York: Basic Books.
- Gatt, J. M., Burton, K. L., Williams, L. M., & Schofield, P. R. (2015). Specific and common genes implicated across major mental disorders: a review of meta-analysis studies. *J Psychiatr Res*, *60*, 1-13.
- Geddes, J. R., & Lawrie, S. M. (1995). Obstetric complications and schizophrenia: a meta-analysis. *Br J Psychiatry*, *167*(6), 786-793.
- Gejman, P. V., Sanders, A. R., & Duan, J. (2010). The role of genetics in the etiology of schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am*, *33*(1), 35-66.
- Giegling, I., Hartmann, A. M., Genius, J., Benninghoff, J., Moller, H. J., & Rujescu, D. (2008). Systems biology and complex neurobehavioral traits. *Pharmacopsychiatry*, *41 Suppl 1*, 32-36.
- Giegling, I., Hosak, L., Mossner, R., Serretti, A., Bellivier, F., Claes, S., Collier, D. A., Corrales, A., DeLisi, L. E., Gallo, C., Gill, M., Kennedy, J. L., Leboyer, M., Maier, W., Marquez, M., Massat, I., Mors, O., Muglia, P., Nöthen, M. M., Ospina-Duque, J., Owen, M. J., Propping, P., Shi, Y., St Clair, D., Thibaut, F., Cichon, S., Mendlewicz, J., O'Donovan, M. C., Rujescu, D. (2017). Genetics of schizophrenia: A consensus paper of the WFSBP Task Force on Genetics. *World J Biol Psychiatry*, *18*(7), 492-505.
- 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.
- Goh, D. L., Patel, A., Thomas, G. H., Salomons, G. S., Schor, D. S., Jakobs, C., & Geraghty, M. T. (2002). Characterization of the human gene encoding alpha-aminoadipate aminotransferase (AADAT). *Mol Genet Metab*, *76*(3), 172-180.
- Gottesman, I. I., & Erlenmeyer-Kimling, L. (2001). Family and twin strategies as a head start in defining prodromes and endophenotypes for hypothetical early-interventions in schizophrenia. *Schizophr Res*, *51*(1), 93-102.
- Gottfredson, L. (1997). *Mainstream science on intelligence: An editorial with 52 signatories, history and bibliography* (Vol. 24).
- Grant, R. S., Naif, H., Espinosa, M., & Kapoor, V. (2000). IDO induction in IFN-gamma activated astroglia: a role in improving cell viability during oxidative stress. *Redox Rep*, *5*(2-3), 101-104.
- Gratten, J., Wray, N. R., Keller, M. C., & Visscher, P. M. (2014). Large-scale genomics unveils the genetic architecture of psychiatric disorders. *Nat Neurosci*, *17*(6), 782-790.
- Green, M. F., Kern, R. S., & Heaton, R. K. (2004). Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: implications for MATRICS. *Schizophr Res*, *72*(1), 41-51.
- Greenwood, T. A., Lazzeroni, L. C., Murray, S. S., Cadenhead, K. S., Calkins, M. E., Dobie, D. J., Green, M. F., Gur, R. E., Gur, R. C., Hardiman, G., Kelsoe, J. R., Leonard, S., Light, G. A., Nuechterlein, K. H., Olincy, A., Radant, A. D., Schork, N. J., Seidman, L. J., Siever, L. J., Silverman, J. M., Stone, W. S., Swerdlow, N. R., Tsuang, D. W., Tsuang, M. T., Turetsky, B. I., Freedman, R., Braff, D. L. (2011). Analysis of 94 candidate genes and 12 endophenotypes for schizophrenia from the Consortium on the Genetics of Schizophrenia. *Am J Psychiatry*, *168*(9), 930-946.

- Guidetti, P., Hoffman, G. E., Melendez-Ferro, M., Albuquerque, E. X., & Schwarcz, R. (2007). Astrocytic localization of kynurenine aminotransferase II in the rat brain visualized by immunocytochemistry. *Glia*, 55(1), 78-92.
- Guilford, J.P. (1967). The nature of human intelligence. McGraw-Hill.
- Guillemin, G. J., Smythe, G., Takikawa, O., & Brew, B. J. (2005a). Expression of indoleamine 2,3-dioxygenase and production of quinolinic acid by human microglia, astrocytes, and neurons. *Glia*, 49(1), 15-23.
- Guillemin, G. J., Wang, L., & Brew, B. J. (2005b). Quinolinic acid selectively induces apoptosis of human astrocytes: potential role in AIDS dementia complex. *J Neuroinflammation*, 2, 16.
- Gur, R. E., Loughhead, J., Kohler, C. G., Elliott, M. A., Lesko, K., Ruparel, K., Wolf, D. H., Bilker, W. B., Gur, R. C. (2007). Limbic activation associated with misidentification of fearful faces and flat affect in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 64(12), 1356-1366.
- Hafner, H., Maurer, K., & an der Heiden, W. (2013). ABC Schizophrenia study: an overview of results since 1996. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 48(7), 1021-1031.
- Han, Q., Cai, T., Tagle, D. A., & Li, J. (2010). Structure, expression, and function of kynurenine aminotransferases in human and rodent brains. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 67(3), 353-368.
- Han, Q., Cai, T., Tagle, D. A., Robinson, H., & Li, J. (2008b). Substrate specificity and structure of human amino adipate aminotransferase/kynurenine aminotransferase II. *Biosci Rep*, 28(4), 205-215.
- Han, Q., Li, J., & Li, J. (2004). pH dependence, substrate specificity and inhibition of human kynurenine aminotransferase I. *Eur J Biochem*, 271(23-24), 4804-4814.
- Han, Q., Robinson, H., & Li, J. (2008a). Crystal structure of human kynurenine aminotransferase II. *J Biol Chem*, 283(6), 3567-3573.
- HapMap, The International HapMap Project (2016). Retrieved 20.06.18 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp>
- Helmreich, D. L., Parfitt, D. B., Lu, X. Y., Akil, H., & Watson, S. J. (2005). Relation between the hypothalamic-pituitary-thyroid (HPT) axis and the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis during repeated stress. *Neuroendocrinology*, 81(3), 183-192.
- Homayoun, H., & Moghaddam, B. (2007). NMDA receptor hypofunction produces opposite effects on prefrontal cortex interneurons and pyramidal neurons. *J Neurosci*, 27(43), 11496-11500.
- Honea, R., Crow, T. J., Passingham, D., & Mackay, C. E. (2005). Regional deficits in brain volume in schizophrenia: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Am J Psychiatry*, 162(12), 2233-2245.
- Hopkins, F. G., & Cole, S. W. (1901). A contribution to the chemistry of proteids: Part I. A preliminary study of a hitherto undescribed product of tryptic digestion. *J Physiol*, 27(4-5), 418-428.
- Hosak, L., Silhan, P., & Hosakova, J. (2012). Genomic copy number variations: A breakthrough in our knowledge on schizophrenia etiology? *Neuro Endocrinol Lett*, 33(2), 183-190.
- 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.
- Jayawickrama, G. S., Sadig, R. R., Sun, G., Nematollahi, A., Nadvi, N. A., Hanrahan, J. R., Gorrell, M. D., Church, W. B. (2015). Kynurenine Aminotransferases and the Prospects of Inhibitors for the Treatment of Schizophrenia. *Curr Med Chem*, 22(24), 2902-2918.
- Jäger, A. O. (1982). Mehrmodale Klassifikation von Intelligenzleistungen: Experimentell kontrollierte Weiterentwicklung eines deskriptiven Intelligenzstrukturmodells. *Diagnostica*, 28(3), 195-225.
- Jones, P., Rodgers, B., Murray, R., & Marmot, M. (1994). Child development risk factors for adult schizophrenia in the British 1946 birth cohort. *Lancet*, 344(8934), 1398-1402.
- Kantrowitz, J. T., & Javitt, D. C. (2010). Thinking glutamatergically: changing concepts of schizophrenia based upon changing neurochemical models. *Clin Schizophr Relat Psychoses*, 4(3), 189-200.

- Kapur, S., & Mamo, D. (2003). Half a century of antipsychotics and still a central role for dopamine D2 receptors. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 27(7), 1081-1090.
- Kapur, S., Mizrahi, R., & Li, M. (2005). From dopamine to salience to psychosis--linking biology, pharmacology and phenomenology of psychosis. *Schizophr Res*, 79(1), 59-68.
- Kay, S. R., Fischbein, A., & Opler, L. A. (1987). The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 13(2), 261-276.
- Kegel, M. E., Bhat, M., Skogh, E., Samuelsson, M., Lundberg, K., Dahl, M. L., Sellgren, C., Schwieler, L., Engberg, G., Schuppe-Koistinen, I., Erhardt, S. (2014). Imbalanced kynurenine pathway in schizophrenia. *Int J Tryptophan Res*, 7, 15-22.
- 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.
- Kendler, K. S., Turkheimer, E., Ohlsson, H., Sundquist, J., & Sundquist, K. (2015). Family environment and the malleability of cognitive ability: a Swedish national home-reared and adopted-away cosibling control study. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 112(15), 4612-4617.
- Kim, J. P., & Choi, D. W. (1987). Quinolinic neurotoxicity in cortical cell culture. *Neuroscience*, 23(2), 423-432.
- Kirkpatrick, R. M., McGue, M., Iacono, W. G., Miller, M. B., Basu, S., & Pankratz, N. (2014). Low-Frequency Copy-Number Variants and General Cognitive Ability: No Evidence of Association. *Intelligence*, 42, 98-106.
- 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.
- Knopik, V. S., Neiderhiser, J., DeFries, J. C., & Plomin, R. (2016). *Behavioral Genetics* (6th ed.): Worth Publishers.
- Koenen, K. C., Moffitt, T. E., Roberts, A. L., Martin, L. T., Kubzansky, L., Harrington, H., Poulton, R., Caspi, A. (2009). Childhood IQ and adult mental disorders: a test of the cognitive reserve hypothesis. *Am J Psychiatry*, 166(1), 50-57.
- Kouchi, M. (1996). Secular Change and Socioeconomic Difference in Height in Japan. *Anthropological Science*, 104(4), 325-340.
- Kozak, R., Campbell, B. M., Strick, C. A., Horner, W., Hoffmann, W. E., Kiss, T., Chapin, D. S., McGinnis, D., Abbott, A. L., Roberts, B. M., Fonseca, K., Guanowsky, V., Young, D. A., Seymour, P. A., Dounay, A., Hajos, M., Williams, G. V., Castner, S. A. (2014). Reduction of brain kynurenic acid improves cognitive function. *J Neurosci*, 34(32), 10592-10602.
- Kremen, W. S., Seidman, L. J., Faraone, S. V., Toomey, R., & Tsuang, M. T. (2004). Heterogeneity of schizophrenia: a study of individual neuropsychological profiles. *Schizophr Res*, 71(2-3), 307-321.
- Kurtz, M. M., Moberg, P. J., Ragland, J. D., Gur, R. C., & Gur, R. E. (2005). Symptoms versus neurocognitive test performance as predictors of psychosocial status in schizophrenia: a 1- and 4-year prospective study. *Schizophr Bull*, 31(1), 167-174.
- Lam, M., Trampush, J. W., Yu, J., Knowles, E., Davies, G., Liewald, D. C., Starr, J. M., Djurovic, S., Melle, I., Sundet, K., Christoforou, A., Reinvang, I., DeRosse, P., Lundervold, A. J., Steen, V. M., Espeseth, T. et al. (2017). Large-Scale Cognitive GWAS Meta-Analysis Reveals Tissue-Specific Neural Expression and Potential Nootropic Drug Targets. *Cell Rep*, 21(9), 2597-2613.
- Laruelle, M., Abi-Dargham, A., van Dyck, C., Gil, R., D'Souza, D. C., Krystal, J., Seibyl, J., Baldwin, R., Innis, R. (2000). Dopamine and serotonin transporters in patients with schizophrenia: an imaging study with [(123)I]beta-CIT. *Biol Psychiatry*, 47(5), 371-379.
- Leklem, J. E. (1971). Quantitative aspects of tryptophan metabolism in humans and other species: a review. *Am J Clin Nutr*, 24(6), 659-672.

- Li, S. J., Yu, S. S., Luo, H. Y., Li, X., Rao, B., Wang, Y., Li, Z. Z., Liu, G., Zou, L. P., Zhang, J. S., Feng, C., Liu, J., Liu, J. W., Hu, N., Chen, X. Q., Yu, S. Y., Li, K., He, M. W., Yu, X. G., Wang, J., Guo, S. L., Chen, Z. Y., Zhang, L., Ma, L. (2018). Two de novo variations identified by massively parallel sequencing in 13 Chinese families with children diagnosed with autism spectrum disorder. *Clin Chim Acta*, 479, 144-147.
- Liao, Y., Tang, J., Corlett, P. R., Wang, X., Yang, M., Chen, H., Liu, T., Chen, X., Hao, W., Fletcher, P. C. (2011). Reduced dorsal prefrontal gray matter after chronic ketamine use. *Biol Psychiatry*, 69(1), 42-48.
- Lichtenstein, P., Yip, B. H., Bjork, C., Pawitan, Y., Cannon, T. D., Sullivan, P. F., & Hultman, C. M. (2009). Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study. *Lancet*, 373(9659), 234-239.
- Linderholm, K. R., Skogh, E., Olsson, S. K., Dahl, M. L., Holtze, M., Engberg, G., Samuelsson, M., Erhardt, S. (2012). Increased levels of kynurenine and kynurenic acid in the CSF of patients with schizophrenia. *Schizophr Bull*, 38(3), 426-432.
- Luciano, M., Wright, M. J., Duffy, D. L., Wainwright, M. A., Zhu, G., Evans, D. M., Geffen, G. M., Montgomery, G. W., Martin, N. G. (2006). Genome-wide scan of IQ finds significant linkage to a quantitative trait locus on 2q. *Behav Genet*, 36(1), 45-55.
- MacCabe, J. H., Lambe, M. P., Cnattingius, S., Torráng, A., Björk, C., Sham, P. C., David, A. S., Murray, R. M., Hultman, C. M. (2008). Scholastic achievement at age 16 and risk of schizophrenia and other psychoses: a national cohort study. *Psychol Med*, 38(8), 1133-1140.
- Maes, M., Verkerk, R., Bonaccorso, S., Ombelet, W., Bosmans, E., & Scharpe, S. (2002). Depressive and anxiety symptoms in the early puerperium are related to increased degradation of tryptophan into kynurenine, a phenomenon which is related to immune activation. *Life Sci*, 71(16), 1837-1848.
- Maher, B. (2008). Personal genomes: The case of the missing heritability. *Nature* 456(7218), 18-21.
- Maiti, S., Kumar, K. H., Castellani, C. A., O'Reilly, R., & Singh, S. M. (2011). Ontogenetic de novo copy number variations (CNVs) as a source of genetic individuality: studies on two families with MZD twins for schizophrenia. *PLoS One*, 6(3), e17125.
- Marshall, C. R., Howrigan, D. P., Merico, D., Thiruvahindrapuram, B., Wu, W., Greer, D. S. et al. (2017). Contribution of copy number variants to schizophrenia from a genome-wide study of 41,321 subjects. *Nature genetics*, 49(1), 27-35.
- Matsuda, M., & Ogur, M. (1969). Enzymatic and physiological properties of the yeast glutamate-alpha-ketoadipate transaminase. *J Biol Chem*, 244(19), 5153-5158.
- McRae, A. F., Wright, M. J., Hansell, N. K., Montgomery, G. W., & Martin, N. G. (2013). No association between general cognitive ability and rare copy number variation. *Behav Genet*, 43(3), 202-207.
- Merriman, C. (1924). The intellectual resemblance of twins. *Psychological Monographs*, 33(5), i-57.
- Minzenberg, M. J., Laird, A. R., Thelen, S., Carter, C. S., & Glahn, D. C. (2009). Meta-analysis of 41 functional neuroimaging studies of executive function in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 66(8), 811-822.
- Mortensen, P. B., Pedersen, C. B., Westergaard, T., Wohlfahrt, J., Ewald, H., Mors, O., Andersen, P. K., Melbye, M. (1999). Effects of family history and place and season of birth on the risk of schizophrenia. *N Engl J Med*, 340(8), 603-608.
- Mosolov, S. N., Potapov, A. V., & Ushakov, U. V. (2012). Remission in schizophrenia: results of cross-sectional with 6-month follow-up period and 1-year observational therapeutic studies in an outpatient population. *Ann Gen Psychiatry*, 11(1), 1.
- Muschamp, J. W., Regina, M. J., Hull, E. M., Winter, J. C., & Rabin, R. A. (2004). Lysergic acid diethylamide and [-]-2,5-dimethoxy-4-methylamphetamine increase extracellular glutamate in rat prefrontal cortex. *Brain Res*, 1023(1), 134-140.
- Myint, A. M., & Schwarz, M. J. (2011). Interaction Between Inflammatory State and Neurochemical Changes in Major Psychiatric Disorders. In T. Uehara (Ed.), *Psychiatric Disorders - Worldwide Advances* (pp. 165-196). Rijeka: IntechOpen.

- NCBI, National Center for Biotechnology Information (2018). Retrieved 20.06.18 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/51166>
- Neill, J. C., Barnes, S., Cook, S., Grayson, B., Idris, N. F., McLean, S. L., Snigdha, S., Rajagopal, L., Harte, M. K. (2010). Animal models of cognitive dysfunction and negative symptoms of schizophrenia: focus on NMDA receptor antagonism. *Pharmacol Ther*, 128(3), 419-432.
- Nematollahi, A., Church, W. B., Nadvi, N. A., Gorrell, M. D., & Sun, G. (2014). Homology modeling of human kynurenine aminotransferase III and observations on inhibitor binding using molecular docking. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem*, 14(1), 2-9.
- Ohi, K., Sumiyoshi, C., Fujino, H., Yasuda, Y., Yamamori, H., Fujimoto, M. et al. (2018). Genetic overlap between general cognitive function and schizophrenia: a review of cognitive GWASs. *International journal of molecular sciences*, 19(12), 3822.
- Okbay, A., Beauchamp, J. P., Fontana, M. A., Lee, J. J., Pers, T. H., Rietveld, C. A., Turley, P., Chen, G. B., Emilsson, V., Meddens, S. F., Oskarsson, S., Pickrell, J. K., Thom, K., Timshel, P., de Vlaming, R. et al. (2016). Genome-wide association study identifies 74 loci associated with educational attainment. *Nature*, 533(7604), 539-542.
- Okuda, S., Nishiyama, N., Saito, H., & Katsuki, H. (1998). 3-Hydroxykynurenine, an endogenous oxidative stress generator, causes neuronal cell death with apoptotic features and region selectivity. *J Neurochem*, 70(1), 299-307.
- Opdebeeck, C., Martyr, A., & Clare, L. (2016). Cognitive reserve and cognitive function in healthy older people: a meta-analysis. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn*, 23(1), 40-60.
- Oxenkrug, G., van der Hart, M., Roeser, J., & Summergrad, P. (2016). Anthranilic Acid: A Potential Biomarker and Treatment Target for Schizophrenia. *Ann Psychiatry Ment Health*, 4(2).
- Ozan, E., Deveci, E., Oral, M., Karahan, U., Oral, E., Aydin, N., & Kirpinar, I. (2010). Neurocognitive functioning in a group of offspring genetically at high-risk for schizophrenia in Eastern Turkey. *Brain Res Bull*, 82(3-4), 218-223.
- Pardiñas, A. F., Holmans, P., Pocklington, A. J., Escott-Price, V., Ripke, S., Carrera, N. et al. (2018). Common schizophrenia alleles are enriched in mutation-intolerant genes and in regions under strong background selection. *Nature genetics*, 50(3), 381-389.
- Parsons, C. G., Danysz, W., Quack, G., Hartmann, S., Lorenz, B., Wollenburg, C., Baran, L., Przegalinski, E., Kostowski, W., Krzascik, P., Chizh, B., Headley, P. M. (1997). Novel systemically active antagonists of the glycine site of the N-methyl-D-aspartate receptor: electrophysiological, biochemical and behavioral characterization. *J Pharmacol Exp Ther*, 283(3), 1264-1275.
- Paulzen, M., & Schneider, F. (2014). Schizophrenie und andere psychotische Störungen im DSM-5. *Der Nervenarzt*, 85(5), 533-542.
- Pellicciari, R., Rizzo, R. C., Costantino, G., Marinozzi, M., Amori, L., Guidetti, P., Wu, H. Q., Schwarcz, R. (2006). Modulators of the kynurenine pathway of tryptophan metabolism: synthesis and preliminary biological evaluation of (S)-4-(ethylsulfonyl)benzoylalanine, a potent and selective kynurenine aminotransferase II (KAT II) inhibitor. *ChemMedChem*, 1(5), 528-531.
- Perkins, M. N., & Stone, T. W. (1982). An iontophoretic investigation of the actions of convulsant kynurenines and their interaction with the endogenous excitant quinolinic acid. *Brain Res*, 247(1), 184-187.
- Pintner, R. (1931). *Intelligence Testing: Methods and Results*. New York, NY: Henry Holt and Company.
- Plitman, E., Iwata, Y., Caravaggio, F., Nakajima, S., Chung, J. K., Gerretsen, P., Kim, J., Takeuchi, H., Chakravarty, M. M., Remington, G., Graff-Guerrero, A. (2017). Kynurenin Acid in Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Schizophr Bull*, 43(4), 764-777.
- Plomin, R. (2013). Child development and molecular genetics: 14 years later. *Child Dev*, 84(1), 104-120.
- Plomin, R., & Deary, I. J. (2015). Genetics and intelligence differences: five special findings. *Mol Psychiatry*, 20(1), 98-108.

- Plomin, R., Owen, M. J., & McGuffin, P. (1994). The genetic basis of complex human behaviors. *Science*, 264(5166), 1733-1739.
- Pocivavsek, A., Wu, H. Q., Potter, M. C., Elmer, G. I., Pellicciari, R., & Schwarcz, R. (2011). Fluctuations in endogenous kynurenic acid control hippocampal glutamate and memory. *Neuropsychopharmacology*, 36(11), 2357-2367.
- Porcu, E., Medici, M., Pistis, G., Volpato, C. B., Wilson, S. G., Cappola, A. R., Bos, S. D., Deelen, J., den Heijer, M., Freathy, R. M., Lahti, J., Liu, C., Lopez, L. M., Nolte, I. M., O'Connell, J. R. et al. (2013). A meta-analysis of thyroid-related traits reveals novel loci and gender-specific differences in the regulation of thyroid function. *PLoS Genet*, 9(2), e1003266.
- Posthuma, D., Luciano, M., Geus, E. J., Wright, M. J., Slagboom, P. E., Montgomery, G. W., Boomsma, D. I., Martin, N. G. (2005). A genomewide scan for intelligence identifies quantitative trait loci on 2q and 6p. *Am J Hum Genet*, 77(2), 318-326.
- Pratt, J., Winchester, C., Dawson, N., & Morris, B. (2012). Advancing schizophrenia drug discovery: optimizing rodent models to bridge the translational gap. *Nat Rev Drug Discov*, 11(7), 560-579.
- Purcell, S., Neale, B., Todd-Brown, K., Thomas, L., Ferreira, M. A., Bender, D., Maller, J., Sklar, P., de Bakker, P. I., Daly, M. J., Sham, P. C. (2007). PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. *Am J Hum Genet*, 81(3), 559-575.
- Quednow, B. B., Kometer, M., Geyer, M. A., & Vollenweider, F. X. (2012). Psilocybin-induced deficits in automatic and controlled inhibition are attenuated by ketanserin in healthy human volunteers. *Neuropsychopharmacology*, 37(3), 630-640.
- R Development Core Team (2011). *A Language and Environment for Statistical Computing*, R Foundation for Statistical Computing. Vienna, Austria.
- Rabin, L. A., Barr, W. B., & Burton, L. A. (2005). Assessment practices of clinical neuropsychologists in the United States and Canada: a survey of INS, NAN, and APA Division 40 members. *Arch Clin Neuropsychol*, 20(1), 33-65.
- Rabin, L. A., Paolillo, E., & Barr, W. B. (2016). Stability in Test-Usage Practices of Clinical Neuropsychologists in the United States and Canada Over a 10-Year Period: A Follow-Up Survey of INS and NAN Members. *Arch Clin Neuropsychol*, 31(3), 206-230.
- Reichenberg, A., Weiser, M., Rapp, M. A., Rabinowitz, J., Caspi, A., Schmeidler, J., Knobler, H. Y., Lubin, G., Nahon, D., Harvey, P. D., Davidson, M. (2005). Elaboration on premorbid intellectual performance in schizophrenia: premorbid intellectual decline and risk for schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 62(12), 1297-1304.
- Rice, J. P., Reich, T., Bucholz, K. K., Neuman, R. J., Fishman, R., Rochberg, N., Hesselbrock, V. M., Nurnberger, J. I. Jr., Schuckit, M. A., Begleiter, H. (1995). Comparison of Direct Interview and Family History Diagnosis of Alcohol Dependence. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 19(4), 1018-1023.
- Ripke, S., Neale, B. M., Corvin, A., Walters, J. T., Farh, K. H., Holmans, P. A., Lee, P., Bulik-Sullivan, B. et al. (2014). Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*, 511(7510), 421-427.
- Ripke, S., O'Dushlaine, C., Chambert, K., Moran, J. L., Kähler, A. K., Akterin, S., Bergen, S. E., Collins, A. L., Crowley, J. J. et al. (2013). Genome-wide association analysis identifies 13 new risk loci for schizophrenia. *Nature Genetics*, 45(10), 1150-1159.
- Rodriguez-Murillo, L., Gogos, J. A., & Karayiorgou, M. (2012). The genetic architecture of schizophrenia: new mutations and emerging paradigms. *Annu Rev Med*, 63, 63-80.
- Rosen, J. L., Miller, T. J., D'Andrea, J. T., McGlashan, T. H., & Woods, S. W. (2006). Comorbid diagnoses in patients meeting criteria for the schizophrenia prodrome. *Schizophr Res*, 85(1-3), 124-131.
- Rossi, F., Schwarcz, R., & Rizzi, M. (2008). Curiosity to kill the KAT (kynurenine aminotransferase): structural insights into brain kynurenic acid synthesis. *Curr Opin Struct Biol*, 18(6), 748-755.
- Sachdev, P. S., Blacker, D., Blazer, D. G., Ganguli, M., Jeste, D. V., Paulsen, J. S., & Petersen, R. C. (2014). Classifying neurocognitive disorders: the DSM-5 approach. *Nat Rev Neurol*, 10(11), 634-642.

- Saha, S., Welham, J., Chant, D., & McGrath, J. (2006). Incidence of schizophrenia does not vary with economic status of the country: evidence from a systematic review. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, *41*(5), 338-340.
- Sathyaikumar, K. V., Stachowski, E. K., Wonodi, I., Roberts, R. C., Rassoulpour, A., McMahon, R. P., & Schwarcz, R. (2011). Impaired kynurenine pathway metabolism in the prefrontal cortex of individuals with schizophrenia. *Schizophr Bull*, *37*(6), 1147-1156.
- Sauce, B., & Matzel, L. D. (2018). The paradox of intelligence: Heritability and malleability coexist in hidden gene-environment interplay. *Psychological bulletin*, *144*(1), 26-47.
- Savage, J. E., Jansen, P. R., Stringer, S., Watanabe, K. et al. (2018). Genome-wide association meta-analysis in 269,867 individuals identifies new genetic and functional links to intelligence. *Nat Genet*, *50*(7), 912-919.
- Schmitt, A., Martins-de-Souza, D., Akbarian, S., Cassoli, J. S., Ehrenreich, H., Fischer, A. et al. (2017). Consensus paper of the WFSBP Task Force on Biological Markers: Criteria for biomarkers and endophenotypes of schizophrenia, part III: Molecular mechanisms. *World J Biol Psychiatry*, *18*(5), 330-356.
- Schmitt, A., Rujescu, D., Gawlik, M., Hasan, A., Hashimoto, K., Iceta, S. et al. (2016). Consensus paper of the WFSBP Task Force on Biological Markers: Criteria for biomarkers and endophenotypes of schizophrenia part II: Cognition, neuroimaging and genetics. *World J Biol Psychiatry*, *17*(6), 406-428.
- Schosser, A., Kindler, J., Mossaheb, N., & Aschauer, H. (2006). Genetische Aspekte affektiver Erkrankungen und der Schizophrenie. *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie*, *7*(4), 19-24.
- Schwarcz, R., Bruno, J. P., Muchowski, P. J., & Wu, H. Q. (2012). Kynurenines in the mammalian brain: when physiology meets pathology. *Nat Rev Neurosci*, *13*(7), 465-477.
- Schwarcz, R., Whetsell, W. O., Jr., & Mangano, R. M. (1983). Quinolinic acid: an endogenous metabolite that produces axon-sparing lesions in rat brain. *Science*, *219*(4582), 316-318.
- Schwartz, T. L., Sachdeva, S., & Stahl, S. M. (2012). Glutamate neurocircuitry: theoretical underpinnings in schizophrenia. *Front Pharmacol*, *3*, 195.
- Schwieler, L., Larsson, M. K., Skogh, E., Kegel, M. E., Orhan, F., Abdelmoaty, S., Finn, A., Bhat, M., Samuelsson, M., Lundberg, K. et al. (2015). Increased levels of IL-6 in the cerebrospinal fluid of patients with chronic schizophrenia--significance for activation of the kynurenine pathway. *J Psychiatry Neurosci*, *40*(2), 126-133.
- Shepherd, A. M., Laurens, K. R., Matheson, S. L., Carr, V. J., & Green, M. J. (2012). Systematic meta-review and quality assessment of the structural brain alterations in schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev*, *36*(4), 1342-1356.
- Sniekers, S., Stringer, S., Watanabe, K., Jansen, P. R., Coleman, J. R. I. et al. (2017). Genome-wide association meta-analysis of 78,308 individuals identifies new loci and genes influencing human intelligence. *Nat Genet*, *49*(7), 1107-1112.
- Spearman, C. (1904). "General Intelligence," Objectively Determined and Measured. *The American Journal of Psychology*, *15*(2), 201-292.
- Steen, R. G., Mull, C., McClure, R., Hamer, R. M., & Lieberman, J. A. (2006). Brain volume in first-episode schizophrenia: systematic review and meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Br J Psychiatry*, *188*, 510-518.
- Stefansson, H., Ophoff, R. A., Steinberg, S., Andreassen, O. A., Cichon, S., Rujescu, D. et al. (2009). Common variants conferring risk of schizophrenia. *Nature*, *460*(7256), 744-747.
- Stern, W. (1912). Die psychologischen Methoden der Intelligenzprüfung und deren Anwendung an Schulkindern. Leipzig: Johann Ambrosius Barth.
- Sternberg, R. J. (1985). Beyond IQ: a triarchic theory of human intelligence. Cambridge, New York: Cambridge University Press.
- Stone, J. M., Dietrich, C., Edden, R., Mehta, M. A., De Simoni, S., Reed, L. J., Krystal, J. H., Nutt, D., Barker, G. J. (2012). Ketamine effects on brain GABA and glutamate levels with 1H-MRS: relationship to ketamine-induced psychopathology. *Mol Psychiatry*, *17*(7), 664-665.

- Stone, J. M., Pepper, F., Fam, J., Furby, H., Hughes, E., Morgan, C., & Howes, O. D. (2014). Glutamate, N-acetyl aspartate and psychotic symptoms in chronic ketamine users. *Psychopharmacology (Berl)*, 231(10), 2107-2116.
- Stone, T. W., & Darlington, L. G. (2002). Endogenous kynurenes as targets for drug discovery and development. *Nat Rev Drug Discov*, 1(8), 609-620.
- Susser, E., Neugebauer, R., Hoek, H. W., Brown, A. S., Lin, S., Labovitz, D., & Gorman, J. M. (1996). Schizophrenia after prenatal famine. Further evidence. *Arch Gen Psychiatry*, 53(1), 25-31.
- Tandon, R., Keshavan, M. S., & Nasrallah, H. A. (2008a). Schizophrenia, "Just the facts": what we know in 2008 Part 1: Overview. *Schizophr Res*, 100(1-3), 4-19.
- Tandon, R., Keshavan, M. S., & Nasrallah, H. A. (2008b). Schizophrenia, "Just the facts": what we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology. *Schizophr Res*, 102(1-3), 1-18.
- Terman, L. M. (1916). The measurement of intelligence: An explanation of and a complete guide for the use of the Stanford revision and extension of the Binet-Simon intelligence scale. Boston, MA: Houghton Mifflin.
- Teumer, A., Chaker, L., Groeneweg, S., Li, Y., Di Munno, C., Barbieri, C. et al. (2018). Genome-wide analyses identify a role for SLC17A4 and AADAT in thyroid hormone regulation. *Nature communications*, 9(1), 4455.
- Tewes, U. (1991). *Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991 : HAWIE-R; Handbuch und Testanweisung (1. Aufl.)*. Bern: Huber.
- Thurstone, L. L. (1938). Primary mental abilities. Chicago: University of Chicago Press.
- Tobes, M. C., & Mason, M. (1977). Alpha-Aminoacidase aminotransferase and kynurenine aminotransferase. Purification, characterization, and further evidence for identity. *J Biol Chem*, 252(13), 4591-4599.
- Towfigh, A. (2019). Der Einfluss genetischer Polymorphismen im AADAT-Gen auf die Schizophrenie (Doctoral dissertation, Ludwig-Maximilians-Universität München).
- Trampush, J. W., Yang, M. L. Z., Yu, J., Knowles, E., Davies, G., Liewald, D. C. et al. (2017). GWAS meta-analysis reveals novel loci and genetic correlates for general cognitive function: a report from the COGENT consortium. *Mol Psychiatry*, 22(11), 1651-1652.
- Trzaskowski, M., Davis, O. S., DeFries, J. C., Yang, J., Visscher, P. M., & Plomin, R. (2013). DNA evidence for strong genome-wide pleiotropy of cognitive and learning abilities. *Behav Genet*, 43(4), 267-273.
- Vamos, E., Pardutz, A., Klivenyi, P., Toldi, J., & Vecsei, L. (2009). The role of kynurenes in disorders of the central nervous system: possibilities for neuroprotection. *Journal of the neurological sciences*, 283(1-2), 21-27.
- van der Maas, H. L., Dolan, C. V., Grasman, R. P., Wicherts, J. M., Huizenga, H. M., & Raijmakers, M. E. (2006). A dynamical model of general intelligence: the positive manifold of intelligence by mutualism. *Psychological review*, 113(4), 842-861.
- Vernon, P. E. (1965). Ability factors and environmental influences. *American Psychologist*, 20(9), 723-733.
- Visscher, P. M., Wray, N. R., Zhang, Q., Sklar, P., McCarthy, M. I., Brown, M. A., & Yang, J. (2017). 10 Years of GWAS Discovery: Biology, Function, and Translation. *American journal of human genetics*, 101(1), 5-22.
- Vollenweider, F. X., & Geyer, M. A. (2001). A systems model of altered consciousness: integrating natural and drug-induced psychoses. *Brain Res Bull*, 56(5), 495-507.
- Wainwright, M. A., Wright, M. J., Luciano, M., Montgomery, G. W., Geffen, G. M., & Martin, N. G. (2006). A linkage study of academic skills defined by the Queensland core skills test. *Behav Genet*, 36(1), 56-64.
- Walker, E. F., Savoie, T., & Davis, D. (1994). Neuromotor precursors of schizophrenia. *Schizophr Bull*, 20(3), 441-451.
- Wang, J., Simonavicius, N., Wu, X., Swaminath, G., Reagan, J., Tian, H., & Ling, L. (2006). Kynurenic acid as a ligand for orphan G protein-coupled receptor GPR35. *J Biol Chem*, 281(31), 22021-22028.
- Watanabe, Y., Fujiwara, M., Yoshida, R., & Hayaishi, O. (1980). Stereospecificity of hepatic L-tryptophan 2,3-dioxygenase. *Biochem J*, 189(3), 393-405.

- Wechsler, D. (1939). *The Measurement of Adult Intelligence*. Baltimore, MD: Williams and Wilkins.
- Wechsler, D. (1964). *Die Messung der Intelligenz Erwachsener* (3. unveränderte Auflage). Bern: Huber.
- Wigner, P., Czarny, P., Synowiec, E., Bijak, M., Talarowska, M., Galecki, P., Szemraj, J., Sliwinski, T. (2018). Variation of genes encoding KAT1, AADAT and IDO1 as a potential risk of depression development. *Eur Psychiatry*, 52, 95-103.
- Willemsen, M. H., & Kleefstra, T. (2014). Making headway with genetic diagnostics of intellectual disabilities. *Clin Genet*, 85(2), 101-110.
- Williams, H. J., Norton, N., Dwyer, S., Moskvina, V., Nikolov, I., Carroll, L. et al. (2011). Fine mapping of ZNF804A and genome-wide significant evidence for its involvement in schizophrenia and bipolar disorder. *Mol Psychiatry*, 16(4), 429-441.
- Wittchen, H.-U., Zaudig, M., & Fydrich, T. (1997). *SKID. Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV. Achse I und II. Handanweisung*. Göttingen: Hogrefe.
- Woodberry, K. A., Giuliano, A. J., & Seidman, L. J. (2008). Premorbid IQ in schizophrenia: a meta-analytic review. *Am J Psychiatry*, 165(5), 579-587.
- Wu, H. Q., Okuyama, M., Kajii, Y., Pocivavsek, A., Bruno, J. P., & Schwarcz, R. (2014). Targeting kynurenine aminotransferase II in psychiatric diseases: promising effects of an orally active enzyme inhibitor. *Schizophr Bull*, 40(Suppl 2), 152-158.
- Wu, H. Q., Pereira, E. F., Bruno, J. P., Pellicciari, R., Albuquerque, E. X., & Schwarcz, R. (2010). The astrocyte-derived alpha7 nicotinic receptor antagonist kynurenic acid controls extracellular glutamate levels in the prefrontal cortex. *J Mol Neurosci*, 40(1-2), 204-210.
- Yao, L., Lui, S., Liao, Y., Du, M. Y., Hu, N., Thomas, J. A., & Gong, Q. Y. (2013). White matter deficits in first episode schizophrenia: an activation likelihood estimation meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 45, 100-106.
- Zmarowski, A., Wu, H. Q., Brooks, J. M., Potter, M. C., Pellicciari, R., Schwarcz, R., & Bruno, J. P. (2009). Astrocyte-derived kynurenic acid modulates basal and evoked cortical acetylcholine release. *Eur J Neurosci*, 29(3), 529-538.
- Zornberg, G. L., Buka, S. L., & Tsuang, M. T. (2000). The problem of obstetrical complications and schizophrenia. *Schizophr Bull*, 26(2), 249-256.

8 Abkürzungen und Fachbegriffe

Abkürzung/Fachbegriff	Bedeutung
3-HPA	3-Hydroxypicolinsäure
5-HT	Serotonin
AADAT	Aminoacidat-Aminotransferase
APA	American Psychiatric Association
ASS	Autismus-Spektrum-Störung
ATP	Adenosintriphosphat
CEU	europäische Referenzpopulation
CNV	copy number variation (Kopienzahlvariante)
ddNTP	Didesoxyribonukleotidtriphosphat
dNTP	Desoxyribonukleosidtriphosphat
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
FHAM	Family History Assessment Modules
FT4	freies Thyroxin
GABA	γ -gamma-Aminobutyric acid (γ -Aminobuttersäure)
GPR35	G-Protein-gekoppelter Rezeptor 35
HAWIE-R	Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene Revised
HCB	Population aus Peking, China
HHNA-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse
HPT-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse
HWE	Hardy-Weinberg-Equilibriums
ICD-10	International Classification of Diseases, tenth Edition
IDO	Indolamin-2,3-Dioxygenase
JPT	Japaner in Tokio, Japan
KAT II	Kynurenin-Aminotransferase II
Kbp	Kilobasenpaar
KMO	Kynurenin-3-Monooxygenase
KYN	Kynurenin
KYNA	Kynureninsäure

Abkürzung/Fachbegriff	Bedeutung
LD	Linkage Disequilibrium (Kopplungsungleichgewicht)
LEBI	Leipziger Ereignis- und Belastungsinventar
LSD	Lysergsäurediethylamid
MALDI-TOF	Mass Array Laser Desorption/Ionization-Time of Flight
MANOVA	Multiple Analysis of Variance
Mbp	Megabasenpaar
MHC	Major Histocompatibility Complex
MMST	Mini-Mental-Status-Test
MW	Mittelwert
NAA	N-Acetyl-Aspartat
NAD	Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid
NCBI	National Center for Biotechnology Information
NHGRI	National Human Genome Research Institute
PANSS	Positive and Negative Symptom Scale
PBS-Puffer	Phosphat-gepufferte Salzlösung
PCP	Phencyclidin
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PLP	Pyridoxal-5'-Phosphat
PPI	Präpuls-Inhibition
Primer	DNA-Oligonukleotide
QUIN	Quinolinsäure
SAP	Shrimp Alkaline Phosphatase
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SKID-I, SKID-II	Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV Achse I/II
T3	Trijodthyronin
T4	Thyroxin
TDO	Tryptophan-2,3-Dioxygenase
TSH	Thyreoid-stimulierendes Hormon
WAIS	Wechsler-Adult-Intelligence Scale
WIE	Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene
YRI	Yoruba in Ibadan, Nigeria
$\alpha 7nAChRs$	$\alpha 7$ -nikotinerger Acetylcholinrezeptor

Eidesstattliche Versicherung

Dantas-Sause, Marjoire

Name, Vorname

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

**„Einfluss von Polymorphismen des AADAT-Gens auf
Schizophrenie und kognitive Phänotypen“**

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

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

Frankfurt am Main, den 08.11.2021

Ort, Datum

Marjoire Dantas-Sause

Unterschrift Doktorandin

Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde in der Psychiatrischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München durchgeführt, dafür danke ich Herrn Prof. Dr. med. Peter Falkai als dem Leiter dieser Klinik und Herrn Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Möller als dem ehemaligen Klinikleiter.

Herrn Prof. Dr. med. Dan Rujescu möchte ich für die Möglichkeit zur Durchführung der vorliegenden Arbeit in seiner Forschungsgruppe meinen Dank aussprechen. Außerdem möchte ich Frau PD Dr. rer. biol. hum. Ina Giegling und Herrn Prof. Dr. med. Dan Rujescu für die Überlassung des Themas und die Bereitstellung der technischen Voraussetzungen danken.

Besonders herzlich danke ich Frau Dr. rer. biol. hum. Annette Hartmann, die mir stets Ansprechpartnerin war und meine Dissertation durch ihre Ideen, ihre konstruktive Kritik und kompetente Korrektur bereicherte.

Selbstverständlich gilt mein Dank auch den vielen freiwilligen Teilnehmern dieser Studie, durch deren Hilfe diese Forschungsarbeit erst möglich wurde.

Ich danke meinem lieben Mann Volker, der mir stets Mut zugesprochen und mich in meiner Arbeit bestärkt hat.

Und nicht zuletzt danke ich meiner Mutter Sonia, die in jeglicher Hinsicht die Grundsteine für meinen Weg gelegt hat.