

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

Direktor: Herr Prof. Dr. med. Peter Falkai

Assoziation des TPH2-Gens mit Schizophrenie und kognitiven Phänotypen

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

vorgelegt von
Ioanna Istampoulouoglou

aus

Athen

2022

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dan Rujescu

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Peter Bartenstein

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: PD Dr. rer. biol. hum. Ina Giegling

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 10.02.2022

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	1
1. Einleitung	3
1.1. Schizophrenie.....	3
1.1.1. Klassifikation und Diagnosestellung	3
1.1.2. Epidemiologie	6
1.1.3. Ätiopathogenese	7
1.1.4. Genetische Einflussfaktoren.....	8
1.1.5 Familien-, Zwillings- und Adoptionsstudien	8
1.1.6. Kopplungs- und Assoziationsstudien.....	10
1.1.7. Umweltassoziierte Risikofaktoren	19
1.1.8. Neurobiochemische Hypothesen	21
1.2. Gedächtnis	24
1.2.1. Lernen und Gedächtnis	24
1.2.2. zeitliche und inhaltliche Klassifikation des Gedächtnisses	25
1.2.3. neuronale Grundlagen: Anatomie und Physiologie	28
1.2.4. Genetische Aspekte	31
1.2.5. Kognitive Leistungen bei der Schizophrenie	35
1.3. Tryptophanhydroxylase 2 (TPH2)	38
1.3.1. TPH und Serotoninmetabolismus.....	38
1.3.2. TPH-Isoformen	38
1.3.3. Humane TPH2	39
1.3.4. TPH2 und psychiatrische Erkrankungen	41
1.3.5. TPH2 und kognitive Leistungen	44
2. Fragestellung.....	48
3. Material und Methoden	49
3.1. Voraussetzungen der Studiendurchführung	49
3.2. Datengewinnung	49
3.3. Studienart und Stichprobenbeschreibung.....	50
3.4. Einschlusskriterien der gesamten Stichprobe.....	50
3.5. Auswahlverfahren der Kontrollgruppe	51
3.5.1. Telefonscreening.....	51
3.5.2. Anamnesebogen	51
3.5.3. klinische Untersuchung	52
3.5.4. Neuropsychologische Testungen	52

Inhaltsverzeichnis

3.6. Auswahlverfahren der Patienten mit Schizophrenie	53
3.6.1. Standardisierte Anamnese	54
3.6.2. Diagnoseverifizierung nach den DSM-IV-Kriterien	54
3.7 Wechsler Memory Scale Revised (WMS-R)	55
3.7.1. Untertests der WMS-R	57
3.7.2. Auswertung der WMS-R.....	63
3.7.3. Normen und Interpretationshinweise der WMS-R.....	64
3.7.4. statistische Eigenschaften.....	65
3.8. Laborverfahren	67
3.8.1. DNA-Extraktion	67
3.8.2. Messung und Einstellung der DNA-Konzentration	69
3.8.3. SNP Genotypisierung nach dem iPLEX Verfahren	71
3.9. Statistische Auswertung	77
4. Ergebnisse.....	80
4.1. Stichprobenbeschreibung.....	80
4.1.1. Fall-/Kontroll-Stichprobe.....	80
4.1.2. Kognitionsstichprobe	81
4.2. Beschreibung der TPH2-Polymorphismen	82
4.3. TPH2 und Schizophrenie.....	84
4.4. TPH2 und Gedächtnisleistung.....	88
4.4.1. Assoziation der SNPs mit den fünf Leistungsaspekten der WMS-R	88
4.4.2. Assoziation der SNPs mit den Untertests der WMS-R....	91
4.5. Haplotypen des TPH2-Gens.....	95
4.5.1. Assoziation mit den fünf Leistungsaspekten der WMS-R.....	96
4.5.2. Assoziation mit den Untertests der WMS-R	97
5. Diskussion	101
5.1. Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse.....	101
5.2. Diskussion der Methoden	105
5.3. Diskussion der Ergebnisse	118
5.4. Ausblick.....	124
Abkürzungsverzeichnis.....	126
Literaturverzeichnis	131
Danksagung	154
Affidavit.....	155

**Meiner lieben Großmutter, Mairi,
gewidmet**

Zusammenfassung

Die Schizophrenie ist eine multifaktorielle und polygene Krankheit. Es wird davon ausgegangen, dass dabei das Zusammenspiel zwischen mehreren Genen mit einem schwachen bis mäßigen Effekt und Umweltrisikofaktoren zu einer Manifestation der Krankheit führt. Eine Beeinträchtigung kognitiver Fähigkeiten stellt ein Kernsymptom der Schizophrenie dar.

Zudem spielt der Neurotransmitter Serotonin eine entscheidende Rolle bei mehreren Vorgängen, die bei der Schizophrenie gestört sind, unter anderem bei der Steuerung sowohl der Exekutivfunktion und des sensorischen Gatings als auch von Emotionen und Entscheidungs-, Lern- bzw. Gedächtnisprozessen. Da die Serotonin-Biosynthese im ZNS durch das Isoenzym Tryptophanhydroxylase 2 (TPH2) reguliert wird und die Relevanz des serotonergen Systems für die Schizophrenie - basierend auf den Befunden einer veränderten Expression bestimmter Serotoninrezeptoren sowie einer gestörten Serotoninfunktion im Gehirn der Erkrankten - belegt ist, liegt die Untersuchung daran beteiligter Gene nahe.

Im Fall des TPH2-Gens und seiner Assoziation mit der Schizophrenie bzw. dem intermediären Phänotypen Kognition sind die Ergebnisse aktuell kontrovers. Ziel der hier vorliegenden Studie war entsprechend, den Zusammenhang zwischen Variationen des TPH2-Gens und Schizophrenie durch eine Fall-Kontroll-Assoziationsstudie, sowie den Einfluss auf kognitive Parameter in einem Endophänotypansatz zu überprüfen.

Dazu wurden 936 Patienten und 2330 Kontrollen für 7 SNPs des TPH2-Gens genotypisiert, wovon zwei in der 5'-Genregion (rs11178997 und rs11178998) und die weiteren fünf SNPs in Introns lokalisiert waren (rs4341581, rs7954758, rs10784941, rs4565946 und rs2129575). Konsistent zu den bisherigen Ergebnissen anderer Veröffentlichungen konnte keine Assoziation zwischen den untersuchten TPH2-SNPs und der Schizophrenie nachgewiesen werden.

Neben dieser Fragestellung wurde bei einem Teil der Stichprobe die kognitive Leistung mit der WMS-R-Testbatterie untersucht. Bei einigen Untertests bzw. Leistungsaspekten ergaben sich zum einen nominal signifikante Zusammenhänge mit der Genotypverteilung der SNPs rs4565946 und rs10784941, mit jeweils besseren Leistungen der Träger des T-Allels (rs4565946) bzw. des G-Allels (rs10784941). Diese

Zusammenfassung

SNPs waren auch in den aus 5 SNPs gebildeten Haplotypen enthalten, die ebenfalls mit verschiedenen Subskalen assoziiert waren.

Diese Beobachtungen sind als erste Hinweise für einen Einfluss genetischer Variationen des TPH2 Gens auf kognitive Leistungen zu betrachten, wobei aufgrund der aktuell fehlenden vergleichbaren bzw. ungenügenden Studienlage die Durchführung weiterer und größerer Studien zur Bestätigung oder Widerlegung der Ergebnisse unabdingbar ist.

1. Einleitung

1.1. Schizophrenie

Vor 100 Jahren führte Emil Kraepelin ein singuläres Krankheitskonzept für die Schizophrenie ein. Dieses hat sich seitdem oftmals und in verschiedener Weise gewandelt, so dass die Schizophrenie nicht mehr als eine singuläre und einheitliche Erkrankung reiner endogener Genese, sondern eher als ein heterogenes Syndrom multifaktorieller Ätiopathogenese betrachtet wird (Keshavan et al., 2013; Lichtermann et al., 2000).

1.1.1. Klassifikation und Diagnosestellung

Zur Diagnosestellung und Einordnung der Schizophrenie werden i.d.R. die operationalisierten Kriterien von zwei Klassifikationssystemen benutzt, nämlich die des International Classification of Diseases (ICD-11, Volpe, 2017) und des Diagnostic and Statistical Manual (American Psychiatric Association, 2013). Im Folgenden werden die Leitsymptome für die Schizophrenie anhand der diagnostischen Leitlinien nach DSM-5 aufgeführt (Tabelle 1.1).

Die ersten vier erwähnten Symptome des A-Kriteriums werden zur Positivsymptomatik der Schizophrenie eingeordnet (Zubin, 1985), sich klinisch deutlich beeindruckend präsentiert und vor allem die floride Phase (d.h. den akuten Schub) kennzeichnet (Andreasen & Olsen, 1982).

Beim Wahn, dem ersten Symptom der A-Kriterien nach DSM-5, handelt es sich um eine inhaltliche Denkstörung, die sehr häufig bei Schizophreniepatienten vorkommt. Die häufigsten Wahnformen mit jeweils unterschiedlichem Inhalt stellen der Beeinträchtigungs- bzw. Verfolgungswahn sowie der Beziehungswahn dar. Typischerweise treten oft bizarre Wahnvorstellungen hervor, die allgemein völlig unglaubwürdig, abgehoben und nicht nachvollziehbar sind bzw. nicht aus normalen Lebenserfahrungen (z.B. in Kontakt mit Außerirdischen stehen) ableitbar sind (American Psychiatric Association, 2013; AMDP, 2007; Berger 2012).

Tabelle 1.1: Diagnostische Kriterien (A-E) für Schizophrenie gemäß DSM-5 (gekürzt nach „Referenz“)

A) **Charakteristische Symptomatik:** Mindestens 2 der unten genannten Symptome müssen während der sog. „floriden Phase“ stark ausgeprägt bzw. erfüllt sein. Beim Vorhandensein vom bizarren Wahn oder von akustischen Halluzinationen im Sinne von kommentierenden/dialogisierenden Stimmen ist nur ein Symptom erforderlich.

1. Wahn
2. Halluzinationen
3. Desorganisierte Sprechweise
4. Grob desorganisiertes oder katatonisches Verhalten
5. Negative Symptome (d.h. Affektverflachung, Alogie, Willensschwäche)

B) **Niveausenkung im Leistungs- und sozialen Bereich:** Soziale/berufliche Leistungseinbußen in einem oder mehreren Funktionsbereichen (wie Arbeit, zwischenmenschliche Beziehungen oder Selbstfürsorge) müssen deutlich unter dem Niveau liegen, das vor Erkrankungsausbruch erreicht wurde.

C) **Zeitkriterium:** Zeichen des Krankheitsbildes halten für mindestens 6 Monate an. Dabei muss noch wenigstens eine „floride“ Phase (Abschnitt, in dem die Symptome aus dem A-Kriterium besonders deutlich und akut auftreten) von mind. einem Monat Dauer (oder kürzer bei erfolgreicher Behandlung) enthalten werden. In der Prodromal- sowie Residualperiode (d.h. vor- und nach der „floriden“ Phase) können sich negative A-Symptome in ausgeprägter Form und eventuell positive A-Symptome in abgeschwächter Form zeigen.

D) **Ausschluss einer schizoaffektiven und einer affektiven Störung mit psychotischen Merkmalen**

E) **Ausschluss einer organischen oder substanzbedingten Ursache:** Das Krankheitsbild darf nicht durch die direkten körperlichen Auswirkungen einer Substanz (wie Drogenabhängigkeit, Medikation) oder eines medizinischen Krankheitsfaktors ausgelöst sein

Einleitung

Bei den Halluzinationen, dem zweiten Symptom der A-Kriterien, geht es vor allem um akustische Halluzinationen, die sich charakteristischerweise als dialogisierende, kommentierende oder imperative Stimmen manifestieren sowie Zonästhesien (bizarre Leibempfindungen) sowie Geruchs- und Geschmackshalluzinationen (AMDP, 2007; Berger, 2012).

Die desorganisierte Sprechweise, das dritte Symptom der A-Kriterien, gehört zu den formalen Denkstörungen, d.h. Störungen des Denkablaufs. Typisch ist ein sprunghafter und dissoziierter Gedankengang auch als Denkzerfahrenheit (Inkohärenz) bezeichnet, mit fehlenden logischen und assoziativen Verknüpfungen. Dabei werden zusammenhanglose Denkinhalte innerhalb eines Satzes aneinandergereiht, die vom zerstörten Satzbau (Paragrammatismus) bis hin zur völligen Unverständlichkeit (Schizophasie) reichen können. Auch Neologismen sowie Vorbeireden sind häufig. (Schultze-Lutter, 2009)

Beim groben desorganisierten Verhalten ist die Verhaltenskontrolle beeinträchtigt, wobei albernes läppisches Benehmen sowie spontane Erregungszustände hervortreten. Dieses Symptom kann sich in allen Arten zielgerichteten Verhaltens zeigen. Dabei können Betroffene Schwierigkeiten bei der Durchführung von Alltagsaktivitäten wie der eigenen Nahrungszubereitung oder der Aufrechterhaltung von Hygiene und Körperpflege haben. Sie sehen häufig unordentlich aus oder sind ungewöhnlich gekleidet (z.B. Winterkleidung an heißen Tagen). Bemerkbar ist noch ein unangemessenes sexuelles Verhalten (z.B. öffentliche Masturbation) sowie spontane Erregung im Sinne von Schreien oder Fluchen. Im Fall eines katatonen Verhaltens ist die Reagibilität auf Außenreize gestört. Mögliche Manifestationszustände derartiger psychomotorischer Störungen sind die folgenden: Echolalie und Echopraxie, übermäßige sinnlose motorische Aktivität (katatone Erregung), motorische Unbeweglichkeit in Form von Stupor oder Katalepsie sowie merkwürdige Willkürbewegungen im Sinne von haltungsstereotypen Bewegungsabläufen (freiwilliges Einnehmen und Beibehalten unsinniger und bizarrer Haltungen), von ausgeprägten Manierismen oder von außergewöhnlichem Grimassieren. (AMDP, 2007; Berger, 2012; Schultze-Lutter, 2009)

Das letzte A-Kriterium repräsentiert die Negativsymptomatik, welche bei Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu gesunden Personen nicht oder in geringerem Ausmaß auftritt (Zubin, 1985). Ausschließlich negative Symptome kennzeichnen häufig die

prodromalen und residualen Perioden der Störung und imponieren oft als ein zeitlich überdauerndes Merkmal der Krankheit (Andreasen & Olsen, 1982). Deswegen spielen sie meistens eine entscheidende Rolle für das Ausmaß der psychosozialen Beeinträchtigung der Betroffenen sowie für deren Lebensqualität. Zu dem Diagnoseschema vom DSM-5 zählen drei solcher Symptome: die Affektverflachung, eines der häufigsten Symptome der Schizophrenie, die sich besonders im Sinne von Teilnahmslosigkeit und motorischer bzw. mimischer Starrheit zeigt, die Alogie (Sprachverarmung mit vermindertem Redefluss und verminderter Redemenge) sowie die Willensschwäche (Unfähigkeit, zielgerichtete Aktivitäten zu beginnen und zum Ende zu führen). Im Unterkapitel „zugehörige Merkmale und Störungen“ vom DSM-5 werden weitere negative Symptome erwähnt, u.a. Ich-Störungen (Derealisation, Depersonalisation), Anhedonie (Verlust von Interesse und Freude), inadäquater Affekt, dysphorische Verstimmungen und Konzentrations- bzw. Gedächtnisstörungen.

1.1.2. Epidemiologie

Sowohl die Lebenszeitprävalenzrate als auch die Inzidenz für Schizophrenie variiert je nach Land und Kultur (Mura et al., 2012), jedoch beträgt die geschätzte Gesamtrate ca. 0.5-1% (Giegling et al., 2017). Zudem scheint die Prävalenz bei niedrigen sozio-ökonomischen Gruppen höher zu sein, was aufgrund des sozialen Abstiegs der Betroffenen im Verlauf der Erkrankung (soziale Drifthythese) erklärbar sein könnte. Des Weiteren wurde ein signifikantes häufigeres Auftreten der Erkrankung auch bei Migranten festgestellt (Mura et al., 2012). Laut einem Literaturreview von der Forschungsgruppe Szkultecka-Debek et al. variiert die derzeitige Lebenszeitprävalenzrate für Schizophrenie im Zentral- und Westeuropa zwischen 0.4% und 1.4% (Szkultecka-Debek et al., 2015). Außerdem ist die Wahrscheinlichkeit für Männer an Schizophrenie zu erkranken mit einem relativen Risiko von 1,4 größer als bei Frauen (Aleman et al., 2003). Geschlechtsunterschiede werden auch beim Erstmanifestationsalter gefunden. Während dieses bei Männern durchschnittlich bei 21 Jahren liegt, tritt die Erkrankung bei Frauen i.d.R. halbes Jahrzehnt später auf (Hafner et al., 1991). Darüber hinaus ist bei Frauen noch ein zweiter Erkrankungsgipfel um das 50. Lebensjahr zu beobachten. Obwohl somit schon 90% der Männer vor ihrem 30. Geburtstag erstmals betroffen sind, beträgt der entsprechende Frauenanteil nur annähernd 65%. Bezüglich der standardisierten Mortalitätsrate wurde nach Evaluation

von drei systematischen Reviews gefunden, dass Individuen mit Schizophrenie ein 2- bis 3-fach erhöhtes Mortalitätsrisiko haben, wobei dieser signifikante Unterschied während der letzten Jahrzehnte zugenommen hat (McGrath et al., 2008).

1.1.3. Ätiopathogenese

Die Schizophrenie gilt als eine multifaktoriell bedingte komplexe organische Hirnstörung (Hufner et al., 2015). Die Tatsache, dass dabei sowohl genetische als auch exogene Faktoren eine wichtige Rolle spielen, deren Interaktion miteinander entscheidend und notwendig für die Prädisposition bzw. Manifestation der Erkrankung ist, gilt als gesichert.

In den letzten Jahren wurde die Hypothese einer neuronalen Entwicklungsstörung allgemein akzeptiert (Rapoport et al., 2012), die den ersten Entstehungsabschnitt der Erkrankung erklärt. Dieser ist durch diverse hirnstrukturelle Veränderungen sowie spezielle neurophysiologische bzw. biochemische Merkmale gekennzeichnet, die durch verschiedene prä- oder perinatal wirkende genetische und/oder exogene Faktoren bedingt sind.

Die „three hit“-Hypothese postuliert, dass (schon vor der Geburt) eine gewisse genetische Prädisposition im Sinne einer erhöhten Vulnerabilität („first hit“), an einer Schizophrenie zu erkranken, existiert. Es scheint eine zweite Schädigung während des frühen Lebens („second hit“) im weiteren zerebralen Reifungsprozess notwendig zu sein, damit diese bereits vorhandene Anfälligkeit weiter verstärkt wird bzw. sich erst dann daraus das Vollbild der Erkrankung entwickelt. Von besonderer Relevanz sind hier sowohl die durch psychisch belastende Erlebnisse resultierende genetische Modifizierung bestimmter Gehirnschaltkreise als auch die bis zur späten Adoleszenz reichende Exposition an postnatale exogene Risikofaktoren wie Drogen und ungünstige psychosoziale Stressoren. Diese o.g. ungünstigen Faktoren beeinflussen das emotionale und kognitive Verhaltenspotential der Person, an weitere stressige Erfahrungen im späteren Leben verhältnismäßig zu adaptieren bzw. solche Situationen erfolgreich zu bewältigen, so dass die bereits vorhandene Anfälligkeit weiter erhöht wird („third hit“) (Daskalakis et al., 2013).

1.1.4. Genetische Einflussfaktoren

Die Schizophrenie stellt eine komplexe psychische Erkrankung multifaktorieller Ätiopathogenese dar, welche nicht monogen, sondern polygen bedingt ist, und somit nicht den Mendelschen Regeln unterliegt (Maier et al., 2006). Einerseits spielt die in Familien-, Zwillings- und Adoptionsstudien gesicherte genetische Komponente eine enorme Rolle, andererseits reicht sie alleine nicht, um die Ätiologie der Schizophrenie vollständig zu erklären. Die Heritabilität der Schizophrenie beträgt bis zu 80%, so dass bei einem erkrankten Elternteil die Wahrscheinlichkeit einer Übertragung der Erkrankung beim Nachkommen ca. 13% beträgt. Falls beide Eltern von der Erkrankung betroffen sind, dann beträgt das Risiko über 20% (Janoutova et al., 2016).

Nach bisherigem Wissenstand führt ein Zusammenspiel mehrerer Genorte mit jeweils einem schwachen bis mäßigen Beitrag in Verbindung mit Umweltrisikofaktoren (Gen-Umwelt-Interaktion) zur Krankheitsentstehung (Modinos et al., 2013). Aufgrund der genetischen Heterogenität steckt nicht immer dieselbe Genkombination hinter dem Erscheinungsbild der Erkrankung, sondern das Zusammenwirken jeweils verschiedener Gene (Kendler & Diehl, 1993). Ziel der aktuellen molekulargenetischen Forschung ist die Identifizierung dieser Gene. Mittels genomweiter Kopplungs- und Assoziationsstudien werden sowohl potentielle Suszeptibilitätsgene als auch mehrere in Frage kommende Punktmutationen im Sinne von Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNPs) sowie strukturelle Veränderungen im Sinne von Kopieanzahlvariationen (CNVs) näher untersucht. Allerdings bleibt trotz intensiver Forschung weiterhin unklar, wie viele Genorte und mit welchem anteiligen Risiko tatsächlich eine Rolle bei der Prädisposition spielen, sowie welche interagierenden Genkonstellationen relevant sind (Kirov et al., 2005).

1.1.5. Familien-, Zwillings- und Adoptionsstudien

Seit langem ist bekannt, dass die Schizophrenie neben einem überwiegend sporadischen Auftreten eine familiäre Häufung aufweist, wobei das Erkrankungsrisiko mit zunehmendem genetischem Verwandtschaftsgrad mit dem betroffenen Familienmitglied ansteigt. Somit erhöht sich das kumulative Lebenszeitrisiko bei Drittgradangehörigen eines Schizophreniepatienten nur geringfügig, nämlich von ca. 0,7% in der Allgemeinbevölkerung auf 2-3%, bei Zweitgradangehörigen auf 3-6% und bei Erstgradangehörigen auf ca. 9% (Gottesman et al., 1987; Lichtenstein et al., 2009).

Die Suche von Familienstudien nach einer spezifischen familiären und genetischen Homogenität der einzelnen klinischen Subtypen brachte keine reproduzierbaren Ergebnisse (Kendler & Diehl, 1993).

Mittels Zwillings- bzw. Adoptionsstudien sollte zunächst abgeklärt werden, ob diese in Familienstudien nachgewiesene vorliegende Familiarität genetisch oder/und durch familiäre Umgebungsfaktoren bedingt ist. Zwillingsstudien sollten das Ausmaß genetischer Übereinstimmung (Konkordanz) zwischen ein- und zweieiigen Paaren bei annähernd gleichen Umgebungsbedingungen unabhängig von der Eiigkeit vergleichen und somit indirekt den Anteil der durch genetische Faktoren erklärbaren ätiologischen Varianz, d.h. der Heritabilität der Erkrankung schätzen (Tandon et al., 2008). Adoptionsstudien dienen ebenfalls der Entdeckung genetischer Einflussfaktoren, indem sie über die Gegenüberstellung von biologischen bzw. Adoptionsfamilien auch die Relevanz bzw. den Beitrag von familiären nicht genetischen Umgebungsfaktoren sowie auch von Gen-Umgebungs-Interaktionen prüfen. Laut zahlreichen Zwillingsstudien beträgt das relative Erkrankungsrisiko bei dizygoten Zwillingen, welche eine genetische Ähnlichkeit von etwa 50% aufweisen, 10-15%, wohingegen es bei monozygoten Zwillingen, welche fast 100% der genetischen Effekte teilen, auf 40-50% ansteigt (Tandon et al., 2008). Ebenso hoch ist das Risiko für die Kinder zweier betroffener Eltern (Tandon et al., 2008). Die durch Zwillingsstudien geschätzte Heritabilität (bedingt durch allein sowie in Interaktion mit der Umwelt wirkende genetische Faktoren) liegt bei ca. 80% (Sullivan et al., 2003). Laut populationsbasierten Familienstudien, beträgt die echte Einschätzung jedoch annähernd 60% (Lichtenstein et al., 2009) und kann noch geringer sein, sobald Gen-Gen- (Zuk et al., 2012) und Gen-Umwelt-Interaktionen (van Os & Sham, 2003) berücksichtigt werden. Die unvollständige Konkordanz zwischen monozygoten Zwillingen weist darauf hin, dass auch nichtgenetische Ursachenfaktoren relevant sind (Riley & McGuffin, 2000). Zudem sind epigenetische Mechanismen ebenfalls denkbar (Mill et al., 2008). In Adoptionsstudien wurde sowohl eine deutliche genetische Teildetermination als auch eine starke Umweltrelevanz nachgewiesen. Es wurde beobachtet, dass das Schizophrenie Risiko für früh adoptierte Kinder gesunder biologischer Eltern durch eine Familie mit einem an Schizophrenie leidendem Elternteil nicht erhöht ist, während das schon erhöhte Erkrankungsrisiko von früh adoptierten Kindern biologischer Eltern mit Schizophrenie durch gesunde Adoptiveltern erhalten bleibt (Tienari et al., 2004). Allerdings kann ein ungünstiges Adoptionsmilieu im Sinne

von emotional belastenden und konflikthafter Familienverhältnissen in Interaktion mit einer schon vorliegenden genetisch vermittelten Vulnerabilität eines Familienangehörigen, die Wahrscheinlichkeit zur Erkrankungsmanifestation erhöhen (Tienari et al., 2004).

1.1.6. Kopplungs- und Assoziationsstudien

In der molekulargenetischen Forschung werden generell zwei komplementäre Verfahren benutzt, nämlich Kopplungs- und Assoziationsstudien. Kopplungsstudien beschäftigen sich mit der gemeinsamen Heredität von genetischen Varianten und einer bestimmten Erkrankung auf familiärer Ebene (bei Geschwisterpaaren, Trios, sowie Stammbäumen mit mehreren betroffenen Verwandten, sog. Multiplexfamilien). Kopplungsstudien beruhen auf der Genkartierung. Dabei ist der erste Schritt die Identifizierung der mit der jeweils relevanten Erkrankung verbundenen Kandidatenregionen, sog. Quantitative Trait Loci (QTL), mithilfe von DNA-Markern. Je näher sich ein derartiger genetischer Marker an einer Kandidatenregion bzw. an einem noch unbekanntem krankheitsverursachenden Gen auf dem gleichen Chromosom befindet, mit umso geringerer Wahrscheinlichkeit wird er von dieser Region bzw. diesem Gen während der Meiose getrennt (Vink & Boomsma, 2002). Segregieren beide überzufällig häufig in Familien, d.h. werden sie gemeinsam vererbt, dann besteht zwischen dem Marker und der Erkrankung eine Kopplung. Kopplungsstudien eignen sich besonders zum Auffinden von Genen mit großem Effekt und sind bei monogenen Krankheiten sehr erfolgreich (Rujescu, 2008).

Unter der Annahme, Gene mit einer Hauptwirkung auf die Schizophrenie identifizieren zu können, fanden die ersten Kopplungsuntersuchungen zur Schizophrenie statt, wobei erste positive Hinweise (Sherrington et al., 1988) später nicht repliziert werden konnten (St Clair et al., 1989). Deswegen wurden Vermutungen geäußert, dass äußerst hoch penetrante Genmutationen nur ausnahmsweise vorkommen bzw. sogar vollständig fehlen (McGuffin & Owen, 1996), sowie dass mehrere Suszeptibilitätsgene mit jeweils geringem Einfluss bzw. niedriger Penetranz eine ätiologische Rolle einnehmen (Lichtermann et al., 2000). Seitdem die Entschlüsselung des menschlichen Genoms (Lander et al., 2001) die Durchführung genomweiter Kopplungsstudien ermöglichte, wurden zwar einige Kopplungen lokalisiert, allerdings ergaben sich aus

den Ergebnissen jeweils sehr große Kandidatenregionen mit mehreren tausend möglichen Genen sowie häufig uneinheitliche Befunde (Giegling et al., 2008).

Infolgedessen wurden drei Metaanalysen durchgeführt, die verschiedene Hinweise auf Kopplungen bestätigen, sowie eine größere Übereinstimmung in den Ergebnissen der bisherigen Kopplungsstudien finden konnten als bis dahin angenommen. Badner und Gershon deuteten auf die chromosomalen Regionen 8p, 13q und 22q, welche Suszeptibilitätsgene tragen könnten (Badner & Gershon, 2002). Die Metaanalyse der Forschungsgruppe von Lewis enthielt Daten von 20 genomweiten Kopplungsstudien mit insgesamt 1208 Stammbäumen sowie über 2900 Patienten und verwies auf eine Kopplung folgender chromosomaler Regionen mit Schizophrenie: 1p13.3-q23.3, 2p12-q22.1, 2q22.1-q23.3, 3p25.3-p22.1, 5q23.2-q34, 6pter-p22.3, 6p22.3-p21.1, 8p22-p21.1, 11q22.3-q24.1, 14pter-q13.1, 20p12.3-p11, 22pter-q12.3 (Lewis et al., 2003). Teilweise konnten diese Ergebnisse in einer Metaanalyse von Ng et al. repliziert werden, die 32 genomweite Kopplungsstudien mit 3255 Familien und 7413 genotypisierten Patienten untersuchte. Dabei handelte es sich insbesondere um die Regionen 2q und 5q aber auch die chromosomalen Bereiche 1q, 3q, 4q, 8p und 10q zeigten Hinweise auf eine Kopplung (Ng et al., 2009). Im Rahmen eines Projektes zur Analyse psychiatrischer Studien erfolgte 2014 noch eine Metaanalyse aller vom Zentrum der Humangenetik-Initiative (HGI) ab 2011 verfügbaren Daten durchgeführter Kopplungsstudien über Schizophrenie. Zudem handelte es sich um ein Kollektiv aus 970 Multiplexfamilien mit 4023 phänotypisierten und 4208 genotypisierten Individuen. Dabei zeigte sich u.a. auch eine partielle Kopplung der Regionen 5p14.1 und 10q26.12 (Vieland et al., 2014).

Jedoch gelingt mittels Kopplungsstudien weder ein direkter Nachweis von bei der Schizophrenie zu erwartenden Dispositionsgenen mit minimem Krankheitseinfluss, noch die Identifizierung der eigentlichen, verursachenden DNA-Variationen. Allein mit diesem Verfahren können mit dem Aufspüren gekoppelter Regionen zunächst nur die groben chromosomalen Loci (Kandidatenregionen) eingegrenzt werden, die wahrscheinlich Suszeptibilitätsgene enthalten (Rujescu, 2008).

Im Gegensatz dazu sind Assoziationsstudien auch für die Suche nach Dispositionsgenen mit relativ geringem krankheitsinduzierendem Effekt geeignet und stellen somit eine bevorzugte Vorgehensweise der molekulargenetischen

Grundlagenforschung der Schizophrenie dar. Allerdings ist dabei das Risiko falsch positiver bzw. negativer Resultate erhöht (Hunter & Kraft, 2007).

Assoziationsstudien basieren auf einem statistischen Vergleich der Allelfrequenzen von (relevanten) genetischen Polymorphismen oder Haplotypen (Allelreihenfolge mehrerer Marker auf einem Chromosom) zwischen Patienten und gesunden Kontrollen. Dabei dürfen die Gruppenmitglieder miteinander nicht verwandt sein (Giegling et al., 2008). Kommt eine Variation signifikant häufiger in der Patientenstichprobe als in der gesunden Kontrollgruppe vor, dann besteht eine Assoziation dieses genetischen Markers mit der Erkrankung. Solche Polymorphismen kommen natürlicherweise in unterschiedlicher Häufigkeit in der Sequenz des humanen Genoms vor. Neben SNPs (Single Nucleotide Variants/Polymorphisms; Einzelnukleotid-Polymorphismen), d.h. Variationen einzelner Basenpaare mit einer minimalen Allelfrequenz (MAF) von mehr als 1%, welche die häufigsten und am besten untersuchten Polymorphismen darstellen, existieren eine Reihe weiterer seltener genetischer Variationen, u. A. seltene Einzelbasenaustauschpolymorphismen mit einer MAV < 1%, CNVs (Gene Copy Number Variants; Genkopieanzahlvarianten), de novo Mutationen (DNMs/DNVs) und ultraseltene Varianten (URVs). CNVs sind strukturelle Variationen, welche mittels Änderung der Anzahl der jeweils vorliegenden Kopien bestimmter Gene interindividuelle Unterschiede verursachen, so dass die betroffenen genetischen Regionen dann in niedrigerer (hervorgerufen durch Deletionen, sog. Mikrodeletionen) bzw. höherer (hervorgerufen durch Duplikationen) Kopienanzahl vorliegen. Sie treten viel seltener als SNPs auf, betreffen eine längere chromosomale Region und können somit auch das Erkrankungsrisiko drastisch erhöhen (Schwab & Wildenauer, 2013). Gemäß mehreren Studien enthält das menschliche Genom bis zu 25% ubiquitär verteilte CNVs, welche der Entwicklung sowie der interindividuellen Variabilität dienen und für verschiedene Erkrankungen verantwortlich sind (Zhuo et al., 2017). „Als de novo Mutationen werden solche genannt, die sporadisch entweder in der Keimbahn der Eltern oder in einem frühen Stadium der embryonalen Entwicklung des Nachkömmlings auftreten, so dass diese nur bei betroffenen Personen, aber nicht bei den Eltern nachgewiesen werden können“ (Chen et al., 2015).

Über 1000 Kandidatengen-Assoziationsstudien wurden publiziert, die weitgehend widersprüchliche Ergebnisse erbrachten (Allen et al., 2008). Einige ätiopathologisch interessante Kandidatengene inkl. deren Proteinprodukte, die teilweise kontrovers

diskutiert wurden, stellten NRG1 (Neuroregulin 1), DTNBP1 (Dysbindin), 5-HT-2A (Serotoninrezeptor 2A), GRM3 (metabotroper Glutamatrezeptor 3), DRD1-4 (Dopaminrezeptoren D1–D4), COMT (Catechol-O-Methyltransferase), DISC1 (Disrupted in Schizophrenia 1), RGS4 (Regulator of G-protein signaling 4), DAOA (D-amino acid oxidase activator) bzw. DAAO (D-amino acid oxidase), GABRB2, GRIN2B, IL1B, MTHFR und TPH1 dar (Allen et al., 2008; Kirov et al., 2005; Tandon et al., 2008).

Außerdem konnten Straub und Weinberger 2006 in einer Metaanalyse zeigen, dass folgende 17 Gene mit der Schizophrenie assoziiert sind: RGS4, DISC1, GAD1, ERBB4, DTNBP1, MUTED, GRM3, NRG1, PPP3CC, OFCC1, FEZ1, DAAO, DAOA, AKT1, CHRNA7, COMT und PRODH (Straub & Weinberger, 2006). Zudem wurde 2008 in einer groß angelegten Metaanalyse ebenfalls eine signifikante Assoziation von insgesamt 24 Polymorphismen im Bereich der Gene APOE, COMT, DAO, DRD1, DRD2, DRD4, DTNBP1, GABRB2, GRIN2B, HP, IL1B, MTHFR, PLXNA2, SLC6A4, TP53 und TPH1 gefunden (Allen et al., 2008).

Bemerkenswert ist jedoch, dass auch bei Kandidatengen, welche in unabhängigen Studien am häufigsten repliziert wurden und somit am vielversprechendsten erschienen, erhebliche Unterschiede zwischen Studien bei den assoziierten SNPs bzw. ihren Allelen und Haplotypen besteht (Sanders et al., 2008; Sullivan, 2008). Insgesamt müssen die Ergebnisse aus Kandidatengen-basierten Assoziationsstudien mit Vorsicht interpretiert werden, weil neben möglichen „Falsch-Positiven“-Befunden, die ohne Replikation publiziert wurden, viele Studien nur geringe Fallzahlen aufweisen.

In den letzten Jahren haben die Weiterentwicklung der Genotypisierungstechniken bzw. die breite Verfügbarkeit von Hochdurchsatzverfahren die parallele Genotypisierung von über einer Million SNPs in einer Person ermöglicht, so dass der Trend hin zu hypothesenfreien Ansätzen, den genomweiten Assoziationsstudien (GWAs) geht. Hierzu sind mindestens 500000 geeignet platzierte Marker sowie sehr umfangreiche Fall-Kontroll-Stichproben zwischen 10000 und 30000 Studienteilnehmern erforderlich (Dudbridge & Gusnanto, 2008; O'Donovan et al., 2009).

O'Donovan et al. veröffentlichten 2008 die erste genomweite Assoziationsstudie, die die beiden oben erwähnten Voraussetzungen erfüllte. Zunächst wurden 479 Patienten und 2937 Probanden eingeschlossen und dadurch 12 signifikante genetische Loci identifiziert. Drei davon blieben im Rahmen eines Follow-ups inkl. einer Metaanalyse

weiterhin signifikant und zeigten eine starke Assoziation mit der Schizophrenie, u.a. das Suszeptibilitätsgen ZNF804A (Zinc finger protein 804A) auf dem Chromosombereich 2q32.1 (O'Donovan et al., 2008), welches später in zahlreichen Studien ebenfalls repliziert werden konnte (Schwab & Wildenauer, 2013).

Im folgenden Jahr wurde von Stefansson et al. eine weitere Studie durchgeführt, welche zur Identifikation von 3 neuen Loci für die Schizophrenie führte, nämlich „im Bereich der Großen MHC-Region (Major Histocompatibility Complex) auf 6p21.3-22.1 und der Gene für Neurogranin (NRGN) auf 11q24.2 sowie für den Transkriptionsfaktor 4 (TCF4) auf 18q21.2“ (Stefansson et al., 2009). Die signifikanten Resultate der MHC-Region wurden dann in zwei weiteren Studien mit großen Stichproben bestätigt (Schwab & Wildenauer, 2013). Die mehrmals nachgewiesene, jedoch initial unerklärliche Relevanz der MHC-Region, welche 18 hochpolymorphe humane Leukozyten-Antigen-Gene (HLA) enthält (Sekar et al., 2016), unterstützte somit die von Stefansson et al. initial vorgeschlagene Hypothese über die Teilnahme des Immunsystems an der Entwicklung einer schizophrenen Erkrankung (Stefansson et al., 2009).

Im Jahr 2011 untersuchten Steinberg et al. eine Follow-up Stichprobe aus 10260 Patienten und 23500 Kontrollprobanden und konnten zwei Assoziationen von geringer Effektstärke entdecken, nämlich einen Marker im Bereich des VRK2-Gens (vaccinia-related kinase 2) sowie einen weiteren zwischen den Genen CCDC68 (coiled-coiled domain containing 68) und TCF4 (Steinberg et al., 2011a).

Gleichzeitig wurde von dem Schizophrenia Psychiatric Genom-Wide Association Study Consortium eine große GWAS durchgeführt, die zusätzlich zu der bisher bekannten MHC-Region und dem TCF4-Gen fünf neue Loci identifizierte. Die stärkste Assoziation mit der Schizophrenie ergab sich hierfür das microRNA-Gen MIR137, einem bekannten Regulator der neuronalen Hirnentwicklung. Eine Kombination mit den Daten von mehr als 16000 Studienteilnehmern mit einer bipolaren Störung führte zusätzlich zu einer signifikanten Assoziation der Gene CACNA1C, ITIH3-ITIH4 und ANK3 (Schwab & Wildenauer, 2013).

In einer Metaanalyse zeigten Shi et al. eine signifikante Assoziation der chromosomalen Regionen 8p12 und 1q24.2 mit der Schizophrenie (Shi et al., 2011).

Eine weitere GWAS wurde 2012 von Rietschel et al. an 11540 Personen durchgeführt und eine signifikante Assoziation einer Region auf Chromosom 11 entdeckt, welche

die Kandidatengene *AMBRA1*, *DGKZ*, *CHRM4* und *MDK* enthält. Diese Ergebnisse konnten unabhängig in einer europäischen Population aus 23206 Studienteilnehmern repliziert werden (Rietschel et al., 2012).

Im selben Jahr untersuchte das Irish Schizophrenia Consortium eine sehr große Stichprobe und konnte die Befunde vorheriger Studien bezüglich einer Assoziation der MHC-Region sowie der Gene *TCF4*, *VRK2* und *ZNF804A* mit der Schizophrenie ebenfalls bestätigen (Irish Schizophrenia Genomics Consortium and the Wellcome Trust Case Control Consortium 2, 2012).

Im Jahr 2013 wurden 22 Loci mittels GWAS identifiziert, wobei 14 davon zum ersten Mal beschrieben wurden. Dabei konnten schon bekannte Marker z.B. in der MHC-Region, im *MIR137*-Gen und in Genen, die an der Calcium-Regulation beteiligt sind, nochmals repliziert werden (Ripke et al., 2013).

Ebenfalls konnten von Hamshere et al. bereits frühere Hinweise auf eine Assoziation von Markern in den Bereichen der Gene *CACNA1C*, *ITIH3-ITIH4* (inter-alpha-trypsin inhibitor heavy chain) sowie ein neuer Marker im Gen *SDCCAG8* (serologically defined colon cancer antigen 8) eine statistische Signifikanz erreichen (Hamshere et al., 2013).

Durch die bislang größte GWA-Studie, welche 36989 Patienten und 113075 Kontrollprobanden einschloss, wurden 128 signifikante SNPs verteilt über 108 unabhängige Loci identifiziert und enthielt 83 bislang unbekannte Regionen. Signifikant assoziiert waren u.a. der Dopaminrezeptor D2 (*DRD2*), und einige an der glutamatergen Neurotransmission und der synaptischen Plastizität beteiligten Gene, wie *GRM3*, *GRIN2A*, *SRR* und *GRIA1*. Außerdem konnten Assoziationen von Genen, die für spannungsabhängige Calciumkanäle kodieren, wie *CACNA1C*, *CACNB2* und *CACNA1I* bestätigt werden (Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2014).

Obwohl in den obengenannten GWAS bis 2014 eine große Anzahl signifikanter SNPs in der Nähe von oder in Kandidatengenen nachgewiesen werden konnte, ergaben es dadurch keine konkreten Hinweise auf eine spezifische Variante mit eindeutigem bzw. direktem funktionellem Effekt auf die Schizophrenie (Coelwij & Curtis, 2018). Die Beteiligung von großen Deletionen an der Entstehung der Schizophrenie, wie z.B. im chromosomalen Bereich 22q11, war allgemein schon lange bekannt (Murphy et al., 1999). Jedoch war die Suche nach potentiell funktionellen und wesentlich kleineren strukturellen Variationen (CNVs) bestehend aus Mikrodeletionen oder -duplikationen

bis vor ein paar Jahren technologisch gar nicht möglich (Schwab & Wildenauer, 2013). Obwohl CNVs im Verhältnis zu assoziierten SNPs selten sind sowie insgesamt 2-3% der Fälle betreffen, haben sie eine höhere Penetranz (Luo et al., 2014) und viel größere Auswirkungen auf das individuelle Krankheitsrisiko als SNPs, mit einer geschätzten Odds Ratio von 2 bis über 60 (Rees et al., 2014). Zudem spielen sowohl Mikrodeletionen als auch Mikroduplikationen eine wichtige Rolle bei der Krankheitsentstehung, weil diese je nach Lage im Genom die Expression sowie Funktion von einem oder sogar mehreren Genen beeinflussen bzw. stören können (Zhuo et al., 2017), woraus eine Änderung der Genkopienzahl resultieren kann (Chen et al., 2015).

Eine Reihe von Studien wies nach, dass die Rate an CNVs bei Schizophreniepatienten höher als bei Gesunden ist (Chen et al., 2015). Unter allen CNVs haben primär die seltenen CNVs eine größere Auswirkung bei schizophrenen Patienten sowie Erkrankten vor dem 18. Lebensjahr im Vergleich zu gesunden Personen (Zhuo et al., 2017). Diese Tatsache könnte eine entscheidende Rolle in der Pathogenese der Erkrankung spielen, insbesondere bei sporadischen Schizophrenie-Fällen, seitdem mehrere Forschungsgruppen beobachteten, dass bei Betroffenen eine erhöhte Rate an solchen seltenen *de novo* Mutationen im Bereich der CNVs (*de novo* CNVs) vorlag (Schwab & Wildenauer, 2013).

Aufgrund der rapiden Entwicklung im Bereich der Sequenzierungstechnologie in den letzten Jahren ist es aktuell jedoch möglich, das ganze Genom bzw. Exom zu sequenzieren (engl. *Whole Genome bzw. Exome Sequencing, WGS bzw. WES*). Durch die Anwendung einer solchen DNA-Sequenzierungsmethode mit Hochdurchsatz in Fall-Kontroll-Studien, inkl. Familien-Trios aus gesunden Eltern und erkranktem Kind, können - neben den relativ häufig vorkommenden SNPs im Rahmen von genomweiten Studien auch weitere (zum Teil viel) seltener auftretende Variantentypen systematisch untersucht und entdeckt werden. Diese stellen vor allem seltene SNVs, CNVs, sporadische, sog. *de novo* Mutationen (DNMs/DNVs) sowie ultraseltene Varianten (URVs) dar. (Chen et al., 2015; Genovese et al., 2016)

Somit kam es zu den ersten Hinweisen auf funktionelle Effekte, die konkreten Variantentypen zugeschrieben werden konnten, wie für NRXN1, SETD1A, RBM12, SLC6A1 und das für den Komplementkomponenten 4 (C4) kodierende Gen (Coelewij & Curtis, 2018; Golov et al., 2020). Insbesondere das C4-Gen, welches sich im MHC-

Locus befindet, stellte eine sehr große Entdeckung in den letzten Jahren dar. Diesbezüglich konnte in einem GWAS aus 28.799 Schizophrenie-Fällen und 35.986 Kontrollen gezeigt werden, dass die bereits 2009 entdeckte, mehrmals nachgewiesene, bis 2014 jedoch unerklärliche und bisher größte genetische Assoziation der Schizophrenie mit dem MHC-Locus vor allem aus vielen spezifischen strukturellen Varianten und Mutationen, die eine erhöhte Expression von C4 verursachen, resultiert (Sekar et al., 2016). Diese veränderte C4-Expression bzw. Sekretion in Dendriten, Axonen und Synapsen scheint einen direkten Einfluss auf die Pathogenese der Schizophrenie zu haben, indem sie zu einem vermehrten Synapsenabbau während der neuronalen postnatalen Entwicklung sowie des Reifungsprozesses insbesondere des präfrontalen Cortex bei Mäusen verursacht, was zu Defiziten im jugendlichen und erwachsenen Sozialverhalten führt (Comer et al., 2020; Sekar et al., 2016).

Über die letzten zehn Jahren konnten mehrere Studien die Wichtigkeit der CNVs als Risikofaktor der Schizophrenie nachweisen. Zudem konnten bereits manche der initial entdeckten CNVs in großen unabhängigen Studienstichproben aus Schizophreniepatienten und Kontrollprobanden im Verlauf stark mit der Schizophrenie assoziiert werden. Einen solchen hohen Grad an statistischer Signifikanz und Replikationsrate wiesen bisher bestimmte CNVs hauptsächlich folgender chromosomaler Regionen auf: 1q21.1, 2p16.3, 3q29, 7q11.23, 15q11.2, 15q11.2–13.1, 15q13.3, 16p11.2, 16p13.1 und 22q11.2. Innerhalb dieser CNV-Loci befinden sich unterschiedlich viele an zahlreichen neuronalen Signalwegen beteiligte und zum Teil bereits mit der Schizophrenie-assoziierte Gene, welche durch die entdeckten, Schizophrenie-assoziierten Mikrodeletionen bzw. -duplikationen in unterschiedlichem Ausmaß beeinflusst bzw. unterbrochen werden. (Zhuo et al., 2017)

Das Einflussintervall mancher CNVs enthält bzw. beeinträchtigt nur ein einzelnes oder kein einziges Gen (Chen et al., 2015).

Ein solches Beispiel mit einem betroffenen Gen stellt der bereits bekannte, Schizophrenie-relevante CNV-Locus 2q16.3del dar, welcher nur das Gen NRXN1 unterbricht. Bei den schizophrenen Patienten konnten 11 Mikrodeletionen im Exonbereich dieses Gens festgestellt werden, welche bei gesunden Probanden nicht vorhanden waren, so dass das Erkrankungsrisiko für Schizophrenie beim Nachweis solcher Mikrodeletionen 9-fach erhöht ist. Sowohl Mutationen bzw. Deletionen in

diesem Gen als auch mehrere Mikrodeletionen auf 2p16.3 konnten bisher mehrmals von verschiedenen Forschungsgruppen mit großen Stichproben aus schizophrenen Patienten und gesunden Probanden nachgewiesen und repliziert werden. Somit besteht eine starke Assoziation von NRXN1 sowie von 2q16.3del mit der Schizophrenie. (Rees et al., 2014; Zhuo et al., 2017)

Die meisten bereits entdeckten und mit der Schizophrenie assoziierten CNV-Loci beeinflussen jedoch gleichzeitig mehrere Gene, sodass es bis auf einzelne o.g. Ausnahmen weitgehend unklar bleibt, welche Gene zu den relevanten Phänotypen beitragen. CNVs mit einer Odds Ratio größer als 2,7 beinhalten 1q21.1del/dup (34 Gene), 3q29del/dup (21 Gene), 7q11.23dup (26-28 Gene), 15q11.2del (4 Gene), 15q11.2–13.1dup (13-24 Gene), 15q13.3del (12 Gene), 16p11.2del/dup (29 Gene), 16p13.1dup (11 Gene) und 22q11.2del/dup (84 Gene) (Zhuo et al., 2017).

Zusammenfassend finden sich unter den durch CNVs unterbrochenen Genen vor allem folgende Kandidatengene für die Schizophrenie: NRXN1 (auf 2p16.3), CHRNA7 (auf 15q13.3), BCL9 (auf 1q21.2), CYFIP1 (auf 15q11.2), GJA8 (auf 1q21.2), NDE1 (auf 16q13.1), SNAP29 (auf 22q11.21), GJA5 (auf 1q21.2), NTAN1 (auf 16p13.1), PRKAB2 (auf 1q21.1), VIPR2 (auf 7q36.3) und COMT (auf 22q11.21). (Luo et al., 2014)

Weitere eventuell Schizophrenie-relevante Gene innerhalb der oben erwähnten CNV-Loci sind noch die Gene DLG1 und PAK2 auf 3q29 sowie PI4KA auf 22q11.2 (Zhuo et al., 2017). Aktuell stellt auch die Suche von de novo (DNMs/DNVs) bzw. ultraseltenen Varianten (URVs) mittels WES-Anwendung ein sehr relevantes und vielversprechendes Forschungsthema dar. Gemäß Genovese et al. (2016) konnte aus einer Analyse von 12332 Exomen nicht verwandter Schweden festgestellt werden, dass die Rate an vorhandenen relevanten URVs mit einem möglichen Einfluss auf Genexpression und Proteinfunktion bei schizophrenen Patienten um ein Vielfaches höher als die bereits früher entdeckte und analog erhöhte Rate an DNMs bei Erkrankten beträgt. Diese Tatsache deutete darauf hin, dass die Wirkung auf das Schizophrenierisiko solcher vorhandener seltener Varianten meistens vererbt wird (Genovese et al., 2016).

Unter allen bisher entdeckten durch DNMs bzw. URVs betroffenen Genen konnten insbesondere drei, nämlich SETD1A, RBM12 und SLC6A1 signifikant mit der Schizophrenie assoziiert werden (Golov et al., 2020).

Bestimmte sehr seltene, funktionelle de novo Mutationen im Gen SETD1A, welches eine katalytische Einheit des Histon-H3-Lysin-4-(H3K4)-Methyltransferase-Komplexes kodiert, konnten 2014 in mehreren unabhängigen Schizophreniestudien nachgewiesen und bereits 2016 bei einer großen Stichprobe aus mehreren zehntausend untersuchten Exomen (WES-Daten) repliziert werden. Zudem zeigte SETD1A eine starke statistische Signifikanz, so dass es sich aktuell um ein vielversprechendes Kandidatengen für Schizophrenie handelt. Außerdem scheinen auch das für ein RNA-bindendes Protein kodierende Gen RBM12 sowie das für einen GABA-Transporter kodierende Gen SLC6A1 von solchen sehr seltenen Mutationen betroffen zu sein, was das Erkrankungsrisiko für Schizophrenie ebenfalls wesentlich beeinflusst. (Coelewij & Curtis, 2018; Rees et al., 2020)

In einer großen Metaanalyse aus publizierten WES-Daten von 11319 Patienten, 15854 Kontrollprobanden und 1136 Trios konnten bereits frühere starke und konsistente Hinweise auf eine signifikante Assoziation von angereicherten seltenen und de novo CNVs in glutamatergen postsynaptischen Proteinen, insbesondere dem aktivitätsregulierten Zytoskelett-assoziierten Protein (ARC) sowie den N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor (NMDAR)-Komplexen mit der Schizophrenie bestätigt werden. Zudem lieferte dieselbe Forschungsgruppe auch neue Nachweise für die Beteiligung mehrerer spannungsabhängiger Natriumkanäle an der Pathogenese der Schizophrenie. (Rees et al., 2019)

Aktuelle Forschungsergebnisse aus SNV- und CNV-Studien konnten konsistent nach Identifizierung mehrerer gemeinsamer krankheitserregender seltener Varianten für Schizophrenie und Autismus-Spektrum-Störungen frühere Studienhinweise auf eine zum Teil genetische Überlappung der betroffenen Gene bei diesen zwei psychiatrischen Erkrankungen verstärken. Dabei zeigt sich aktuell eine gewisse Übereinstimmung solcher Gene, die an der glutamatergen synaptischen Plastizität teilnehmen. (Kenny et al., 2014; Soler et al., 2018)

1.1.7. Umweltassoziierte Risikofaktoren

Je nach zeitlichem Auftreten lassen sich zwei große Gruppen von umweltassoziierten Risikofaktoren unterscheiden: prä- bzw. perinatale Einflussfaktoren, die bei genetischer Prädisposition (im Rahmen der Gen-Umwelt-Interaktion) zur Störung der fetalen Hirnreifung führen können und postnatale Noxen. Die Expositionsdauer an

postnatalen Faktoren erstreckt sich von der frühen postnatalen Periode, über die Kindheit bis hin zur späten Adoleszenz bzw. zum frühen Erwachsenenalter (Maric & Svrakic, 2012). Somit trägt die erste Gruppe zum „first hit“ bei, die zweite zum „second hit“.

Zu den am meisten diskutierten pränatalen Einflussfaktoren gehören der mütterliche Stress im ersten Schwangerschaftstrimenon, eine intrauterine Mangelernährung des Fetus oder eine mütterliche Infektion (v.a. mit Influenza, Toxoplasma gondii oder Rubella) im ersten bzw. zweiten Trimenon sowie verschiedene perinatale Komplikationen (Tandon et al., 2008). Das relative Erkrankungsrisiko für den Embryo scheint mit zunehmendem väterlichem Alter über 35 Jahren zum Zeitpunkt der Konzeption kontinuierlich zu steigen (Wohl & Gorwood, 2007). Bei Vätern über 50 Jahren kann es fast 3-fach erhöht sein (Malaspina et al., 2001). Eine Geburt in der Stadt (Geburtsort) oder in den Wintermonaten (Geburtszeitpunkt) kann dieses Risiko in geringem Maße ebenfalls beeinflussen (Davies et al., 2003; Pedersen & Mortensen, 2001).

Jedoch erscheinen die postnatalen Einflussfaktoren generell wichtiger zu sein (Torrey et al., 2012). Hierbei stellt der Konsum bzw. Missbrauch von Cannabis bereits in der Adoleszenz und Jugendalter sowie die kumulative konsumierte Dosis eine wichtige Rolle bei der (früheren) Entwicklung einer psychotischen Störung inkl. einer Schizophrenie, wobei das genetische Risiko die Interaktion zwischen Cannabis und Schizophrenie sicher mitbeeinflusst (Pearson & Berry, 2019). Auch ein Migrationshintergrund scheint eine gewisse Rolle im Vorfeld des Erkrankungsausbruchs zu spielen, wobei die Auswirkung auf die zweite Generation stärker zu sein scheint (Cantor-Graae & Selten, 2005). Individuen, welche traumatische Ereignisse im frühen Lebensalter erlebt haben, scheinen ebenso gefährdet zu sein (Daskalakis et al., 2013). Des Weiteren geht noch das Aufwachsen bzw. Leben in der Stadt mit einem leicht erhöhten Erkrankungsrisiko einher. Für sich alleine betrachtet, können diese Umweltfaktoren jedoch nur eine ein- bis zweiprozentige Erhöhung des Erkrankungsrisikos begründen. Wenn ihr additives Potenzial errechnet wird, können sie eine ca. 30%-Erhöhung dieses Risikos bewirken (van Os et al., 2010).

1.1.8. Neurobiochemische Hypothesen

Pathophysiologisch ist bei der Schizophrenie von Funktionsstörungen in mehreren Neurotransmittersystemen und deren Interaktionen auszugehen. Die älteste Hypothese wurde bereits in den 1960er Jahren von mehreren Autoren generiert und betraf den Zusammenhang zwischen dem dopaminergen System und der Schizophrenie. Damals wurde als Ursache für die psychotischen Symptome eine allgemeine dopaminerge Überaktivität im ZNS angenommen (Carlsson & Lindqvist, 1963; van Rossum, 1966). Diese Hypothese wurde zwischen den 1980er und 1990er Jahren mit wachsender Kenntnis der Subtypologie, Verteilung und Lokalisation der Dopaminrezeptoren revidiert. Dabei wurde für die Entstehung der Positiv- und Negativsymptomatik von einem mesolimbisch- mesokortikalen Ungleichgewicht ausgegangen. Diesbezüglich herrsche eine mesolimbische dopaminerge Hyperaktivität, die die Entstehung der Positivsymptomatik erklärt und eine frontale dopaminerge Hypoaktivität, die mit der Ausbildung der Negativsymptomatik und von kognitiven Defiziten in Zusammenhang gebracht wird (Davis et al., 1991; Weinberger, 1987). Jedoch konnte die Dopaminhypothese nur unzureichend mit empirischen Befunden bestätigt werden (Kornhuber & Weller, 1994) und basierte eher auf indirekten Hinweisen wie der antipsychotischen Wirksamkeit der therapeutisch eingesetzten Dopaminrezeptorantagonisten (insbesondere klassische Antipsychotika) sowie die durch Dopaminagonisten (z.B. Amphetamin) induzierte psychotische Positivsymptomatik (Guillin et al., 2007). Aus bildgebenden Verfahren, die mittels Dopamin-SPECT bzw. PET-Technik die dopaminerge Aktivität in vivo darstellen, ergaben sich mehrere stützende Hinweise auf mögliche Verteilungsunterschiede von Dopaminrezeptoren zwischen Schizophreniepatienten und gesunden Kontrollprobanden sowie eine dopaminerge Überaktivität v.a. bei Positivsymptomatik im Patientenkollektiv (Salavati et al., 2015; Stępnicki et al., 2018). Allerdings waren die Ergebnisse solcher Studien bezüglich Veränderungen des präsynaptischen dopaminergen Metabolismus und des postsynaptischen Rezeptorbindungspotentials teils inkongruent und vom jeweiligen benutzten Radioliganden abhängig (Salavati et al., 2015).

Aktuell bietet die Dopaminhypothese keine ausreichende und vollständige Erklärung für die Entstehung schizophrener Psychosen. Vieles deutet daraufhin, dass dabei mehrere verschiedene Neurotransmitter beteiligt sind, deren Wechselwirkung untereinander sowie ihr gestörtes Gleichgewicht von großer Bedeutung für die

Pathogenese sind. Das betrifft vor allem die Neurotransmitter Glutamat, GABA, Serotonin und Acetylcholin, die über komplexe Regelkreise sowohl untereinander als auch mit dem dopaminergen System gekoppelt sind (Bencherif et al., 2012; Benes, 2009; Carlsson et al., 2001; Hsiao et al., 1993; Kornhuber & Weller, 1994).

In den 1980er Jahren wurde die Glutamathypothese entwickelt, welche eine glutamaterge Hypoaktivität insbesondere im kortikostriatalen und kortikomesolimbischen System postulierte (Kornhuber et al., 1989). Dadurch entstehen folgende Effekte, nämlich eine präfrontale Dysfunktion mit begleitenden kognitiven Beeinträchtigungen sowie eine im Rahmen von Neurotransmitterinteraktionen zwischen Dopamin, Glutamat und GABA resultierende dopaminerge Hyperaktivität im ventralen Striatum, welche die Positivsymptomatik erklären könnte (Gallinat & Gudlowski, 2008; Newcomer et al., 1999). Eine zentrale Rolle bei der Glutamathypothese scheint die reduzierte glutamaterge Aktivität am NMDA- (N-Methyl-D-Aspartat-) Rezeptor zu spielen, dessen Antagonismus durch Substanzen wie Phencyclidin (PCP) und Ketamin bei gesunden Patienten eine Schizophrenie-ähnliche Psychose mit Positiv-, Negativsymptomatik sowie begleitenden kognitiven Störungen auslösen kann (Javitt & Zukin, 1991; Moghaddam, 2003; Olney & Farber, 1995).

Eine Mitbeteiligung des GABAergen Neurotransmittersystems an der Pathogenese der Schizophrenie wurde ebenfalls vermutet. Mehrere post-mortem Studien konnten einheitlich zeigen, dass zell- und rezeptorspezifische Veränderungen GABAerger Neurotransmission im präfrontalen Cortex im Sinne einer verminderten GABA-Expression mit einer begleitenden, anscheinend kompensatorisch (reaktiv) bedingten, Hochregulation inhibitorischer GABA-Rezeptoren bestehen (Stan & Lewis, 2012). Diese Befunde scheinen einigermaßen krankheitsspezifisch zu sein (Benes et al., 2007). Außerdem wird diese präfrontale Dysfunktion mit neurokognitiven Störungen (z.B. Arbeitsgedächtnis) in Verbindung gebracht (Lewis & Gonzalez-Burgos, 2006).

Nachdem die Kenntnis über die Subtypologie der Serotoninrezeptoren (z.B. 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₆, 5-HT₇) gewachsen war, fand auch das serotonerge System aufgrund pharmakologischer Effekte zunehmende Beachtung. Ausgangspunkt dafür waren Beobachtungen, dass einige atypische Neuroleptika wie Clozapin und Risperidon neben dem Dopamin-D₂-Antagonismus auch eine antagonistische Wirkung an serotonergen 5-HT₂-Rezeptoren besitzen und somit die Negativsymptomatik positiv beeinflussen (Meltzer, 2002). Zudem ist die Rolle des Serotoninantagonismus bei der

Linderung von durch Dopaminantagonismus hervorgerufenen extrapyramidal-motorischen Störungen, eine Nebenwirkung im Rahmen der antipsychotischen Therapie, gut etabliert (Keshavan et al., 2008). Somit scheinen beide Neurotransmittersysteme miteinander zu interagieren (Haleem, 2006; Kapur & Remington, 1996). Frühere Überlegungen und Erkenntnisse unterstützen ebenfalls die Serotoninhypothese: Es ist seit langem bekannt, dass Halluzinogene wie LSD serotoninvermittelte Effekte ausüben (Gaddum & Hameed, 1954; Haleem, 2006; Kapur & Remington, 1996; Woolley & Shaw, 1954), nämlich durch den Serotonin-5HT_{2A}-Rezeptor (Rao & Möller, 1994) und Psychose-ähnliche Zustände bei psychiatrisch gesunden Personen auslösen. In Rezeptorbindungsstudien wurde bei Erkrankten eine erhöhte Dichte an 5-HT_{1A}-Rezeptoren im präfrontalen und temporalen Cortex sowie eine reduzierte Dichte an 5-HT₂-Rezeptoren im präfrontalen Cortex festgestellt (Fleischhacker & Hofer, 2012). Die dadurch ausbleibende serotonerge Hemmung des präfrontalen Cortex auf subkortikale Gebiete könnte eine dopaminerge Hyperaktivität bewirken (Fleischhacker & Hofer, 2012). Gemäß zwei Metaanalysen (Abdolmaleky et al., 2004; Owen et al., 2004) wird eine Variante des serotonergen 5-HT_{2A}-Rezeptorgens (C-Allel der T102C-Variante) mit Schizophrenie in Verbindung gebracht. Neueren Ergebnissen zufolge scheinen ein partieller Agonismus des 5-HT_{1A}-Rezeptors sowie ein Agonismus der 5-HT₆ und 5-HT₇-Rezeptoren potentielle pharmakologische Angriffspunkte mancher atypischen Neuroleptika für die Verbesserung kognitiver Defizite im Rahmen der Schizophrenie zu sein (Meltzer & Massey, 2011).

Des Weiteren wird intensiv auch über die Rolle vom Acetylcholin diskutiert. Es ist gut etabliert, dass nikotinerge Acetylcholinrezeptoren eine entscheidende Rolle im präfrontalen Cortex bei der Steuerung unterschiedlicher kognitiver Funktionen (u.a. exekutive Funktionen, Arbeitsgedächtnis) spielen (dos Santos Coura & Granon, 2012). Mehrere präklinische und klinische Befunde unterstützen die Hypothese einer verminderten Aktivität eines bestimmten cholinergen Rezeptors in der Schizophrenie, nämlich des α 7-nikotineren Acetylcholin-Rezeptors (α 7-nAChR) (Deutsch et al., 2005; Jones et al., 2012; Martin & Freedman, 2007). Gemäß post-mortem Studien besteht bei Schizophreniepatienten eine in mehreren Hirnregionen verminderte Expression dieses Rezeptors (Marutle et al., 2001). Mehrere epidemiologische Studien haben außerdem nachgewiesen, dass der Anteil von Rauchern unter den schizophrenen Patienten höher als in der Allgemeinbevölkerung ist (D'Souza &

Markou, 2012; Dvoskin et al., 2009). Ausgehend von der Tatsache, dass Nikotin die kognitive Leistung sowohl bei Erkrankten als auch bei Gesunden verbessert, könnte diese vermehrte Rauchgewohnheit der Betroffenen möglicherweise als ein Versuch zur Selbstmedikation im Sinne einer Aktivierung solcher nikotinerger Acetylcholinrezeptoren erklärt werden (Adams & Stevens, 2007; Brunzell & McIntosh, 2012). Zudem haben genomweite Assoziationsstudien CNVs von einem das $\alpha 7$ -nAChR Gen enthaltenden Locus mit einem hohen Erkrankungsrisiko für Schizophrenie assoziiert (Stefansson et al., 2008). Somit scheint der $\alpha 7$ -nACh-Rezeptor ein attraktives, vielversprechendes, pharmakologisches Ziel für die Therapie der kognitiven Defizite im Rahmen der Schizophrenie zu sein (AhnAllen, 2012; Geerts, 2012). Deswegen wird aktuell erforscht, ob und inwiefern eine Stimulation dieser Rezeptoren im Sinne einer Entwicklung zielgerichteter Agonisten positive Auswirkung auf diese kognitiven Beeinträchtigungen haben könnte (Lendvai et al., 2013), wobei erste positive Hinweise dafür bereits vorliegen (Bertrand et al., 2015; Deutsch et al., 2013; Lieberman et al., 2013; Nikiforuk et al., 2016; Olincy et al., 2006).

1.2. Gedächtnis

1.2.1. Lernen und Gedächtnis

Lernen und Gedächtnis stellen zwei der komplexesten und wichtigsten kognitiven Fähigkeiten dar, welche eng miteinander verbunden sind. Während der Lernprozess als die bewusste oder unbewusste Aneignung von Wissen, Fähigkeiten und Fertigkeiten zu verstehen ist, der zu relativ stabilen Verhaltensänderungen führt, stellt Gedächtnis das erlernte Wissen dar und ist somit das Ergebnis dieser Lernvorgänge. Hierbei ist das Ziel, gelernte Informationen, Emotionen sowie sensorische Eindrücke zu ordnen bzw. zu speichern und wieder abzurufen. Auf neurophysiologischer Ebene werden diese Fähigkeiten zum Lernen und zur Gedächtnisbildung durch die neuronale Plastizität ermöglicht. Sie beschreibt funktionelle und strukturelle adaptive Veränderungen vom Nervengewebe inkl. deren synaptischen Übertragung in Abhängigkeit von der Verwendung (Frey & Frey, 2008).

1.2.2. Zeitliche und inhaltliche Klassifikation des Gedächtnisses

Im Hinblick auf die Dimensionen Zeit und Inhalt erfolgen zwei verschiedene Klassifikationen der Gedächtnisfunktionen.

In Bezug auf die zeitliche Dimension, also die Dauer der Informationsspeicherung, wird zwischen dem sensorischen Gedächtnis bzw. Register (früher: Ultrakurzgedächtnis), dem Arbeitsgedächtnis (früher: Kurzzeitgedächtnis) und dem Langzeitgedächtnis unterschieden (Abbildung 1.1).

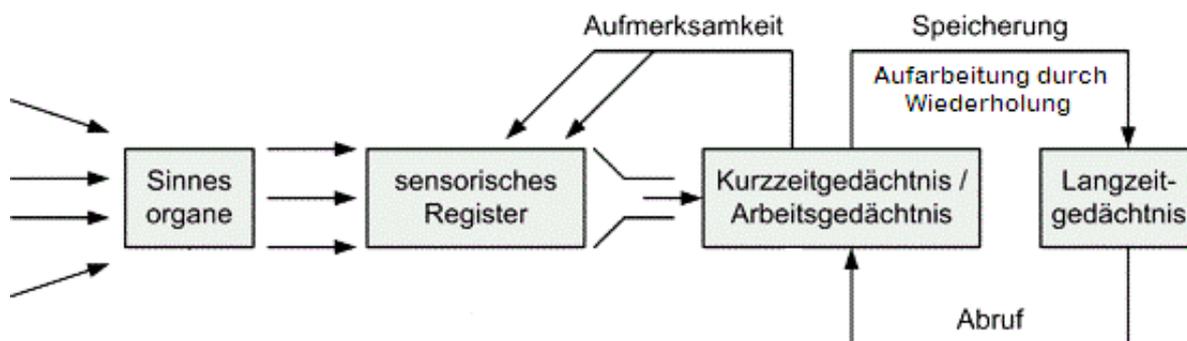


Abbildung 1.1: Gedächtnismodell (Fahnenbruck, 2010)

Sensorische Informationen, die von den Sinnesorganen aufgenommen werden, gelangen zunächst ins sensorische Register. Dort werden sie im entsprechenden Bereich für die jeweilige Sinnesmodalität für einige Millisekunden bis Sekunden bewahrt (z.B. im ikonischen Gedächtnis für visuelle Reize), bis entschieden wird, ob sie wieder verworfen oder dauerhaft gespeichert werden. Wird diesen Reizen bewusste Aufmerksamkeit gerichtet, dann erfolgt zuerst eine Weiterverarbeitung im Sinne einer Bündelung (engl. *chunking*) der Reize in Informationseinheiten (*chunks*) um den nachfolgenden Speichervorgang zu ermöglichen sowie zu erleichtern (Cowan et al., 2005) und anschließend eine Weiterleitung an das Arbeitsgedächtnis. Werden diese Reize jedoch ignoriert bzw. nicht weiterbearbeitet, so verfallen sie innerhalb kürzester Zeit.

Die eigentliche bzw. bewusste Verarbeitung dieser gebündelten Informationen im Sinne des Wiederholens und des damit verknüpften Zirkulierens von Informationen findet dann im Arbeitsspeicher statt und erst sie macht eine Weitergabe und damit eine langfristige Speicherung im Langzeitgedächtnis möglich. Das Arbeitsgedächtnis hält diese Informationen im aktiven bzw. stets abrufbaren Modus für ungefähr 20-45

Sekunden bis maximal einige Minuten zur Verfügung, wobei seine Kapazität im Vergleich zum sensorischen Register und Langzeitgedächtnis äußerst begrenzt ist. Werden die *chunks* nicht in ausreichendem Ausmaß wie folgt verarbeitet, so werden sie innerhalb der obengenannten Zeitspanne wieder aus dem Gedächtnis gelöscht. Der entscheidende Verarbeitungsmechanismus, welcher die Informationen im Arbeitsgedächtnis hält, das Vergessen durch die Aufnahme neuer Informationen verhindert und somit auch die Speicherzeit im Arbeitsgedächtnis verlängert, stellt die erhaltende Wiederholung dieser Informationen dar und zwar entweder im Stillen oder durch lautes Aussprechen. Den Übergang ins Langzeitgedächtnis kann allerdings nur eine tieferegehende Informationsverarbeitung, die elaborierende Wiederholung, gewährleisten. Hierbei werden neue Sachverhalte logisch zergliedert, nach bestimmten Merkmalen geordnet sowie mit bereits verfestigten Inhalten verknüpft, verglichen und eventuell abgeglichen. Somit wird es klar, dass das Arbeitsgedächtnis sowohl neue Daten sowie Eindrücke verarbeitet als auch auf bisheriges Wissen im Langzeitgedächtnis zurückgreift. Solche gespeicherten Gedächtnisinhalte können jederzeit abgerufen werden und ins Arbeitsgedächtnis gelangen, falls erneut eine bewusste Verarbeitung, Neubewertung, Abänderung und Strukturierung dieser Daten notwendig wird. Ferner stellt das Arbeitsgedächtnis keine Einheit dar. Vielmehr besteht es aus einer übergeordneten Steuerungseinheit, der zentralen Exekutive und den drei Subsystemen phonologische Schleife, visuell-räumlicher Skizzenblock und episodischer Puffer. Die phonologische Schleife ist zuständig für die Speicherung und Verarbeitung von allen sprachbezogenen Informationen aus dem auditorischen oder visuellen System, der visuell-räumliche Skizzenblock von visuellen und räumlichen Eindrücken. Demgegenüber besitzt der episodische Puffer die Fähigkeit einer kurzfristigen Speicherung von Informationen aus beiden obenerwähnten Subsystemen sowie deren Verknüpfung mit Inhalten des Langzeitgedächtnisses. So wird eine temporär zusammenhängende Repräsentation erstellt. Die zentrale Exekutive, welche den exekutiven Funktionen zugeordnet wird, überwacht sowie unterstützt ihrerseits die Funktionen dieser drei untergeordneten Speicher. (Baddeley, 2000; Baddeley & Hitch, 1974; Eriksson et al., 2015)

Gelangen die verarbeiteten Informationen aus dem Arbeitsspeicher ins Langzeitgedächtnis, so wird eine langfristige Speicherung über Monate bis zu Jahrzehnten möglich, wobei die Kapazität dieses Speichers nahezu unerschöpflich ist. Dabei können vier Prozesse unterteilt werden, welche sich das Langzeitgedächtnis

zunutze macht, und unterschiedliche Stufen der Informationsverarbeitung widerspiegelt: (1) Lernen/Enkodieren, was der Neuaufnahme von Daten entspricht, (2) Verankerung, das Behalten von elementaren Nachrichten durch regelmäßige Bereitstellung, (3) Merken, d.h. die Wiedergabe bzw. -herstellung vom Wissen sowie (4) Verlernen, das Vergessen von Gedächtnisinhalten durch kompetitive Angaben. Die Verankerung einer Information im Langzeitgedächtnis ist abhängig sowohl von der emotionalen Bedeutung als auch von der Relevanz und der Anzahl der Assoziationen, wobei sie in beiden Fällen zunimmt. (Brand et al., 2006, Eriksson et al., 2015; Spitzer, 2002)

In Bezug auf die inhaltliche Dimension des Langzeitgedächtnisses, also die Inhalte der gespeicherten Informationen, werden grundsätzlich zwei Arten voneinander abgegrenzt, nämlich das explizite(deklarative) bzw. das implizite(nicht-deklarative) Gedächtnis. Im deklarativen Gedächtnis gespeicherte Inhalte können willentlich und bewusst abgerufen sowie verbalisiert werden. Zudem lässt sich das explizite Gedächtnis weiter unterteilen: in das episodische Gedächtnis, welches räumlich-zeitlich- und situativ eingebundene Erinnerungen über persönliche Erfahrungen und eigene Lebensereignisse enthält und in das semantische Gedächtnis, das kontextunabhängiges, allgemeines und nicht personengebundenes Fakten- oder Weltwissen einschließt. Die Inhalte des episodischen Gedächtnisses wiederum sind emotional gefärbt. Jene Gedächtnisleistung, die sich automatisch und unbewusst in beobachtbaren bzw. messbaren Verhaltensänderungen äußert und nicht verbalisierbar ist, wird dem nicht-deklarativen Gedächtnis zugeordnet. Folgende vier Kategorien werden hier unterschieden: das prozedurale Gedächtnis, die Bahnung (Priming), die klassische Konditionierung und das nicht-assoziative Lernen. Das prozedurale Gedächtnis beinhaltet automatisierte Handlungsabläufe bzw. Fertigkeiten, wie z.B. Klavier spielen oder Fahrrad fahren. Das Priming entspricht der unbewussten, erleichterten Informationsverarbeitung durch einen vorausgegangenen vergleichbaren Reiz. Bei der klassischen Konditionierung kann durch den Lernprozess ein neuer, bedingter Reflex einem natürlichen, meistens vererbten, sog. unbedingten Reflex hinzugefügt werden. Beim nicht assoziativen Lernvorgang sind die durch Gewöhnung abnehmende bzw. durch Sensitivierung zunehmende Reaktionsstärke auf einen wiederholt präsentierten Reiz gemeint. (Squire, 1998)

1.2.3. Neuronale Grundlagen: Anatomie und Physiologie

Die Gedächtnisleistungen können auf anatomischer Ebene nicht nur einem umschriebenen neuronalen Zentrum zugeordnet werden. Vielmehr lassen sich viele verschiedene kortikale und subkortikale Zentren identifizieren, welche je nach Gedächtnisprozess unterschiedlich stark an der Verarbeitung beteiligt sind. Dazu haben sowohl neuropsychologische Analysen der Testleistungen von gesunden Probanden und Patienten mit selektiven Hirnschäden als auch moderne bildgebende Verfahren beigetragen (Müller & Knight, 2006; Roy & Park, 2010).

D'Esposito kam 2007 in seinem Review über funktionelle Bildgebungsstudien zu der Schlussfolgerung, dass die Arbeitsgedächtnisleistungen aus der Interaktion zwischen dem präfrontalen Cortex (PFC) mit verschiedenen weiteren Gehirnregionen resultiert (D'Esposito, 2007), wie anderen präfrontalen, prämotorischen und parietalen Bereichen aber auch subkortikalen Strukturen (Rämä, 2008). Hierbei scheint jedoch insbesondere der dorsolaterale Anteil des präfrontalen Cortex (DLPFC) eine zentrale Rolle zu spielen (Arnsten & Jin, 2014; Brunoni & Vanderhasselt, 2014). Nach aktuellen Annahmen können die Teilkomponenten des Arbeitsgedächtnisses nicht direkt Gehirnstrukturen zugeordnet werden, sondern ergeben sich aus der Integration neuronaler Prozesse und sind eher als theoretische Konstrukte zu betrachten (Eriksson et al., 2015). Sie können jedoch selektiv gestört werden.

Bei den Leistungen des Langzeitgedächtnisses lassen sich je nach Gedächtnisprozess unterschiedliche beteiligte Verarbeitungsareale abgrenzen. Aufgrund dieser Annahme können Patienten mit gestörten explizierten Gedächtnisleistungen eine intakte implizite Gedächtnisfunktion aufweisen (Meulemans & Van der Linden, 2003).

Die Speicherfunktion beim deklarativen Gedächtnis übernimmt der gesamte Neocortex, wobei für das episodische Gedächtnis hauptsächlich der rechte Frontal- bzw. Temporallappen und für das semantische Gedächtnis der Temporalcortex benutzt wird (Spaniol et al., 2009). Jedoch ist für die Überführung neuer Informationen ins deklarative Gedächtnis und somit für seine physiologische Funktion ein intakter Hippokampus inkl. seiner Verbindungen nach perirhinal, entorhinal und parahippokampal unabdingbar (Manns & Eichenbaum, 2006; Squire et al., 2007). Somit wird es klar, dass auch Areale des limbischen Systems und v.a. das mediale Temporallappen von entscheidender Bedeutung sind.

Demgegenüber sind für die Verarbeitung von impliziten Gedächtnisinhalten hauptsächlich subkortikale Strukturen verantwortlich, welche dem Bewusstsein im Gegensatz zu Gedächtnisinhalten vom Neocortex nicht zugänglich sind. Im Einzelnen sind am prozeduralen Gedächtnis insbesondere die Basalganglien und das Kleinhirn beteiligt, wobei auch Cortexareale wie motorische und präfrontale Regionen eine Rolle spielen (Polyn et al., 2009).

Außerdem spielen die Amygdala und ihre benachbarten Strukturen bei der Verarbeitung von emotional gefärbten Erinnerungen des Langzeitgedächtnisses eine Schlüsselrolle (Buchanan, 2007; Richter-Levin & Akirav, 2003).

Aus den oben genannten Fakten wird ersichtlich, dass Arbeits- und Langzeitgedächtnisleistungen den präfrontalen Cortex als Verarbeitungsareal teilen und sie dort zusammentreffen bzw. miteinander interagieren (Fletcher & Henson, 2001; Lee et al., 2000).

Die neurophysiologische Grundlage der Gedächtnisbildung stellt die synaptische Plastizität dar, welche die Veränderung der synaptischen Effizienz, also der Übertragungsstärke, durch vorausgegangene bioelektrische Aktivität beschreibt. Viele verschiedene Formen der synaptischen Plastizität sind zu unterscheiden, jedoch scheint die synaptische Langzeitpotenzierung (*Long-Term-Potentiation*, LTP) eine der wichtigsten neuronalen Mechanismen bei der Gedächtnisbildung und den Lernprozessen zu sein. Darunter ist zu verstehen, dass eine in extrem kurzen Zeitabständen wiederholte Stimulation afferenter Nervenfasern zu einer langanhaltenden Steigerung der synaptischen Übertragungseffizienz über Stunden bis Tage in Nervennetzen führt (Bliss & Collingridge, 1993). Zu einem solchen Zellverband, sog. Zell-Ensemble gehören alle spezifisch durch diese Reizung aktivierte Neuronen inkl. deren Synapsen. Somit bleiben diese Nervenzellen auch nach Beendigung der Reizung aktiv und reagieren vorübergehend sehr viel stärker auf die bereits präsentierten Reize. Das Zell-Ensemble ist also als ein geschlossener Erregungskreis zu verstehen, in dem ein Erregungsmuster einige Zeit zirkuliert. In Form solcher kreisenden Bewegungen (sog. reverberatorisches Kreisen) werden die Gedächtnisinhalte zunächst abgespeichert (Staffen & Kieslinger, 2010).

Die Langzeitpotenzierung lässt sich auf prä- sowie postsynaptische Prozesse zurückführen. Für ihre Initiierung ist eine Verstärkung des Calciumeinstroms in die postsynaptische Nervenzelle unabdingbar, vor allem durch N-Methyl-D-Aspartat

(NMDA)-Rezeptoren sowie spannungsabhängige Calciumkanäle (Shapiro, 2001). Dadurch wird eine Reihe von Calcium-abhängigen Signalkaskaden ausgelöst, welche dann kurz- sowie langfristige Modifikationen der Leistung der Synapsen bewirken. Als kurzfristige Änderungen (frühe Phase für 30 Minuten bis eine Stunde) sind zum einen eine verbesserte präsynaptische Transmitterausschüttung durch retrograde Botenstoffe, zum anderen eine Phosphorylierung sowie Rekrutierung von Rezeptormolekülen und eine damit verbundene gesteigerte postsynaptische Transmitterwirksamkeit zu erwähnen (Staffen & Kieslinger, 2010).

Jedoch verlöschen diese Veränderungen innerhalb von ca. 1 Stunde, wenn sie nicht durch morphologisch erfassbare Veränderungen konsolidiert und damit ins Langzeitgedächtnis übertragen werden. Zur Konsolidierung (Prozess der Gedächtnisstabilisierung) einer neuen Langzeiterinnerung muss eine Erregungskonstellation in ein- und demselben Ensemble solange kreisen, bis anhaltende strukturelle synaptische und zelluläre Änderungen auftreten. Diese umfassen eine Hochregulation von Transkriptionsfaktoren, welche die Proteinbildung steuern und dadurch eine gesteigerte Neuproduktion von Strukturproteinen, Rezeptormolekülen sowie für den Transmitter-Metabolismus notwendigen Enzymen bewirken (Abarbanel et al., 2003; Frankland & Bontempi, 2005). Daneben kommt es auch zur Freisetzung von Wachstumsfaktoren, welche letztendlich zur Neubildung von Synapsen (Synaptogenese) führen (Muller et al., 2002; Toni et al., 1999). Durch die obengenannten Umbauprozesse kommt es schließlich zur Verstärkung der synaptischen Verbindungen zwischen den Neuronen des Zell-Ensembles bzw. zur Gedächtnisstabilisierung im Langzeitgedächtnis. Soll eine alte, bereits gespeicherte Information aus dem Langzeitgedächtnis abgerufen werden, dann muss das entsprechende Zell-Ensemble, in welchem diese bestimmte Information langfristig gespeichert ist, erneut aktiviert werden (Staffen & Kieslinger, 2010).

Mehrere Neurotransmittersysteme spielen für die intakte Gedächtnisfunktion eine wichtige Rolle. Von entscheidender Bedeutung ist der primäre exzitatorische Neurotransmitter Glutamat, der von der Mehrheit der präsynaptischen Neuronen freigesetzt wird, v.a. durch NMDA- und AMPA-Rezeptoren (engl. *α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor*) wirkt, sowie in einer besonders hohen Konzentration im Hippokampus vorliegt (Genoux & Montgomery, 2007; Yao et al., 2008). Außerdem scheint die Interaktion zwischen dem exzitatorischen glutamatergen und inhibitorischen γ -Aminobuttersäure (GABA)-ergen Neurotransmittersystem im

präfrontalen Cortex eine wichtige Rolle bei den Leistungen des Arbeitsgedächtnisses und der Gedächtnisstabilisierung zu spielen, wobei die GABAerge-Neurotransmission durch Glutamat moduliert wird (Lew & Tseng, 2014). Dopamin scheint an der LTP sowie bei der Konsolidierung von Informationen im Langzeitgedächtnis ebenfalls beteiligt zu sein (Wise, 2004). Eine erniedrigte Konzentration im präfrontalen Cortex geht mit schlechteren Leistungen des Arbeitsgedächtnisses einher (Arnsten & Robbins, 2002). Bei Lern- und Gedächtnisprozessen spielen auch Serotonin und seine Rezeptoren eine wichtige Rolle. Serotonerge 5-HT_{2A}-Rezeptoren sind u.a. im Hippokampus und präfrontalen Kortex verteilt. Hierbei konnte gezeigt werden, dass das Serotonin 2a-Rezeptor-Gen (5-HT_{2A}) mit der kognitiven Leistung assoziiert ist (de Quervain et al., 2003). Acetylcholin stellt noch einen wichtigen Neurotransmitter dar. Sowohl nikotinerge als auch muskarine Rezeptoren sind an der Enkodierung neuer Gedächtnisinhalte beteiligt. Außerdem wird angenommen, dass Acetylcholin einen modulatischen Einfluss auf hippokampale aber auch auf neokortikale Strukturen hat, in denen es auch die Langezeitpotenzierung verbessert (Buccafusco et al., 2005; Hasselmo, 2006).

1.2.4. Genetische Aspekte

Die interindividuelle Variabilität der kognitiven Fähigkeiten ist zu einem Großteil durch polygenetische Faktoren erklärbar (Davies et al., 2011; Deary, 2012; Plomin, 2001). Aus genetischer Sicht stellen der Generalfaktor g und der Intelligenzquotient (IQ) die am häufigsten in großen Stichproben untersuchten Merkmale dar.

Der Generalfaktor leitet sich von einem hierarchisch organisierten Modell kognitiver Fähigkeiten ab, bei dem unterschiedliche Funktionen zunächst durch verschiedene Tests getestet und anschließend in kognitiven Domänen wie z.B. Aufmerksamkeit, Gedächtnis und Verarbeitungsgeschwindigkeit eingeteilt werden. Gemäß diesem Modell steht der Generalfaktor an der Spitze der Intelligenzhierarchie und erklärt die hohe Korrelation zwischen diesen unterschiedlichen kognitiven Fähigkeitsbereichen (Deary et al., 2010). Außerdem kann er in eine fluide und eine kristalline Komponente aufgespalten werden. Während die fluide Intelligenz das logische, schlussfolgernde Denken und das abstrakte Problemlösen enthält, umfasst die kristalline Intelligenz die Fähigkeit der unmittelbaren Anwendung des durch Lernen und Erfahrung erworbenen Wissens.

1.2.4.1. Familien-, Adoptions- und Zwillingsstudien

Zahlreiche verhaltensgenetische Arbeiten im Sinne von Familien-, Adoptions- und Zwillingsstudien sind der Frage nachgegangen, welcher Anteil der interindividuellen Variabilität bei kognitiven Fähigkeiten durch genetische bzw. Umwelteinflüsse verursacht wird (Deary, 2012).

Daten aus Zwillingsstudien legen nahe, dass genetische Einflüsse zwischen 50% und 60% dazu beitragen, wobei diese Heritabilität über die Lebensspanne an Bedeutung gewinnt (Briley & Tucker-Drob, 2013; Deary et al., 2009; Haworth et al., 2010). Während sie 40% im frühen Kindesalter beträgt, steigt sie bis auf 80% im Seniorenalter (Edmonds et al., 2008). Was die Erblichkeit der unterschiedlichen Gedächtnissysteme betrifft, bestehen Unterschiede, wobei das Arbeitsgedächtnis eine insgesamt größere Heritabilität (von 0,43 bis 0,49) im Vergleich zum Langzeitgedächtnis zeigt (Ando et al., 2001; Johansson et al., 1999).

Darüber hinaus spielen für die kognitiven Funktionen auch Umweltfaktoren eine wichtige Rolle, welche interindividuelle Leistungsdifferenzen zu 50% erklären (Le Hellard & Steen, 2014). Dabei wird zwischen geteilten und nicht-geteilten Einflüssen unterschieden. Effekte geteilter Umwelt umfassen Umweltfaktoren, die bei zusammen aufgewachsenen Personen zur phänotypischen Ähnlichkeit beitragen (z.B. Erziehungsstil der Eltern, sozioökonomischer Status, Ehekonflikt). Demgegenüber führen nicht-geteilte Umwelteinflüsse, wie z.B. unterschiedliche Freunde bzw. berufliche Situation sowie Zufallsbegegnungen, zu phänotypischen Unterschieden zwischen Individuen, die gemeinsam aufwachsen (Spinath, 2011; Turkheimer & Waldron, 2000). Während geteilte Einflussfaktoren im Laufe des Lebens in Ihrer Bedeutung abnehmen (Davis et al., 2009), zeigen Effekte nicht-geteilter Umwelt ab der frühen Kindheit einen steigenden Einfluss auf die Intelligenzleistung und bewahren diese Wichtigkeit bei (Le Hellard & Steen, 2014; Petrill et al., 2004).

1.2.4.2. Kopplungs- und Assoziationsstudien

Obwohl Heritabilität eine wesentliche ätiologische Rolle bei der Varianz der kognitiven Fähigkeiten spielt, ergaben sich aus der molekulargenetischen Forschung mittels Kopplungs- und Assoziationsstudien bisher keine aussagekräftigen Resultate über einzelne Kandidatengene. Während Kopplungsstudien i.d.R. zu wenig statistische

Power besitzen, um die relevanten Bereiche zielgenau zu detektieren, fehlt Kandidatengen-Assoziationsstudien der systematische Ansatz der genomweiten Assoziation, so dass Assoziationen mit Loci ohne biologisch offensichtliche Kandidatengene wahrscheinlicher übersehen werden können (Davis et al., 2010).

Jedoch war der Nachweis von Assoziationen auch durch GWAS mit großen Stichproben zwischen 3511 und 17989 Individuen bis vor kurzem nicht eindeutig gewesen (Benyamin et al., 2014).

Bei der GWAS der Forschungsgruppe von Butcher et al. konnte in einem zweistufigem Verfahren bei einem Kollektiv aus 7000 7-jährigen Kindern aus einer vorherigen englischen Zwillingsstudie (TEDS) eine schwache Assoziation zwischen Intelligenz g und einem SNP-Set aus 6 einzelnen SNPs, welche stets die Signifikanzgrenze von $p < 0,05$ erreichten, gezeigt werden. Drei der 6 SNPs (rs1378810, rs2496143 and rs174455) befinden sich in Genen in nicht kodierenden Regionen, nämlich dem Gen DNAJC13 (DnaJ heat shock protein family - Hsp40 - member C13), dem Gen TBC1D7 (TBC1 domain family, member 7) und dem Gen FADS3 (fatty acid desaturase 3). Ein weiterer SNP (rs7195954) befindet sich in einer Region mit bekannten CNV-Variationen und die zwei letzten SNPs (rs11761076 und rs11691504) liegen in Regionen ohne bekannte funktionelle Relevanz. (Butcher et al., 2008)

Weiterhin konnten Davis et al. 2010 in einem dreistufigen Verfahren bei einem Kollektiv aus 7900 7-jährigen Kindern aus derselben englischen Zwillingsstudie eine schwache Assoziation eines weiteren SNP-Sets aus 9 einzelnen SNPs, welche bis zur dritten und letzten Studienstufe als signifikant galten, nachweisen und aufgrund des von ihnen erreichten SNP Set Scores replizieren, wobei jedoch die einzelnen SNPs nicht repliziert werden konnten. Zu den Regionen um dieses SNP-Set gehören das im fetalen Gehirn und postnatalen präfrontalen Cortex stark exprimierte Gen Nuclear Receptor Subfamily 2 Group F Member 1 (NR2F1), das Gen Mitogen-activated protein kinase kinase kinase 7 (MAP3K7), beteiligt an der zellulären Antwort auf Umweltstress, sowie das Gen Catenin Alpha 3 (CTNNA3) (Davis et al., 2010), für das bereits eine Assoziation mit Kognition und der Alzheimer Demenz beschrieben wurden (Bertram et al., 2007).

Davies et al. konnten bei einem Kollektiv von 3511 erwachsenen Individuen zeigen, dass die durch GWAS erklärte Heritabilität 0,4 für die kristalline bzw. 0,51 für die fluide Intelligenz beträgt (Davies et al., 2011). Im Rahmen einer zusätzlich durchgeführten

Gene-basierten Assoziationsanalyse konnte das Gen FNBP1L (formin binding protein 1-like), welches ein am intrazellulären Transport beteiligtes Protein kodiert, mit der Intelligenz bei den Erwachsenen assoziiert werden. Interessanterweise konnte dieses Resultat später in einer GWAS mit einem Kollektiv aus 17989 Individuen von Benyamin et al. ebenfalls in einer Gene-basierten Analyse repliziert werden, wobei eine zusätzliche Assoziation dieses Gens mit der Intelligenz bei Kindern beobachtet werden konnte. Zudem konnte in den drei grössten Kohortengruppen dieser Studie noch gezeigt werden, dass 22-46% der phänotypischen Unterschiede der Intelligenz bei den Kindern durch den resultierenden Gesamteffekt häufiger SNPs innerhalb eines Gens erklärt werden konnten (Benyamin et al., 2014).

Durch den Zusammenschluss in Konsortien konnte in den letzten Jahren die Probandenanzahlen auf bis über 300000 Individuen gesteigert werden. Dies führte zur Identifikation sowohl neuer als auch bereits bekannter mit der Intelligenz assoziierter SNPs bzw. genetischer Loci. (Davies et al., 2018)

In der GWAS von Sniekers et al. 2017 konnten bei 78308 Probanden 336 SNPs in 18 genetischen Loci und 52 Gene mit der Intelligenz assoziiert werden (Sniekers et al., 2017). Eine weitere Forschungsgruppe konnte eine Assoziation von insgesamt 538 Genen und 11930 SNPs in 187 unabhängigen genetischen Loci (davon 130 neu assoziiert) mit der Intelligenz in einer kombinierten GWAS-Metaanalyse für Intelligenz und Bildung unter Verwendung einer Stichprobe aus 248482 Teilnehmern identifizieren (Hill et al., 2018).

Die Gruppe von Trampush et al. konnte bei 35298 Teilnehmern europäischer Abstammung aus 24 Studienkohorten eine signifikante Assoziation mit der Intelligenz von 7 SNPs in 2 genetischen Loci sowie von 7 Genen in 3 genetischen Loci feststellen.

In einer weiteren grossen GWAS-Metaanalyse von Savage et al. mit Daten von 269867 Individuen aus 14 unabhängigen epidemiologischen Kohorten aus Europa konnten 205 genomische Loci (davon 190 neu und 15 bekannt bzw. hier repliziert) und 1016 Gene (davon 939 neu und 77 bekannt bzw. hier repliziert) mit der Intelligenz assoziiert werden (Savage et al., 2018).

Bei 300486 Studienteilnehmern europäischer Abstammung aus 57 Kohorten konnten in einer weiteren GWAS-Metaanalyse ebenfalls 11600 SNPs in 148 unabhängigen genetischen Loci mit der Intelligenz assoziiert werden, wovon 58 zum ersten Mal bei einer GWAS für die kognitive Funktion oder Bildung dokumentiert wurden. Außerdem

ergaben sich insgesamt 709 Gene als signifikant assoziiert, wovon 291 neu waren und 418 wie z.B. im Fall von GATAD2B (GATA zinc finger domain containing 2B), SLC39A1 (solute carrier family 39 member 1) und AUTS2 (activator of transcription and developmental regulator) bestätigt werden konnten. (Davies et al., 2018)

1.2.5. Kognitive Leistungen bei der Schizophrenie

Verschiedene Funktionen des Gehirns werden unter dem Begriff kognitive Leistungen zusammengefasst. Diese basieren auf Wahrnehmungs- und Verarbeitungsprozessen und beinhalten Fähigkeiten wie Lernen, Gedächtnis, Denk- und Abstraktionsvermögen, Intelligenz, logisches Schlussfolgern sowie Sprache. Während der letzten Jahrzehnte weisen verschiedene Arbeiten darauf hin, dass neurokognitive Störungen zu den Kernsymptomen der Schizophrenie gezählt werden sowie auch als primäre Symptome der Erkrankung betrachtet werden können. Jedoch sind sie nicht spezifisch für Schizophrenie, sondern können auch unabhängig von den anderen Symptomdomänen auftreten (Bora et al., 2009; Heinrichs & Zakzanis, 1998; Kuperberg & Heckers, 2000). Bei der Mehrheit der Patienten, ca. 60-80% sind diverse kognitive Beeinträchtigungen nachweisbar (Harvey et al., 2004b), zu denen am häufigsten exekutive Funktionen (höhere kognitive Prozesse wie z.B. Problemlösen), Verarbeitungsgeschwindigkeit, Aufmerksamkeit und Sprachbearbeitung gehören (Bowie & Harvey, 2006). Jedoch bilden Gedächtnisstörungen einen Schwerpunkt der Beeinträchtigung. Insbesondere das Arbeitsgedächtnis scheint stärker als andere kognitive Bereiche betroffen zu sein, wobei auch die Leistungen des deklarativen Langzeitgedächtnisses gestört sind (Bowie & Harvey, 2006; Wu & Wang, 2018). Kognitive Symptome sind deswegen sehr relevant, weil sie die Aneignung psychosozialer Fertigkeiten sowie das soziale Problemlöseverhalten und die Alltagsaktivitäten stark beeinflussen (Kalkstein et al., 2010). Sie stellen einen wichtigen Prädiktor für ein schlechtes soziales und funktionelles Leistungsniveau dar und tragen somit zur sozialen Desintegration und beruflichen Misserfolgen schizophrener Patienten bei. Demzufolge sind sie wesentlich für die Entstehung langfristiger Behinderung und einer Minderung der Lebensqualität verantwortlich (Green et al., 2000; Stip, 2006; Tamminga et al., 1998). Störungen bei den Lern- und Gedächtnisprozessen sind bei der Schizophrenie weitgehend unabhängig von der Dauer und der jeweiligen Krankheitsphase nachzuweisen (Hawkins et al., 2008; Rund

et al., 2007). Bereits im Prodromalstadium können sie sich zeigen (Pukrop et al., 2007), wobei sie bei Erstmanifestation der Erkrankung den am stärksten betroffenen kognitiven Domänen zugeordnet werden (Eastvold et al., 2007).

Wie früher erwähnt, spielt der präfrontale Cortex und insbesondere sein dorsolateraler Anteil (DLPFC) eine zentrale Rolle bei den Funktionen des Arbeitsgedächtnisses. Dazu sind funktionelle Beeinträchtigungen bzw. strukturelle Auffälligkeiten in dieser Region bei Patienten mit Schizophrenie und ihren Verwandten während der Bearbeitung solcher Arbeitsgedächtnisaufgaben sehr gut belegt (Glahn et al., 2005; Karch et al., 2009). Außerdem fanden sich Dysfunktionen im DLPFC und in parietalen Hirnbereichen auch bei Übungen, bei denen die zentrale Exekutive von entscheidender Bedeutung war. Somit lassen Arbeitsgedächtnisdefizite möglicherweise sowohl auf Dysfunktionen und gestörte Konnektivität des DLPFC mit seinen interagierenden Regionen (z.B. Parietallappen, Thalamus, Striatum) als auf Veränderungen in diversen Neurotransmittersystemen (z.B. dopaminerges, glutamaterges und GABAerges System) schließen (Barch & Ceaser, 2012). Eine Volumenreduktion der grauen Substanz im präfrontalen Cortex ist ebenfalls daran beteiligt. Auch Ventrikelerweiterungen sowie Strukturdefizite in limbischen Regionen sind nachweisbar (Meyer-Lindenberg, 2010). Diese Feststellungen sind insofern wichtig, weil Schizophrenie nach heutigem Wissen eine neuronale Entwicklungsstörung darstellt (Rapoport et al., 2012).

Allerdings stellt es sich aufgrund der Heterogenität der Befunde bisheriger Analysen als schwierig heraus, die beeinträchtigten Komponenten des Arbeitsgedächtnisses bei Schizophrenie Patienten zu identifizieren. Klare Hinweise für eine Beteiligung des sprachbezogenen bzw. des visuell-räumlichen Speichers werden nur in wenigen Studienergebnissen gegeben. Dabei werden insbesondere eine Dysfunktion von Bearbeitungsprozessen und weniger ein reines Speicherungsdefizit diskutiert. Der Nachweis dieser Defizite, welche in besonderem Ausmaß den psychosozialen Outcome und die Rehabilitationsfähigkeit der Patienten beeinflussen, ist unabhängig von soziodemographischen und klinischen Variablen wie Alter, Geschlecht, Erkrankungsdauer und Medikation (Bell et al., 2009; Kurtz et al., 2009). Manche Argumente sprechen auch für eine Beteiligung der zentralen Exekutive, wie z.B. die Tatsachen, dass die Beeinträchtigungen der Patienten unabhängig von der präsentierten Informationsart (visuell oder verbal) sind (Lee & Park, 2005), sowie

Defizite bei Aufgaben, mit denen exekutive Leistungen getestet werden, nachweisbar sind.

Neben den beschriebenen Arbeitsgedächtnisstörungen sind sowohl die episodische als auch die semantische Teilkomponente des deklarativen Gedächtnisses bei schizophrenen Patienten in besonderem Maße betroffen (Barch & Ceaser, 2012). Hierbei scheint das freie Erinnern von Gelerntem stark beeinträchtigt zu sein. Schwierigkeiten bereiten noch, wenn auch leichter ausgeprägt, der Abruf mit Hinweisreizen sowie dieser durch Wiedererkennen (Aleman et al., 1999).

In einigen Studien konnten diese Störungen in Zusammenhang mit einem Volumenverlust im Bereich des Hippokampus gebracht werden, welcher für die physiologische Funktion des expliziten Speichers unabdingbar ist (Falkai et al., 2012). Daneben spielt auch hier der präfrontale Cortex (PFC) eine wesentliche Rolle, wobei die obenerwähnten Defizite bei Erkrankten die Auswirkungen einer Netzwerkstörung zwischen dem Hippokampus und dem PFC sind (Barch & Ceaser, 2012).

Obwohl laut vielen Untersuchungen die impliziten Gedächtnisleistungen bei Schizophreniepatienten weitgehend erhalten bleiben, ist hier die Studienlage teilweise inkonsistent (Neill & Rossell, 2013; Neill et al., 2014; Perry et al., 2000; Soler et al., 2007).

Insgesamt werden die Störungen des expliziten Langzeitgedächtnisses als stabile kognitive Beeinträchtigungen betrachtet. Demgegenüber stehen die vorwiegend im akuten Erkrankungsstadium beeinträchtigten Leistungen des Arbeitsgedächtnisses und des nicht-deklarativen Langzeitgedächtnisses (Exner et al., 2006).

Mehrere Studien über das Ausmaß der genetischen Veranlagung von Gedächtnisstörungen bei der Schizophrenie sind durchgeführt worden. Dabei wurde beobachtet, dass die Patienten sowie ihre gesunden Verwandten schlechter bei dem angewandten Gedächtnistest abgeschnitten hatten als die gesunden Kontrollprobanden und ihre Familienmitglieder (Toulopoulou et al., 2010). Somit scheint nicht die Krankheit an sich, sondern die dafür ursächlichen Gene mit Gedächtnisdefiziten assoziiert zu sein (Toulopoulou et al., 2007). Mittlerweile gibt es zunehmende Hinweise auf eine genetische Überlappung zwischen Schizophrenie und kognitiven Funktionen bzw. dem Generalfaktor g (Ohi et al., 2018).

1.3. Tryptophanhydroxylase 2 (TPH2)

1.3.1. TPH und Serotoninmetabolismus

Es ist bekannt, dass die serotonerge Neurotransmission eine relevante Rolle in der Pathophysiologie sowie Therapie der Schizophrenie spielt (Eggers, 2013; Geyer & Vollenweider, 2008). Diese hängt zum einen von der Funktion der verschiedenen serotonergen Rezeptoren (5-HT-Rezeptoren), zum anderen von der Verfügbarkeit von Serotonin ab, welche durch dessen Biosynthese und ihren Abbau bestimmt wird.

Die Herstellung dieses wichtigen Neurotransmitters erfolgt in zwei Schritten, wobei die erste Reaktion durch ein geschwindigkeitsbestimmendes Enzym, nämlich die Tryptophan-Hydroxylase (TPH), reguliert wird (Fitzpatrick, 1999). Ausgehend von der natürlich vorkommenden essentiellen Aminosäure L-Tryptophan katalysiert das TPH-Enzym mithilfe der Substrate Sauerstoff (O_2) und Tetrahydrobiopterin (BH₄) sowie des Kofaktors Eisen-Ionen (Fe^{2+}) zunächst die Hydroxylierung zum 5-Hydroxytryptophan (5-HTP). Anschließend wird das gebildete 5-HTP durch eine Aromatische-L-Aminosäure-Decarboxylase (AADC) zum 5-Hydroxytryptamin (5-HT), also Serotonin, decarboxyliert (Walther & Bader, 2003).

1.3.2. TPH-Isoformen

Das Enzym Tryptophan-Hydroxylase gehört neben Tyrosin-(TH) und Phenylalanin-(PAH)-Hydroxylasen zur Familie der biopterinabhängigen Aromatischen-Aminosäure-Hydroxylasen (AAAHs). Die Struktur aller Enzyme dieser Gruppe besteht im Prinzip aus drei Domänen, nämlich eine N-terminale regulatorische, eine zentrale katalytische sowie eine C-terminale Tetramerisierungsdomäne. Bis auf die regulatorischen Domänen weisen diese Proteine eine erhebliche Sequenzhomologie auf (Fitzpatrick, 1999; Martinez et al., 2001).

Bis 2003 herrschte die Meinung, dass nur eine Isoform des TPH-Enzyms, nämlich TPH1, existiert, welche sowohl für die 5-HT-Biosynthese im Gehirn als auch in der Peripherie verantwortlich ist. Jedoch konnten Walther et al. mithilfe von TPH1-defizienten Mäusen die Existenz einer zweiten Isoform (TPH2) nachweisen (Walther et al., 2003), deren Aminosäuresequenz beim Menschen zu 72% mit der entsprechenden von TPH1 übereinstimmt (Carkaci-Salli et al., 2006). Obwohl in den

TPH1 knockout Mäusen ein 5-HT-Mangel in peripherem Gewebe wie Milz, Thymus, enterochromaffinen Zellen des Gastrointestinaltraktes und Epiphyse vorlag, war der Serotoninspiegel in den meisten Hirnregionen überraschenderweise annähernd normal (Walther & Bader, 2003; Walther et al., 2003). Dabei stellte sich heraus, dass TPH1 vornehmlich in der Peripherie exprimiert wird und dort die Serotoninbiosynthese reguliert, während TPH2 vor allem in den serotonergen Rapheneuronen des Hirnstamms gebildet wird und die zentrale Serotoninbildung kontrolliert (Patel et al., 2004; Zhang et al., 2004). Hierzu wurde außerdem beobachtet, dass die Expression des TPH2-Gens im Hirnstamm 150-fach höher im Vergleich zum TPH1-Gen war (Walther et al., 2003). Beide Isoformen des TPH-Enzyms werden von unterschiedlichen Genen auf verschiedenen Chromosomen kodiert (Carkaci-Salli et al., 2006).

1.3.3. Humanes TPH2

Das menschliche TPH2-Gen liegt auf der chromosomalen Region 12q21.1, enthält 11 Exons und 10 Introns (Abbildung 1.2) und umfasst ca. 95kb (Walther & Bader, 2003; Walther et al., 2003).



Abbildung 1.2: Struktur vom TPH2-Gen, modifiziert nach (Haavik et al., 2008)

Die codierende Sequenz repräsentiert nur ca. 1,5% des TPH2-Gens, so dass die meisten dokumentierten SNPs im Promotor- bzw. Intronbereich lokalisiert sind (Grohmann et al., 2010; Zhang et al., 2006). Polymorphismen, welche in den 5-regulatorischen Regionen, also potentiell im Bereich des Promotors und der sogenannten Leader-Sequenz, nämlich der 5-untranslatierten Region (5'-UTR) zwischen der cap-Struktur vom 5'-mRNA-Ende und dem Start-Codon der Translation, lokalisiert sind, spielen eine bedeutende Rolle bei der Expression des TPH2-Gens (Chen et al., 2008). Die Aktivierung des Promotors erfolgt durch intrazelluläres Calcium, welches bei neuronaler Aktivität eine Erhöhung der 5-HT-Biosynthese in vivo bewirken kann (Lenicov et al., 2007). Basierend auf tierexperimentellen Studien

unterliegt die Genexpression sowohl einem circadianen Rhythmus als auch einer hormonellen Steuerung durch Östrogen und Glukokortikoide, welche als Stressfaktoren eine Repression hervorrufen (Hiroi et al., 2006; Malek et al., 2007). Bei der Analyse von TPH2-cDNA-Sequenzen von post mortem RNA-Proben wurden in der menschlichen Amygdala zwei TPH2-Spleißvarianten, TPH2a und TPH2b entdeckt. Sie entstehen durch alternatives Spleißen im Intron 3 und unterscheiden sich durch eine Insertion von 6bp im Exon 3, welche zu zwei zusätzlichen Aminosäuren bzw. zu einer längeren TPH2-Spleißvariante, nämlich TPH2b führt. Außerdem werden beide TPH2-Transkripte posttranskriptional durch RNA-Editierung modifiziert, so dass sich TPH2-Proteinvarianten mit unterschiedlichsten katalytischen Eigenschaften bilden (Grohmann et al., 2010).

Im Vergleich zum Enzym TPH1 ist TPH2 löslicher, hat ein höheres Molekulargewicht (56 kDa) sowie andere kinetische Eigenschaften (McKinney et al., 2005; Walther & Bader, 2003; Walther et al., 2003). TPH2 besitzt als einziges Enzym der Superfamilie der AAAHs neben den drei obenerwähnten Domänen noch eine vierte, bestehend aus 44 N-terminalen Aminosäuren (Abbildung 1.3) (Carkaci-Salli et al., 2006; Walther & Bader, 2003), deren Funktion regulatorisch zu sein scheint. Dadurch wird die Enzymexpression deutlich reduziert, indem sowohl die Enzymsynthese als auch die Enzymstabilität verändert wird. Nach Deletion der 44 N-terminalen Aminosäuren konnte sogar ein Anstieg der TPH2-Aktivität beobachtet werden (Murphy et al., 2008; Tenner et al., 2007). Zudem scheint die genaue Funktion des C-Terminus für die Enzymaktivität ebenfalls zentral, jedoch im Detail noch unbekannt zu sein (Tenner et al., 2007).

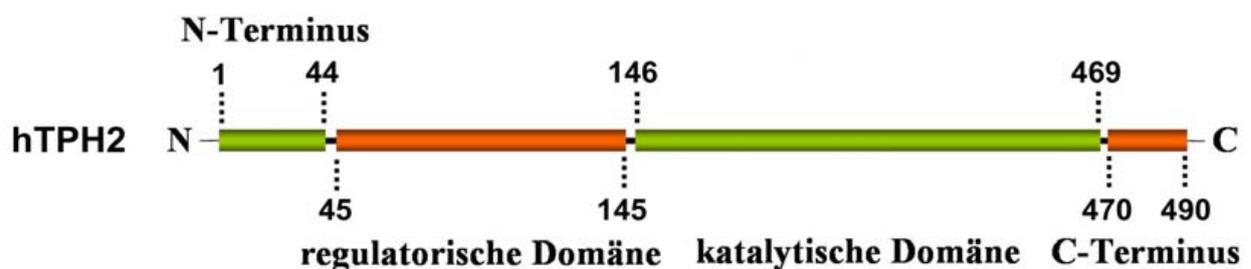


Abbildung 1.3: humane TPH2-Domänen (Carkaci-Salli et al., 2006)

1.3.4. TPH2 und psychiatrische Erkrankungen

Nach der Entdeckung der neuronalen Isoform des TPH-Enzyms im Jahr 2003 wurden mehrere Studien durchgeführt, um einen Zusammenhang mit diversen psychiatrischen Erkrankungen zu untersuchen. Inzwischen existiert eine breite, zum Teil jedoch auch inkonsistente Studienlage.

Bereits im Jahr 2005 konnten De Luca et al. beim Vergleich der mRNA Expression zwischen 35 kaukasischen Schizophreniepatienten und 35 Kontrollprobanden eine Tendenz der an Schizophrenie Erkrankten zu einer erhöhten TPH2-mRNA-Menge zeigen (De Luca et al., 2005).

Positive Ergebnisse zwischen TPH2-Varianten und Schizophrenie zeigten später ebenfalls die einzelnen Studien der drei unterschiedlichen Forschungsgruppen. Auf Ebene von Allel- und Genotypfrequenzen der drei untersuchten TPH2-SNPs rs4290270, rs4570625 und rs7305115 zwischen den 304 schizophrenen und den 362 gesunden Studienteilnehmern aus China konnten Zhang et al. keine signifikanten Unterschiede feststellen. Jedoch war der Genotyp TT des Polymorphismus rs4570625 mit einem signifikant höheren Subscore des Abschnittes „Positivsymptomatik“ der Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), welche zur Erfassung des Schweregrades der psychotischen Symptome der Betroffenen benutzt wurde, assoziiert (Zhang et al., 2011). Im Jahr 2012 führten Yi et al. in einer han-chinesischen Population aus 509 Patienten mit paranoider Schizophrenie und 510 gesunden Probanden eine Analyse der Allel- und Genotypfrequenzen sowie der Haplotypen von 5 in der Promotorregion lokalisierten TPH2-SNPs (rs4448731, rs6582071, rs7963803, rs4570625, rs11178997) durch. Während die Allel- und Genotypverteilung erfolglos blieb, erreichte die Frequenz des Haplotyps T-A-A-T-A der SNP-Kombination rs4448731-rs6582071-rs7963803-rs4570625-rs11178997 in der Gruppe der Betroffenen eine statistische Signifikanz ($p = 0,003$) (Yi et al., 2012).

Zwei Jahre später führten Xu et al. eine Assoziationsstudie in einer han-chinesischen Population durch. Hierbei wurden 164 Patienten mit paranoider Schizophrenie und 244 Kontrollprobanden für 6 TPH2-SNPs (u.a. rs4570625, rs11178997, rs11178998) genotypisiert. Alle untersuchten SNPs befanden sich in einer regulatorischen Region, womit sowohl die Promotorregion als auch die 5' UTR und die 3'-flankierende Region gemeint sind. Signifikante Differenzen zwischen den zwei Gruppen konnten bei der Allel- und Genotypverteilung des Polymorphismus rs4570625 beobachtet werden. Das

Allel T bzw. der Genotyp T/T trat signifikant seltener in der Gruppe der Betroffenen auf ($p = 0,002$ bzw. $p = 0,004$). Weiterhin konnten positive Assoziationen zwischen Schizophrenie und zwei Haplotypen der SNP-Kombination rs4570625-rs11178997-rs11178998, nämlich G-T-A und T-T-A ($p = 0,014$, OR = 0,700, 95%CI = 0,525-0,933) festgestellt werden. Während der Haplotyp G-T-A nicht nur bei der Patientengruppe ($p = 0,001$, OR = 1,591, 95%CI = 1,198-2,114), sondern auch bei der Untergruppe der erkrankten Frauen ($p = 0,007$) signifikant häufiger auftrat, war der Haplotyp T-T-A bei beiden obenerwähnten Gruppen signifikant seltener ($p = 0,014$ bzw. $p = 0,015$) zu finden. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass ein erhöhtes Vorkommen des G-Allels des SNPs rs4570625 sowie des Haplotyps rs4570625G-rs11178997T-rs11178998A mit einem erhöhten Risiko für paranoide Schizophrenie verbunden ist. (Xu et al., 2014)

Eine Assoziation zwischen TPH2 und Schizophrenie konnte durch eine Reihe voneinander unabhängiger Studien nicht bestätigt werden.

Higashi et al. führten in einer japanischen Population eine kleine Fall-Kontroll-Assoziationsstudie durch, welche aus 192 Patienten und 135 gesunden Personen bestand und keine Assoziation zwischen den TPH2-Polymorphismen rs1386491 und rs1487279 und der Schizophrenie nachweisen konnte (Higashi et al., 2007). Eine weitere Assoziationsstudie aus Japan untersuchte bei einer Stichprobe von 343 schizophrenen Patienten und 377 Kontrollprobanden 15 TPH2-Polymorphismen (u.a. rs11178997, rs11178998, rs17110747, rs4570625, rs6582071) und deren Haplotypen, ohne signifikante Ergebnisse zu liefern (Shiroiwa et al., 2010). Tee et al. rekrutierten in Malaysia 289 schizophrene und 130 gesunde Personen asiatischer Herkunft und versuchten signifikante Differenzen bei der Allel- bzw. Genotypverteilung des TPH2-Polymorphismus rs1386494 zwischen den beiden Gruppen zu entdecken, jedoch ohne Erfolg (Tee et al., 2010). Im nächsten Jahr wurden von der Arbeitsgruppe von Serretti et al. 221 Schizophreniepatienten und 170 gesunde Kontrollprobanden aus Korea für 6 TPH2-SNPs genotypisiert. Dazu gehörten der am meisten untersuchte und in der Promotorregion gelegene Polymorphismus rs4570625 sowie fünf weitere SNPs, welche sich mit einer in der 3'-UTR lokalisierten Ausnahme (rs17110747) im Intronbereich befanden. Weder die Allel- bzw. Genotypverteilung zwischen Patienten und Kontrollen, noch die Haplotypanalyse ergaben signifikante Ergebnisse (Serretti et al., 2011). Einer weiteren koreanischen Fall-Kontroll-Studie bei 202 an Schizophrenie Erkrankten und 165 gesunden Teilnehmern gelang es ebenfalls nicht, eine Assoziation

zwischen dem untersuchten TPH2-Polymorphismus rs4570625 und der Schizophrenie nachzuweisen (Kim & Yoon, 2011).

Auch zwei weitere Fall-Kontroll-Studien mit im Vergleich weit größeren Stichproben in einem zweistufigen Design konnten keine positiven Ergebnisse liefern.

Die erste derartige Studie wurde von Watanabe et al. in Japan durchgeführt. Als Screening diente hier eine Stichprobe aus 626 Patienten und 620 Kontrollprobanden und zur Replikation der Ergebnisse wurde eine weitere Population aus 2007 Schizophrenen und 2195 Gesunden benutzt. Es wurden 18 SNPs und 2 CNVs (Variation_113385 und Variation_42978) untersucht. Es wurden drei signifikante Assoziationen (rs2129575, rs1487275 und rs17110747) beobachtet, welche jedoch nicht repliziert werden konnten. Keiner der untersuchten CNVs lieferte ein positives Ergebnis in der Screening-Stichprobe (Watanabe et al., 2012).

In der zweiten derartigen Studie wurden 788 Schizophreniepatienten und 688 Kontrollprobanden kaukasischer Abstammung für 11 SNPs genotypisiert (u.a. rs4570625, rs10784941 und rs4565946). Daraus ergaben sich drei signifikante Assoziationen, nämlich für die Polymorphismen rs10784941 ($p = 0,009$) und rs4565946 ($p = 0,011$) sowie für die Haplotypen rs4570625G-rs4565946C (unkorrigiertes $p = 0,046$) bzw. rs4570625T-rs4565946T (unkorrigiertes $p = 1,96 \cdot 10^{-7}$). Keines dieser positiven Ergebnisse konnte in einer weiteren unabhängigen Stichprobe aus 943 schizophrenen Patienten und 2034 Kontrollprobanden repliziert werden. Jedoch konnte ein starker Trend für den Haplotyp G-C festgestellt werden ($p = 0,054$), während der seltene Haplotyp T-T (Frequenz bei Patienten 1,8%, bei Kontrollprobanden 0,3%) in der zweiten Stichprobe nicht vorhanden war und somit nicht untersucht werden konnte (Schuhmacher et al., 2012).

Den aktuellen Wissenstand über die Rolle von TPH2-Polymorphismen in verschiedenen psychiatrischen Erkrankungen fassten Ottenhof et al. im Jahr 2018 in einem Review zusammen und führten eine Metaanalyse durch. Die eingeschlossenen Daten von über 30000 Erkrankten stammten aus insgesamt 166 Kandidatengen- und GWA-Studien, welche 69 TPH2-SNPs in Bezug auf psychiatrische Erkrankungen im Sinne von uni- bzw. bipolarer Störung, Suizidrisiko, ADHD, Schizophrenie, Autismus, Alkoholabusus sowie Angst-, Zwangs- und Ticstörungen untersuchten. Gemäß den Ergebnissen aus der Metaanalyse sowie des qualitativen Reviews konnte TPH2 mit einer erhöhten Morbidität aufgrund einer psychiatrischen Erkrankung assoziiert

werden. Des Weiteren bestand auch ein signifikanter Zusammenhang eines oder mehrerer TPH2-SNPs mit uni- bzw. bipolarer Störung, Suizidversuch sowie Schizophrenie (Genotypen G/G und G/T vom rs4570625), wobei Assoziationen zwischen TPH2-Polymorphismen und Angststörungen, sowie in geringerem Ausmaß mit ADHD, Autismus und Substanzabusus qualitativ festgestellt werden konnten. (Ottenhof et al., 2018).

1.3.5. TPH2 und kognitive Leistungen

In der oben erwähnten Studie von Schuhmacher et al. wurde nicht nur die Assoziation vom TPH2-Gen mit Schizophrenie, sondern auch mit einer kognitiven Domäne, nämlich der Verarbeitungsgeschwindigkeit, im Rahmen der Erkrankung untersucht. Zu diesem Zweck wurden die Schizophreniepatienten aus der ersten genotypisierten Fall-Kontroll-Stichprobe je nach Vorhandensein bzw. Abwesenheit der zwei zuvor mit der Schizophrenie assoziierten TPH2-Haplotypen jeweils in zwei Gruppen eingeteilt. Während der rs4570625G-rs4565946C Haplotyp bei den Erkrankten die kognitive Funktion nicht beeinflusste ($p > 0,05$), war der seltene Haplotyp T-T mit einer reduzierten - mittels Digit Symbol Substitution Test (DSST) gemessenen - Verarbeitungsgeschwindigkeit signifikant assoziiert. Diesbezüglich verarbeiteten Träger des Haplotypen T-T signifikant ($p = 0,004$) weniger Ziffern-Symbol-Zuordnungen (39,1) als die Nicht-Träger (49,3) (Schuhmacher et al., 2012).

Es ist erwähnenswert, dass TPH2 schon früher mit kognitiven Funktionen bei gesunden Probanden sowie bei Patienten mit ADHD in Verbindung gebracht wurde. Im Einzelnen betrifft dies den Polymorphismus rs4570625, der mit verschiedenen kognitiven Testaufgaben assoziiert wurde, wovon alle eine Kontrolle der zentralen Exekutive des Arbeitsgedächtnisses implizieren (Osinsky et al., 2009).

In einer Studie mit 100 gesunden Probanden deutscher Herkunft wurde mittels eines Aufmerksamkeits-Netzwerk-Tests (ANT) mehrere Subkomponenten der Aufmerksamkeit, unter anderem auch die Effizienz der zentralen Exekutive bei der Verarbeitung widersprüchlicher Informationen (Konfliktverhalten). Generell wurden als Leistungskriterien die Gesamtreaktionszeit beim Antworten sowie die Gesamtfehleranzahl gewählt. Dabei machten Träger des Genotypen T/T des TPH2-SNPs rs4570625 zum einen signifikant mehr Fehler im gesamten Test ($p = 0,002$), zum anderem zeigten sie eine signifikant schlechtere Konfliktlösung in der

entsprechenden Aufgabe als Träger des G/T- bzw. G/G-Genotyps ($p = 0,003$). Weiterhin fiel auch die Analyse der Allelverteilung signifikant aus: Beim Vergleich der Gesamtfehleranzahl im ANT sowie des Konfliktverhaltens im entsprechenden Untertest zwischen Träger mindestens eines G-Allels (G/T- oder G/G-Genotyp) und Nicht-Trägern (T/T-Genotyp) war die Leistung der zweiten Gruppe signifikant schlechter (jeweils $p = 0,001$). Somit ergaben sich Hinweise, dass Homozygote für das T-Allel eine schwächere Steuerung der zentralen Exekutive aufweisen könnten (Reuter et al., 2007).

Die Auswirkungen des TPH2-Polymorphismus rs4570625 auf die Aufmerksamkeit untersuchte auch die Arbeitsgruppe von Strobel et al. bei 85 gesunden Studenten kaukasischer Herkunft mittels eines Daueraufmerksamkeitstests (engl. *Continuous Performance Test, CPT*). Dabei wurden die Studienteilnehmer je nach Vorhandensein mindestens eines T-Allels in zwei Gruppen (T/T- und G/T-Genotyp vs. G/G-Genotyp) verteilt. Es wurde beobachtet, dass Träger des T-Allels eine signifikant schlechtere Leistung im Vergleich zu Nicht-Trägern erbrachten. Genauer gesagt, zeigte die erste Gruppe zum einen eine niedrigere Trefferrate unter einer der vier Testbedingungen (AX, $p = 0,006$), zum anderen eine geringere durchschnittliche Trefferquote ($p = 0,042$) und eine höhere durchschnittliche Variabilität in der Reaktionszeit ($p = 0,018$) unter allen Testbedingungen. Aufgrund eines zufälligen Auswahlverfahrens der Probanden bzw. der niedrigen Vorkommensfrequenz des T/T-Genotyps konnten jedoch die beobachteten Effekte nicht spezifisch auf den T/T-Genotyp zurückgeführt werden (Strobel et al., 2007).

Reuter et al. führten eine neurophysiologische Studie durch, indem sie einen molekulargenetischen mit einem bildgebenden Ansatz (fMRT) kombinierten. Bei 49 gesunden Probanden kaukasischer Abstammung wurde getestet, ob die neuronale Aktivität der Hirnregionen, welche an der Funktion des Arbeitsgedächtnisses (AG) beteiligt ist, in Abhängigkeit vom vorkommenden Allel bzw. Genotyp des TPH2-SNPs rs4570625 moduliert werden kann. Zuerst wurde die Leistung des Arbeitsgedächtnisses (AG) mittels einer N-Zurück-Aufgabe gemessen. Dabei zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den jeweils gebildeten Gruppen weder bei der Allel- (G oder T) noch bei der Genotypanalyse (T/T, G/T oder G/G). Trotzdem wurde bei der fMRT beobachtet, dass die Aktivierung bestimmter, mit dem AG assoziierter Hirnregionen während der Aufgabenbearbeitung signifikant höher bei der Gruppe der T/T-Träger war. Dies betraf den linken dorsolateralen präfrontalen

Cortex ($p < 0,027$), den bilateralen prämotorischen Cortex ($p < 0,001$) sowie den linken parietalen Cortex ($p < 0,032$). Bei der Interpretation dieses Ergebnisses wurde sowohl das Ergebnis anderer Studien (s. oben) bezüglich der verminderten kognitiven Leistung der T/T-Träger als auch eine Hypothese berücksichtigt, welche besagt, dass kognitive Fähigkeitsdefizite durch einen erhöhten Aufwand kompensiert werden. Somit wurde die beobachtete gesteigerte Aktivierung in den AG-assoziierten Regionen als Widerspiegelung dieses erhöhten Aufwands bzw. als kompensatorische Aktivierung betrachtet (Reuter et al., 2008).

Weitere Zeichen einer Auswirkung der TPH2-Polymorphismen auf die präfrontale Leistung lieferte eine elektrophysiologische Studie von Baehne et al. Da das G-Allel des SNPs rs4570625 sowie das T-Allel des SNPs rs11178997 bei früheren Studien als Risikoallele für ADHD galten, wurde die Stichprobe aus 124 erwachsenen ADHD-Patienten und 84 gesunden Personen für diese beiden SNPs zuerst genotypisiert. Dann wurde sie während der Aufnahme eines laufenden Elektroenzephalogramms (EEG) einer im Daueraufmerksamkeitstest enthaltenen Go-NoGo-Aufgabe unterzogen. Während der Ausführung (Go-Bedingung) und der Inhibition (NoGo-Bedingung) einer erwarteten motorischen Reaktion wurden ereigniskorrelierte Potentiale gemessen, deren topographischen Analysen typische neurophysiologische Aktivierungsmuster zeigten. Während in der Go-Bedingung das Zentroid über den parietalen Hirnregionen lag, befand es sich in der NoGo-Bedingung deutlich anteriorer (engl. *NoGo-anteriorization*, NGA) und wurde somit als elektrophysiologischer Marker der präfrontalen Funktion benutzt. Aufgrund der bereits existierenden Nachweise für eine reduzierte NGA bei erwachsenen ADHD-Patienten als Zeichen einer Dysfunktion des präfrontalen Cortex (Fallgatter et al., 2004; Fallgatter et al., 2005) formulierten die Forscher folgende Hypothese: Sowohl gesunde als auch kranke homozygote G-Allelträger des rs4570625 bzw. T-Allelträger des rs11178997 wiesen eine verringerte NGA und somit auch eine eingeschränkte präfrontale Leistung auf. Was den Polymorphismus rs4570625 betrifft, zeigten Probanden mit zwei G-Allelen eine signifikant verminderte mittlere NGA ($p = 0,002$) im Vergleich zu Trägern von mindestens einem T-Allel aufgrund einer signifikant höheren Anzahl an posterioren Zentroiden in der NoGo-Bedingung ($p = 0,010$). Für den SNP rs11178997 wurde eine signifikant geringere NGA bei homozygoten T-Allelträgern ($p = 0,015$) als bei Personen mit heterozygotem Genotyp aufgrund einer signifikant höheren Anzahl an anterioren Zentroiden in der Go-Bedingung ($p = 0,048$) bestimmt. Somit wurde nachgewiesen,

dass die zwei untersuchten SNPs unabhängig von der psychiatrischen Diagnose mit einer Änderung der präfrontalen Funktion während einer Steuerungsaufgabe assoziiert sind (Baehne et al., 2009).

Eine weitere Arbeitsgruppe versuchte den TPH2-Polymorphismus rs4570625 mit der Leistung der zentralen Exekutive des Arbeitsgedächtnisses in Verbindung zu bringen. Zu diesem Zweck wurden 89 Studenten kaukasischer Herkunft zunächst für den obengenannten SNP genotypisiert und dann aufgefordert, unter anderem einen Farbe-Wort-Interferenztest durchzuführen. Dieser Test ist ein Verfahren, welches häufig zur Erfassung der individuellen Interferenzneigung bei der Farbe-Wort-Interferenz sowie zur Messung der Konfliktverarbeitung und der inhibitorischen Kontrolle benutzt wird. Dabei sollten die Studienteilnehmer das jeweils visuell dargebotene Farbwort (blau, grün und rot) ignorieren und stattdessen so schnell wie möglich die Schriftfarbe (blau, grün oder rot) dieses Farbwortes erkennen, benennen und die entsprechende Taste drücken. Diese Aufgabe bestand aus zwei Versuchsbedingungen: Entweder stimmten der Farbwortinhalt mit der Schriftfarbe überein (kongruente Items) oder nicht (inkongruente Items). Im ersten Fall ist die Benennung der Schriftfarbe normalerweise einfacher und schneller möglich als im zweiten Fall, in dem die Lesegeschwindigkeit des Farbwortes herabgesetzt ist und somit die Aufgabe schwerer zu bewältigen ist bzw. die richtige Antwort verzögert benannt wird. Diese Behauptung konnte im Test zum Teil bestätigt werden: Die Reaktion aller Probanden bei kongruenten Items war signifikant schneller ($p < 0,001$) als bei inkongruenten Items und zwar unabhängig von ihrem Genotyp. Interessanterweise waren die T/T-Genotypträger jedoch wesentlich langsamer bei einer Serie aus zwei hintereinander folgenden kongruenten Items im Vergleich zu G/T- ($p = 0,04$) bzw. G/G-Trägern ($p = 0,05$). Diese Beobachtung stellte eher ein unerwartetes Ergebnis dar, weil die oben erwähnte Serie typischerweise zu wenigen bis keinen Konflikten führt. Im Gegensatz dazu werden langsamere Reaktionen und höhere Konflikt- bzw. Interferenzneigung bei schwierigeren Serien aus kongruenten Kombinationen gefolgt von inkongruenten Items beobachtet (Osinsky et al., 2009).

Während die bisherigen Studien über TPH2-Gen und Schizophrenie vor allem bei nicht kaukasischen Bevölkerungen durchgeführt wurden und ohne signifikanten Erfolg bei zum Teil kontroversen bzw. nicht aussagekräftigen Befunden blieben, zeigte sich im Fall von TPH2-Gen und seine Rolle bei der kognitiven Leistung bisher eine stets zunehmende Evidenz.

2. Fragestellung

Aufgrund eines polygenen und somit sehr komplexen Erbgangs der Schizophrenie ist der bisherigen Forschung noch nicht gelungen, die genetischen Grundlagen dieser Krankheit mittels Zwillings-, Kopplungs- und Fall-Kontroll-Assoziationsstudien ausreichend bzw. vollständig zu erklären. Zudem ist die aktuelle Studienlage insgesamt sehr kontrovers. Somit wurde als alternative Herangehensweise das Forschungskonzept der Endophänotypen, d.h. die Untersuchung von neurobiologischen Krankheitskorrelaten auf genetische Einflussfaktoren, etabliert, mit welchem die Entschlüsselung des Erbganges einer Erkrankung einfacher sein sollte. Als ein geeigneter Endophänotyp im Fall der Schizophrenie wird die kognitive Leistung diskutiert.

Bei nachgewiesener Relevanz des serotonergen Systems für die Schizophrenie, liegt die Untersuchung daran beteiligter Gene nahe, wie z.B. des Tryptophanhydroxylase 2 Gens, welches für die Biosynthese des Serotonins essentiell ist. Die Studienlage bzgl. einer Assoziation zwischen TPH2-Gen und Schizophrenie sowie zwischen TPH2 und Kognition ist heterogen und bedarf der Klärung.

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine Fall-Kontroll-Assoziationsstudie, in welcher insgesamt 2330 gesunde Kontrollprobanden und 936 an Schizophrenie erkrankten Patienten eingeschlossen wurden. Während die Allele und Genotypen von 7 SNPs des TPH2-Gens aller Studienteilnehmer auf einen möglichen Zusammenhang mit der Schizophrenie untersucht wurden, erfolgte die Suche nach einer Assoziation derselben Allele und Genotypen mit der kognitiven Leistung als Endophänotyp bei einem Teil des o.g. Gesamtkollektivs, nämlich an 884 Probanden (darunter 526 gesunde und 358 erkrankte Personen).

3. Material und Methoden

3.1. Voraussetzungen der Studiendurchführung

Die Studie war von der lokalen Ethikkommission genehmigt. Die Studienteilnahme erfolgte freiwillig, nachdem alle Studienteilnehmer über den Studienzweck sowie die anonymisierte Verwendung der daraus gewonnenen Informationen inkl. Blutuntersuchungen aufgeklärt wurden. Von jedem Probanden wurde vor der Studiendurchführung eine schriftliche Einverständniserklärung eingefordert.

3.2. Datengewinnung

Aufgrund der Größe der Studienpopulation, die zur Gewährleistung verwertbarer Ergebnisse im Rahmen einer Assoziationsstudie erforderlich war, erfolgte in der Forschungsgruppe für Molekulare und klinische Neurobiologie eine Verteilung der Aufgaben zur Erzeugung und Erfassung der Daten. Die Rekrutierung während der sechsmonatigen Vollzeitarbeit in der Arbeitsgruppe beinhaltete die Interviews und Testungen mit ca. 130 Probanden. Bestandteile des Rekrutierungsprozesses bei diesem Kollektiv waren eine ausführliche Anamnese, eine orientierende körperliche sowie neurologische Untersuchung, ein ca. 3-stündiges Interview und eine Blutentnahme als Ausgangsprobe für die molekulargenetischen Untersuchungen. Weiterhin wurden bei gesunden Kontrollprobanden im Rahmen dieses Screening-Verfahrens auch das Family History Assessment Module FHAM (Rice et al., 1995) und bei älteren Probanden noch der Mini-Mental-Status-Test (MMST, Folstein et al., 1975) angewandt. Neben dem in dieser Studie ausgewerteten Wechsler Gedächtnistest in revidierter Fassung (Härting et al., 2000) kamen noch weitere kognitive Testbatterien, nämlich der CERAD (Consortium to establish a registry for Alzheimer's Disease, Morris et al., 1989), der Trail-Making-Test (TMT, Reitan, 1992), der Wortschatztest (Lehrl et al., 1995), das Montreal Cognitive Assessment (MOCA, Nasreddine et al., 2005) sowie der Uhrentest (Shulman et al., 1993) zum Einsatz.

Nach der auf diese Weise eigenständigen Generierung von Phänotypdaten wurden die Genotypen aller Probanden extern bestimmt. Anschließend erfolgte deren Integration in das Phenomics and Genomics Sample (PAGES, Rujescu et al. 2018). Die PAGES Stichprobe umfasst sowohl neurologisch und psychisch gesunde

Individuen aus der Allgemeinbevölkerung als auch Personen mit verschiedenen psychischen Krankheiten. Dadurch wird die Forschung unterschiedlicher psychiatrischer Fragestellungen, u.a. im Gebiet der Schizophrenie und der kognitiven Fähigkeiten ermöglicht.

In den begleitend durchgeführten Seminaren wurden auf Basis eigener Literaturrecherche aktuelle und themenrelevante Publikationen vorgestellt, die unter anderem dazu verwendet wurden, die Arbeitshypothese zu überprüfen und, falls notwendig, zu adaptieren. Des Weiteren bildete diese Recherche die Grundlage für die Etablierung der Kriterien, die zur endgültigen Auswahl einer bezüglich der Beantwortung der Fragestellung geeigneten Stichprobe aus dem Datenpool verwendet wurden.

3.3. Studienart und Stichprobenbeschreibung

Im Rahmen einer genetischen Assoziationsstudie wurden zwei Gruppen von insgesamt 3266 eingeschlossenen Studienteilnehmern gebildet, bei denen mittels Genotypisierung die Assoziation zwischen sieben Polymorphismen im TPH2-Gen und der Schizophrenie untersucht wurde. Die eine Gruppe bestand aus 2330 gesunden nicht miteinander verwandten Probanden, die andere Gruppe aus 936 an Schizophrenie erkrankten nicht miteinander verwandten Patienten. Zur Beantwortung der Fragestellung über einen möglichen Zusammenhang zwischen kognitiven Leistungen und diesen sieben TPH2-Variationen wurde bei 526 Teilnehmern der ersten Gruppe (Kontrollen) und 358 der zweiten Gruppe (Patienten) zusätzlich zur Genotypisierung der Gedächtnistest Wechsler Memory Scale - Revised Edition (WMS-R), durchgeführt. Die jeweiligen Testergebnisse wurden dann zu der Allel- und Genotypfrequenz in Beziehung gesetzt.

3.4. Einschlusskriterien der gesamten Stichprobe

Die Teilnehmer sollten 18 Jahre oder älter sein. Weiterhin weisen alle Testpersonen eine kaukasische Herkunft beider Eltern sowie Großeltern auf.

3.5. Auswahlverfahren der Kontrollgruppe

Die Auswahl der gesunden Kontrollprobanden erfolgte über das Einwohnermeldeamt München nach dem Zufallsprinzip. Das daraus entstandene Kollektiv wurde zuerst schriftlich über das Ziel der Studie informiert. Bei vorliegendem Interesse konnten die potentiellen Teilnehmer das darin enthaltene Formular ausfüllen und somit eine schriftliche Zusage geben.

3.5.1. Telefonscreening

Die Probanden, die der Teilnahme zugestimmt hatten, wurden dann mithilfe eines Telefonscreenings vorselektiert, indem vor allem Probanden mit neuropsychiatrischen Erkrankungen ausgeschlossen wurden.

3.5.2. Anamnesebogen

Im Anschluss an das Telefonscreening wurde den jetzt noch in Frage kommenden Personen ein umfangreicher anamnestischer Fragebogen zugeschickt, um die Eignung für die Studie nochmals sicherzustellen. Dieser Bogen enthielt eine systematische Befragung sowohl zur Eigen- als auch zur Familienanamnese.

Die Eigenanamnese beinhaltete eine kurze Zusammenfassung über verschiedene körperliche Krankheiten sowie psychiatrische bzw. neurologische Erkrankungen in der Vorgeschichte des Probanden, regelmäßige Medikamenteneinnahmen und Abhängigkeiten, Drogen- und Alkoholkonsum, psychiatrische und neurologische Arztbesuche bzw. stationäre Aufenthalte, eventuell unternommene Suizidversuche sowie psychotherapeutische Behandlungen. In der Familienanamnese wurde ausführlich auf den psychischen Gesundheitszustand aller Angehörigen ersten bis dritten Grades eingegangen.

Als Ausschlusskriterien galten psychiatrische Erkrankungen oder relevante somatische Krankheiten des Probanden, welche die Psyche hochgradig beeinflussen könnten, sowie diverse psychiatrische Erkrankungen in der Blutverwandtschaft ersten bis dritten Grades. Anschließend wurden zur Durchführung weiterer Untersuchungen nur diejenigen Probanden in die Klinik eingeladen, die sowohl eine unauffällige eigene Vorgeschichte als auch eine negative Familienanamnese aufwiesen.

3.5.3. Klinische Untersuchung

Vor der Untersuchung wurden die rekrutierten Probanden einer ausführlichen neurologischen Anamnese unterzogen. Typische Beschwerden wie Schwindel, Kopfschmerzen, epileptischen Anfällen, Seh- und Hörstörungen sowie motorische und sensible Störungen wurden dabei gezielt abgefragt. Als nächstes wurde eine standardisierte körperliche und neurologische Untersuchung durchgeführt, um relevante somatische und neurologische Erkrankungen zu erfassen und solche Probanden auszuschließen. Zur Beurteilung des neurologischen Befundstatus wurden die Funktion der Hirnnerven, die Reflexe, die Koordination und die sensorischen bzw. motorischen Fähigkeiten der Testpersonen geprüft.

3.5.4. Neuropsychologische Testungen

Im Anschluss an die klinische Untersuchung wurden mit den Probanden verschiedene neuropsychologische Tests durchgeführt. Alle Tests fanden unter standardisierten Bedingungen statt. Die Auswertung der Antworten erfolgte gemäß den vorgegebenen Richtlinien entsprechend der Handbücher für die jeweiligen Tests.

3.5.4.1. Mini-Mental-Status-Test (MMST)

Bei Probanden ab 60 Jahren wurde zuerst der Mini Mental Status Test nach Folstein als Screening-Verfahren durchgeführt, um kognitive Defizite festzustellen (Folstein et al., 1975). Dieser Test enthält Aufgaben zu Orientierung, Konzentration, Erinnerungsvermögen, Sprachverstehen, Lesen, Verfassen, Skizzieren und Kalkulieren (Stoppe, 1997). Während das Erreichen von 30 Punkten einer intakten Gedächtnisleistung entsprach, deutete ein Testergebnis von 0 Punkten auf eine schwerstgradige kognitive Störung hin. Hatte ein Proband weniger als 27 Punkten erreicht, wurde er von der Studie ausgeschlossen.

3.5.4.2. Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV

Das Strukturierte Klinische Interview für DSM-IV (SKID) ist ein etabliertes Verfahren und wurde zur Erfassung, Diagnostik und dem Ausschluss von psychiatrischen

Erkrankungen der Kontrollprobanden durchgeführt. Zur Diagnosestellung wurde die deutsche SKID-Version gemäß der vierten revidierten Version des diagnostischen und statistischen Manuals psychischer Erkrankungen (DSM-IV) der American Psychiatric Association (APA) verwendet (Wittchen et al., 1997). Die eine Einheit dieses Tests, SKID I beschäftigt sich vor allem mit den im DSM-IV als Achse I definierten Störungen, die andere, SKID II mit den als Achse II definierten Störungen.

Die Achse I wurde zur explorativen Beurteilung der Sektionen affektive und psychotische Störungen, Störungen durch psychotrope Substanzen, somatoforme Störungen, Ess-, Angst- und Anpassungsstörungen herangezogen.

Die Achse II diente als Screening für die Merkmale der zwölf in diesem klinischen Interview erfassten Persönlichkeitsstörungen. Unterschieden wird hier zwischen selbstunsicherer, dependenter, zwanghafter, negativistischer, depressiver, paranoider, schizotypischer, schizoider, histrionischer, narzistischer, Borderline und antisozialer Persönlichkeitsstörung.

Ein Studieneinschluss der Probanden erfolgte nur dann, wenn weder eine Achse I- noch eine Achse II-Störung vorlag.

3.5.4.3. Family History Assessment Module

Mit dem Family History Assessment Module wurde die psychiatrische Vorgeschichte aller Blutverwandten ersten Grades der Probanden exploriert. Zu den Befragungsthemen gehörten Alkohol-, Drogen- und Medikamentenabusus, Manie, Depression, Selbstmordversuche sowie vollendete Suizide, Schizophrenie, antisoziale Tendenzen, neurotische Störungen, Aufsuchen psychiatrischer Hilfe und stationäre psychiatrische Aufenthalte. (Rice et al., 1995)

Konnte eine positive psychiatrische Familienanamnese nachgewiesen werden, wurde der Proband von der Studie ausgeschlossen.

3.6. Auswahlverfahren der Patienten mit Schizophrenie

Die Rekrutierung der an Schizophrenie leidenden Patienten erfolgte in einem mehrstufigen Verfahren in der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) in München. In dieses Kollektiv wurden

männliche und weibliche Patienten kaukasischer Herkunft mit Schizophrenie verschiedener Subtypen aufgenommen, nachdem ihre Diagnose gemäß den DSM-IV-Kriterien (Kapitel 3.5.2) verifiziert wurde.

3.6.1. Standardisierte Anamnese

Zunächst wurde bei allen Patienten eine einführende umfassende und systematische biopsychosoziale Anamnese erhoben, um einen ersten Überblick über die wichtigsten Daten ihrer Lebens- und Krankheitsgeschichte zu bekommen. Abgefragt wurden sowohl die allgemeinen Lebensverhältnisse, die Lebensweisen und die persönlichen Netzwerke der Patienten als auch Schulbesuch und Abschlüsse, berufliche Ausbildung und Laufbahn, Familienstand, Kinder, Partnerschaft und Wohnsituation. Außerdem wurden Fragen zu Krankheiten seit der Kindheit, Medikamenteneinnahme, Suizidversuche sowie ambulante und stationäre psychiatrische Therapie gestellt. Eine gezielte Suchtanamnese (Alkohol- und Drogenkonsum) sollte wichtige Hinweise über eine eventuell vorhandene Komorbidität mit einer Suchterkrankung bzw. eine substanzinduzierte psychotische Störung liefern. Ein Studienausschlusskriterium stellten Patienten mit einem vorhandenen Substanzmissbrauch als identifizierte Krankheitsursache dar.

3.6.2. Diagnoseverifizierung nach den DSM-IV-Kriterien

Die Diagnose Schizophrenie wurde bei allen Patienten durch das Strukturierte Klinische Interview für DSM-IV (SKID) verifiziert (Wittchen et al., 1997). Die DSM-IV-Kriterien für die Diagnostik der Schizophrenie sind in Kürze die folgenden: Anzahl und Dauer der charakteristischen positiven und negativen Symptome, krankheitsbedingte berufliche und soziale Leistungseinbußen, Ausschluss einer schizoaffektiven oder affektiven Störung sowie eines Substanzeinflusses und aller relevanten medizinischen Krankheitsfaktoren. Ausgeschlossen von der Studie wurden sowohl Patienten, welche diese DSM-IV-Kriterien nicht erfüllten als auch Patienten mit HIV-Positivität, florider Hepatitis B und C oder anamnestischen Anhalt für intravenösen Heroinkonsum.

3.7. Wechsler Memory Scale Revised (WMS-R)

Um die kognitiven Leistungen beider Teilnehmergruppen zu prüfen bzw. sie miteinander zu vergleichen, wurde die revidierte Fassung des Gedächtnistests Wechsler Memory Scale (WMS-R) in deutscher Adaptation benutzt (Härting et al., 2000). Da nicht alle 3266 aufgeklärten Studienteilnehmer der Durchführung dieses Tests zugestimmt hatten, wurde nur ein Teil der gesamten Stichprobe mittels der WMS-R Testung kognitiv getestet, nämlich 884 Probanden. Davon waren 526 Kontrollprobanden und 358 Schizophreniepatienten.

Die WMS-R Testbatterie ist ein etabliertes Verfahren, das eine Vielfalt aus Leistungen sowohl des verbalen bzw. nonverbalen Kurzzeit- und Langzeitgedächtnisses als auch der Aufmerksamkeit abfragt (Schneider, 2012). Der Test dauert etwa 45-60 Minuten, wird als Einzeluntersuchung durchgeführt und ist für Testpersonen zwischen 15 und 74 Jahre geeignet. Der Test besteht aus 13 in vorgegebener Reihenfolge durchgeführter Untertests, die sich durch ihre Komplexität und ihren Abrufprozess (freies Erinnern, Abruf mit Hinweisreizen sowie Abruf durch Wiedererkennen) unterscheiden (Härting et al., 2000; Parkin, 2000) und deren Abfrage unmittelbar oder verzögert erfolgt (Abbildung 3.3).

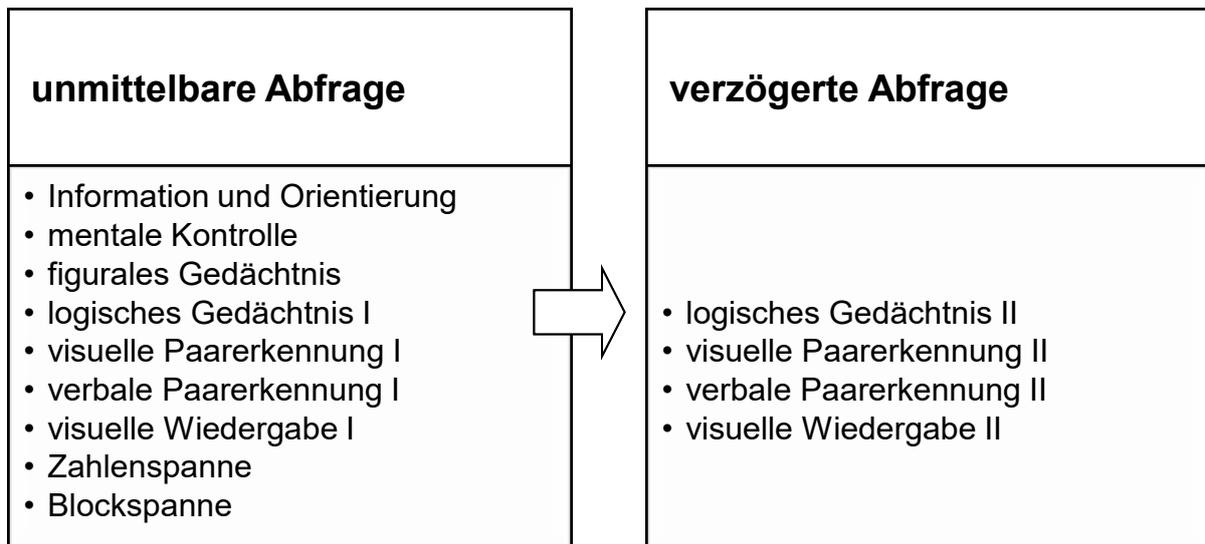


Abbildung 3.3: Überblick der 13 WMS-R Subtests in der durchgeführten Reihenfolge

Als Ein- und Ausschlusskriterium für die Durchführbarkeit des Tests dient der erste Untertest („Information und Orientierung“), dessen Antworten im Gegensatz zu den

restlichen weiteren zwölf Untertests nicht weiterverwertet werden. Zudem erhalten nicht alle auszuwertende Untertests die gleiche Gewichtung. Jedoch werden sie dann den folgenden fünf verschiedenen Leistungsaspekten zugeordnet (Tabelle 3.2): Die „Aufmerksamkeit bzw. die Konzentration“, das „Verbale“ sowie das „Visuelle Gedächtnis“, die zusammen das „Allgemeine Gedächtnis“ bilden als auch die „Verzögerte Wiedergabe“. Aus ihnen errechnen sich dann fünf entsprechende Indizes, die für die Interpretation der Testergebnisse notwendig sind.

Sowohl das Vorgehen als auch die Auswertung erfolgten gemäß den Vorschriften des WMS-R-Handbuches (Härting et al., 2000) und alle Antworten (inkl. Rohwerte) des jeweiligen Untertests wurden sorgfältig auf dem Protokollbogen eingetragen. Dementsprechend wurden auch die genauen Zeitvorgaben für die Darbietung der Materialien jedes Untertests als auch die Länge der Pausen zwischen unmittelbarer und verzögerter Abfrage eingehalten.

Tabelle 3.2: Überblick über die 5 verschiedenen Leistungsaspekte und ihre zugehörigen Untertests

Aufmerksamkeit und Konzentration	Allgemeines Gedächtnis		Verzögerte Wiedergabe
	Verbales Gedächtnis	Visuelles Gedächtnis	
Mentale Kontrolle		Figurales Gedächtnis	
	Logisches Gedächtnis I	Visuelle Paarererkennung I	Logisches Gedächtnis II
Zahlenspanne			Visuelle Paarererkennung II
Blockspanne	Verbale Paarererkennung I	Visuelle Wiedergabe I	Verbale Paarererkennung II
			Visuelle Wiedergabe II

3.7.1. Untertests der WMS-R

Zu Beginn erfolge das Eintragen des Testdatums zur nachfolgenden Altersberechnung auf der ersten Seite des Protokollbogens.

3.7.1.1. Information und Orientierung

Der Subtest „Information und Orientierung“ stellt ein kognitives Screening dar und dient ausschließlich der Einschätzung der Durchführbarkeit der WMS-R sowie der Interpretierbarkeit der einzelnen Ergebnisse. Somit werden die richtigen Antworten dieses Abschnitts nicht weiterverwertet bzw. gehen nicht in die Beurteilung der Gedächtnisleistungen ein. Die 16 Fragen, die hier gestellt werden, betreffen biographische Daten (Frage 1-5), Allgemeinwissen (Frage 6-7), zeitliche und räumliche Orientierung (Frage 8-14), bevorzugte Händigkeit (Frage 15) sowie Seh- und Hörfähigkeit der Testperson (Frage 16), wobei die letzten zwei Fragen keine Punkte ergeben. So können maximal 14 Punkte erreicht werden. Die Frage 16 dieses Abschnitts dient der Aufdeckung eventueller Sehe- (Brillenträger oder Farbenblindheit) und Höreinschränkungen, die im Hinblick auf die weiteren Aufgaben des Tests beeinträchtigend sein könnten. Ist der Proband Brillenträger oder Träger eines Hörgerätes, muss sichergestellt werden, dass er diese beim Test benutzt. Testpersonen, die in diesem ersten Untertest nicht die volle Punktzahl erreichten, wurden von der Studie ausgeschlossen.

3.7.1.2. Mentale Kontrolle

Der Untertest „Mentale Kontrolle“ prüft die Konzentration und Aufmerksamkeit, indem der Proband drei Aufgaben mit (überlernten) Reihen von Zahlen und Buchstaben so schnell wie möglich innerhalb eines bestimmten Zeitraums bewältigen soll. Eine Hilfestellung ist nicht erlaubt. Für diesen Untertest gibt es kein Abbruchkriterium. Der Proband bekommt 2 Punkte für jede Aufgabe, die er ohne Fehler innerhalb der vorgegebenen Zeitgrenzen durchführt bzw. ein Punkt, wenn er nur ein Fehler innerhalb des Zeitfensters macht. Treten mehr als ein Fehler auf, dann wird kein Punkt vergeben. Somit können in diesem Untertest maximal 6 Punkte erreicht werden.

3.7.1.3. Figurales Gedächtnis

Bei dem Untertest „Figurales Gedächtnis“ wird mittels vier Aufgaben die Fähigkeit des visuellen Kurzzeitgedächtnisses des Probanden untersucht, zuvor dargebotene Muster aus einer größeren Zusammenstellung ähnlicher Muster innerhalb einer bestimmten Zeitgrenze wiederzuerkennen. Als Muster werden unterschiedlich schattierte Rechtecke benutzt, die in einem Stimulusheft aufgezeichnet sind.

Zunächst bekommt der Teilnehmer ein Muster auf einem Testblatt gezeigt, das er sich für 5 Sekunden einprägen soll. Anschließend wird ihm ein weiteres Testblatt mit drei unterschiedlichen Mustern dargeboten, aus denen er das zuvor eingeprägte Muster wiedererkennen und auf das er innerhalb von 5 Sekunden zeigen soll.

Bei der Aufgabe 2 bekommt der Proband zuerst drei neue Muster für 15 Sekunden gezeigt, die er sich merken soll, und danach neun Muster, unter denen er die zuvor drei eingepprägten Muster innerhalb von 30 Sekunden wiedererkennen soll. Das gleiche Schema aber mit steigendem Schwierigkeitsgrad wird in zwei weiteren Durchgängen (Aufgabe 3 und 4) mit komplexeren Mustern wiederholt. Zwischen den einzelnen Aufgaben wird jeweils für 5 Sekunden eine Pause eingelegt.

Für jedes richtig erkannte Muster wird jeweils ein Punkt vergeben, wobei nur richtige Antworten innerhalb des vorgegebenen und dem Probanden nicht zuvor genannten Zeitlimits gewertet werden. Die Reihenfolge der Antworten spielt keine Rolle und eine Antwortkorrektur innerhalb dieses Zeitfensters ist erlaubt. Bei diesem Untertest gibt es kein Abbruchkriterium und es können maximal 10 Punkte erreicht werden.

3.7.1.4. Logisches Gedächtnis I

Der Untertest „Logisches Gedächtnis I“ prüft die Leistung des verbalen Kurzzeitgedächtnisses. Zu diesem Zweck bekommt der Proband zweimal je eine gleich lange Geschichte (Geschichte A und B) vorgelesen, die er unmittelbar danach möglichst wortwörtlich nacherzählen soll. Im Anschluss daran wird der Proband darauf hingewiesen, dass er sich diese zwei dargebotenen Geschichten merken soll, weil er 30 Minuten später nochmals gebeten wird, diese aus dem Gedächtnis zu wiedergeben. Während des unmittelbaren Nacherzählens erstellt der Testleiter jeweils eine wortgetreue Dokumentation der Antworten, die dann richtliniengerecht

ausgewertet werden. Dabei wird pro richtige Auswertungseinheit ein Punkt vergeben, wobei der Proband bei diesem Untertest maximal 50 Punkte erreichen kann.

3.7.1.5. Visuelle Paarerkenung I

Bei der „Visuellen Paarerkenung I“ wird erneut die Leistung des visuellen Kurzzeitgedächtnisses getestet. Zunächst werden dem Probanden mehrere Strichzeichnungen, jeweils gekoppelt mit einer bestimmten Farbe, gezeigt. Im Anschluss bekommt er die Strichfiguren allein dargeboten sowie ein Testheft mit einer Farbtafel bereitgestellt, wobei die Tafel nur die vorher schon gepaarten Farben enthält. Seine Aufgabe besteht darin, jeweils die richtige Farbe von dieser Tafel auszuwählen und diese der entsprechenden Figur zuzuordnen. Um den Untertest besser zu verstehen und um sicherzustellen, dass keine Schwierigkeiten bei der Farbdifferenzierung bestehen, wird zuerst eine Beispielaufgabe ausgeführt. Danach werden mindestens drei und höchstens sechs Durchgänge der oben erklärten Aufgabe durchgeführt, wobei nur die ersten drei bewertet werden. Bei jeder Runde werden dieselben 6 Figuren-Farben-Paare für jeweils 3 Sekunden gezeigt, aber jedes Mal in einer veränderten Reihenfolge. Für das Bestimmen der jeweils dazugehörigen Farbe aus der Farbtafel hat der Proband dann immer 5 Sekunden Zeit. Falls der Proband innerhalb der vorgegebenen Zeit nicht oder falsch antwortet oder erkennen lässt, dass er sich nicht mehr an die richtige Farbe erinnert, bekommt er diese vom Testleiter gezeigt und fährt mit der nächsten Figur fort. Zwischen den Darbietungen der einzelnen Figuren sollen ca. 5 Sekunden Zeit liegen. Jedes richtig erkannte Figuren-Farben-Paar wird mit jeweils einem Punkt bewertet. Wenn der Proband im dritten Durchlauf alle 6 Figuren mit der zugehörigen Farbe korrekt paart, wird der Untertest beendet. Begeht er in der dritten Runde Fehler, dann wird der Untertest trotzdem fortgesetzt, bis der Proband alle Paare korrekt erkennt bzw. bis die sechste Runde abgeschlossen wird. Da die Gesamtpunktzahl sich aus den richtigen Antworten nur der ersten drei Durchläufe berechnet, können maximal 18 Punkte erreicht werden. Nach Abschluss aller benötigten Runden wird der Proband darauf hingewiesen, dass er diese sechs Figur-Farb-Kombinationen so gut wie möglich in Erinnerung behalten soll, weil er 30 Minuten später nochmals gebeten wird, jede Figur mit der richtigen Farbe zu paaren.

3.7.1.6. Verbale Paarererkennung I

Der Subtest „Verbale Paarererkennung I“ entspricht dem verbalen Korrelat des vorigen Subtests der „Visuellen Paarererkennung I“. Anstelle von Figuren-Farben-Paaren werden hier dem Probanden 8 Wortpaare unterschiedlichen Schwierigkeitsgrades diktiert. Sobald das entsprechende erste Wort im Verlauf erneut vorgelesen wird, soll der Proband das dazugehörige zweite Wort rekapitulieren und innerhalb von 5 Sekunden nennen. Die Darbietung der Wortpaare soll in einem Sprechtempo von ca. 3 Sekunden pro Paar erfolgen. Auch hier werden mindestens drei und höchstens sechs Durchgänge durchgeführt, wobei allerdings die Reihenfolge der abzurufenden Wörter bei jedem neuen Durchgang variiert wird. In diesem Untertest können maximal 24 Punkte erzielt werden, wobei der Gesamtwert die Summe der 12 leichten und 12 schweren Wortkombinationen in den ersten Durchgängen ist. Ansonsten wird nach dem gleichen Prinzip wie beim vorherigen Untertest vorgegangen. Nach Beendigung aller notwendigen Runden wird der Proband noch auf die verzögerte Abfrage der Wortpaare nach 30 Minuten hingewiesen.

3.7.1.7. Visuelle Wiedergabe I

Dem Probanden werden bei dem Untertest „Visuelle Wiedergabe I“ 4 verschiedene Stimuluskarten mit Strichzeichnungen ansteigenden Schwierigkeitsgrades für jeweils 10 Sekunden dargeboten, die er jeweils unmittelbar danach aus dem Gedächtnis so genau wie möglich und ohne zeitliche Begrenzung nachzeichnen soll. Radieren und Korrekturen sind dabei erlaubt. Nach der Darbietungszeit wird die jeweilige Karte vom Prüfer sofort eingesammelt und der Untersuchungsperson nicht wieder gezeigt, unabhängig davon ob die Skizze fehlerhaft oder gar nicht vorhanden ist. Bei diesem Untertest können maximal 41 Punkte erreicht werden, wobei ausführliche Kriterien und Beispielzeichnungen für jede Karte im Anhang des Testmanuals enthalten sind und bei der Auswertung benutzt werden. Bei jedem Fehler wird ein Punkt abgezogen. Nach Abschluss der Aufgabe wird der Proband noch darauf hingewiesen, diese Zeichnungen so gut wie möglich in Erinnerung zu behalten, weil er nach 30 Minuten gebeten wird, diese nochmals aus dem Gedächtnis frei zu zeichnen.

3.7.1.8. Zahlenspanne

Der Untertest „Zahlenspanne“ setzt sich aus zwei hintereinander durchgeführten Aufgabentypen zusammen, der „vorwärts“- und der „rückwärts“-Version. Bei der „vorwärts“-Variante liest der Testleiter Zahlenabfolgen wachsender Länge vor, welche der Proband im unmittelbaren Anschluss verbal wiederholen soll. Bei der „rückwärts“-Version werden weitere ähnliche Zahlenreihen vorgesprochen, welche der Proband diesmal rückwärts nachsprechen soll. Bei jeder Runde werden die angegebenen Zahlenfolgen beider Aufgaben um eine Zahl länger. Bei der ersten Aufgabe reichen sie von drei bis zu acht Zahlen hintereinander und bei der zweiten von zwei bis zu sieben. Jeder Durchgang entspricht somit einer Schwierigkeitsstufe. Beide Aufgaben bestehen jeweils aus 6 Schwierigkeitsstufen, wobei jede davon zwei verschiedene Folgen gleicher Länge enthält (zweimal eine 3er Zahlenspanne, zweimal eine 4er Zahlenspanne usw.). Es werden immer beide Folgen eines Durchgangs vorgelesen, bevor der nächste Durchgang beginnt. Falls der Proband beide Zahlenfolgen einer Schwierigkeitsstufe der „Zahlenspanne vorwärts“ falsch wiedergibt, wird diese Aufgabe beendet und mit der „Zahlenspanne rückwärts“ fortgefahren. Hilfestellung sowie Rückmeldung sind nicht erlaubt. Jede richtig nachgesprochene Zahlenfolge wird mit einem Punkt bewertet. Bei jeder Aufgabe werden maximal 12 Punkte erreicht und somit beträgt die maximal zu erreichende Gesamtpunktzahl in diesem Untertest 24 Punkte.

3.7.1.9. Blockspanne

Ähnlich wie der vorige Subtest verläuft auch der Untertest „Blockspanne“ mit einer „vorwärts“- und einer „rückwärts“- Aufgabe. Als Testmaterial wird hier ein sog. Blockspannbrett, d.h. ein rechteckiges Brett mit fest befestigten kleinen Würfeln variabler Anordnung, benötigt. Jeder Würfel ist mit einer unterschiedlichen Zahl nummeriert, die nur für den Testleiter ablesbar sein sollte. Deswegen wird das Brett vor Beginn des Untertests entsprechend hingestellt.

Bei der ersten Aufgabe soll der Proband mehrere auf diesem Brett zuerst vorgespielte Folgen zunehmender Länge in derselben Reihenfolge mittels Fingertippen auf den nummerierten Würfeln nachtippen. Bei der „Blockspanne rückwärts“ wird der Proband gebeten, andere Folgen ebenfalls wachsender Länge im unmittelbaren Anschluss an die Darbietung diesmal in genau umgekehrter Reihenfolge zu repetieren. Es wird dabei

darauf geachtet, dass alle Folgen mit einer Tippgeschwindigkeit von 1 Sekunde pro Würfel dargeboten werden. Die vorgespielten Folgen beider Aufgaben werden bei jedem Durchgang um einen Würfel länger, wobei die „Blockspanne vorwärts“ 7 und die „Blockspanne rückwärts“ 6 Durchgänge enthält. Bei der ersten Aufgabe reichen die gleich nacheinander getippten Würfel von zwei bis zu acht und bei der zweiten von zwei bis zu sieben. Jeder Durchgang entspricht einer Schwierigkeitsstufe und besteht aus zwei verschiedenen Folgen gleicher Länge (zweimal eine 2er Blockspanne, zweimal eine 3er Blockspanne usw.). Es werden immer beide Folgen eines Durchgangs dargeboten, bevor es mit dem nächsten Durchgang weiter geht. Falls der Proband beide Folgen einer Schwierigkeitsstufe der „Blockspanne vorwärts“ falsch wiedergibt, wird diese Aufgabe beendet und mit der „Blockspanne rückwärts“ fortgefahren. Hilfestellung sowie Rückmeldung sind nicht erlaubt. Jede richtig nachgetippte Folge wird mit einem Punkt bewertet. Bei der „Blockspanne vorwärts“ werden höchstens 14 Punkte erzielt, während bei der „Blockspanne rückwärts“ höchstens 12 Punkte möglich sind. Somit beträgt der maximale Gesamtpunktwert in diesem Untertest 26 Punkte.

3.7.1.10. Logisches Gedächtnis II

Der Untertest „Logisches Gedächtnis II“ stellt die verzögere Textreproduktion vom „Logischen Gedächtnis I“ dar und muss genau 30 Minuten danach durchgeführt werden. Ist die dazwischenliegende Zeit kürzer, dann wird der Test mittels einer Pause zwischen den Untertests „Blockspanne“ und „Logisches Gedächtnis II“ überbrückt. Die Untersuchungsperson soll sich die zwei Erzählungen aus dem „Logischen Gedächtnis I“ in Erinnerung rufen und beginnend mit der ersten Geschichte beide nochmals möglichst wortgetreu erzählen. Falls der Proband bis dahin eine bzw. beide Erzählungen vergessen hat, kann ihm gemäß den genauen Vorschriften geholfen werden. Andere davon abweichende Hilfestellungen sind hierbei verboten. Die Auswertung dieses Untertests unterliegt den gleichen Richtlinien wie das „Logische Gedächtnis I“, wobei der maximale Gesamtpunktwert ebenfalls 50 Punkte beträgt.

3.7.1.11. Visuelle Paarerkenung II

Bei dem Untertest „Visuelle Paarerkenung II“ werden nochmals dieselben vorgezeigten Figuren aus der „Visuellen Paarerkenung I“ aufgeführt, aber diesmal

ohne die dazugehörigen Farben. Der Proband hat jeweils zehn Sekunden Zeit, um sich an die richtige Farbe zu erinnern und jede vorgelegte Figur wieder der entsprechenden Farbe auf der Farbtafel zuzuordnen. Rückmeldungen sind hierbei nicht erlaubt. Pro zutreffende Antwort wird ein Punkt vergeben und die maximal zu erreichende Gesamtpunktzahl beträgt 6 Punkte.

3.7.1.12. Verbale Paarerkenung II

Für die „Verbale Paarerkenung II“ werden dem Probanden noch einmal nur die ersten Wörter der aus der „Verbalen Paarerkenung I“ bekannten Wortpaare vorgelesen und er versucht sich wieder zu erinnern, welche Wörter zu den erstgenannten gehören. Es wird nur ein Durchgang durchgeführt. Die Antwortzeit beträgt 10 Sekunden pro Item, wobei diesmal keine Rückmeldungen erlaubt sind. Jede richtige Antwort wird mit einem Punkt bewertet und maximal können in diesem Untertest 8 Punkte erreicht werden.

3.7.1.13. Visuelle Wiedergabe II

Der Proband wird bei der „Visuellen Wiedergabe II“ gebeten, sich die vier Figuren aus der „Visuellen Wiedergabe I“ in Erinnerung zu rufen und diese auswendig noch einmal möglichst detailgetreu auf einem leeren Blatt aufzuzeichnen. Die Reihenfolge ist dabei beliebig. Der Proband darf nur ermutigt werden, falls er sich nicht an die Zeichnungen erinnern kann, aber es dürfen keine Hinweise gegeben werden. Die Auswertung der Zeichnungen erfolgt nach den gleichen im Anhang des Testmanuals erhaltenen Kriterien wie im Untertest „Visuelle Wiedergabe I“. Der maximal zu erreichende Gesamtpunktwert beträgt somit ebenfalls 41 Punkte.

3.7.2. Auswertung der WMS-R

Die Testergebnisse alle Untertests werden dann nach vorgegebenen Instruktionen im Testmanual ausgewertet. Dafür werden die erreichten Rohwerte der einzelnen Untertests auf dem Deckblatt des Protokollbogens eingetragen. Die Rohwerte der Untertests 2-13 werden im Nachhinein mit einem speziellen Gewicht multipliziert. Im Einzelnen werden die Untertests „Mentale Kontrolle“, „Figurales Gedächtnis“, „Visuelle“ und „Verbale Paarerkenung I“, „Visuelle Wiedergabe I und II“ sowie

„Logisches Gedächtnis II“ einfach gewichtet. Zweifach gewichtet werden hingegen die Subtests „Logisches Gedächtnis I“, „Zahlen“- bzw. „Blockspanne“ als auch „Visuelle“ und „Verbale Paarererkennung II“. Die gewichteten Rohwerte werden anschließend zu folgenden Summenwerten (entsprechend dem zugehörigen Leistungsaspekt des jeweiligen Untertests) aufaddiert:

- „Verbales Gedächtnis“ (Subtests 4 und 6),
- „Visuelles Gedächtnis“ (Subtests 3, 5 und 7),
- „Aufmerksamkeit/Konzentration“ (Subtests 2, 8 und 9),
- „Verzögerte Wiedergabe“ (Subtests 10-13)

Aus den Summenwerten vom „Verbalen“ und „Visuellen Gedächtnis“ wird außerdem ein Wert für „Allgemeines Gedächtnis“ gebildet. Entsprechend den IQ-Werten (nach dem HAWIE-R) lassen sich diese Summenwerte je nach Probandenalter in Indizes mit einem Mittelwert von 100 und einer Standardabweichung von 15 (mithilfe der Tabelle im Anhang des Testmanuals) umwandeln (Härting et al., 2000). Das bedeutet, dass ein Indexwert von 100 eine durchschnittliche Leistung des Probanden in diesem Untertest wiedergibt. Indizes von 85 oder 115 liegen hingegen eine Standardabweichung unterhalb bzw. oberhalb des Mittelwertes.

3.7.3. Normen und Interpretationshinweise der WMS-R

Für die Eichung der deutschen Version der WMS-R wurden, um eine möglichst bevölkerungsrepräsentative Datenerhebung zu gewährleisten, 210 Probanden aus Nordrhein-Westfalen im Alter von 15 bis 74 Jahren (je 30 in sieben Altersgruppen: 15-19, 20-25, 26-34, 35-44, 45-54, 55-64, 65-74) nach vorher festgelegten Geschlechts- und Bildungskriterien zufällig ausgewählt (Härting et al., 2000). Die Schichtung dieser Stichprobe erfolgte dabei anhand der demographischen Daten des Statistischen Jahrbuchs für die BRD von 1995. Außerdem wurde bei dieser Stichprobe parallel auch der Untertest 4 des L-P-S (Horn, 1983), eines Tests zur Intelligenzschätzung, durchgeführt. Im Testmanual werden für diese Standardisierungsstichprobe die Mittelwerte und Standardabweichungen der ungewichteten und der gewichteten Rohwerte (IQ-Äquivalente, $M = 100$, $SD = 15$ und Prozentränge) sowie der Indizes pro Altersklasse aufgeführt. Erfasst werden ebenfalls Standardmessfehler und kritische Differenzen der Indizes sowie Interkorrelationen der Subtests und der Indizes für die verschiedenen Altersgruppen. Außerdem finden sich zusätzlich Testnormen, sowie je

ein Anhang für die Bewertung des Subtests Logisches Gedächtnis und des Subtests Visuelle Wiedergabe. Der Einfluss demographischer Variablen (Geschlecht, Alter und Bildung) auf die WMS-R Werte wird ebenfalls beschrieben (Härting et al., 2000).

3.7.4. Statistische Eigenschaften

3.7.4.1. Einfluss demographischer Variablen auf die WMS-R Werte

Die Prüfung der fünf gebildeten Summenrohwerter der Leistungsaspekte bzgl. Unterschiede bei den drei Kovariablen Alter, Geschlecht sowie Ausbildungsniveau erfolgte mit univariaten Varianzanalysen (ANOVA) (Härting et al., 2000).

Bezüglich eventueller Geschlechtsunterschiede zwischen Männern und Frauen sowohl für einzelne Untertests als auch für ihre Ergebnisse konnte festgestellt werden, dass kein signifikanter Geschlechtseffekt in der Standardisierungsstichprobe existiert. Somit war eine Angleichung der Testergebnisse an das jeweilige Geschlecht unnötig.

Im Gegensatz zum Geschlecht beeinflussen der Bildungsgrad und das Alter die Resultate in allen Untertests signifikant.

Die Unterteilung in Altersgruppen bei der Normierung ist damit ersichtlich gerechtfertigt: Werden ein 74-Jähriger mit einem Indexwert von 100 in der Allgemeinen Gedächtnisleistung mit einem 25-Jährigen mit dem gleichen Wert in derselben Leistung verglichen, dann bedeutet das gleichzeitig, dass der zweite einen niedrigeren Rohwert aufweist.

Im Fall der Schulbildung wird bei der Normierung, abgesehen von einer Normentabelle für Absolventen mit Abitur, keine Gruppeneinteilung nach dem Bildungsstand festgelegt. Deswegen sollte der Anwender bei der Beurteilung der Testresultate dies berücksichtigen. Zudem sollte bei jüngeren Teilnehmern mit vom erwarteten Index von 100 stark abweichenden IQ-Werten noch das Phänomen einer IQ-Zunahme pro Generation berücksichtigt werden (Flynn, 1987). Bei dieser Population sollte zur Intelligenzschätzung auf eine aktualisierte Normierung und nicht auf die zeitlich zurückliegende Normierung des hier benutzten Untertests 4 des L-P-S zurückgegriffen werden (Horn, 1983).

3.7.4.2. Reliabilität und Objektivität

Um die Retestreliabilität der WMS-R zu bestimmen, wurde mit 40 Probanden aus allen Altersgruppen der Test nach 6 Monaten erneut durchgeführt. Hierfür wurden für die Untertests 2-13 sowie für die fünf Indizes der Leistungsaspekte die Stabilitätskoeffizienten als Maß der Reliabilität bestimmt. Die niedrigste Retestreliabilität (0,42) wies der Untertest „Visuelle Wiedergabe II“ auf, während die „Zahlenspanne“ die höchste (0,83) besaß. Allerdings war $r > 0,75$ bei lediglich vier Untertests vorhanden, so dass die Retestreliabilitäten für die einzelnen Untertests (0,42-0,83) im Ganzen als niedrig eingestuft werden müssen, wobei die Retestreliabilitäten der jeweiligen Indizes (0,80-0,88) hingegen ausreichend hoch sind. Insgesamt ergaben sich also Koeffizienten zwischen 0,42 und 0,88 mit einem Median von 0,78. Folglich sollte der Benutzer bei der Interpretation der Ergebnisse einzelner Untertests mit niedriger Reliabilität Vorsicht walten lassen. (Härting et al., 2000)

Was die Durchführungsobjektivität der WMS-R betrifft, kann sie aufgrund des standardisierten Materials und der festgelegten Vorgehensweise des Verfahrens als gegeben angesehen werden. Die Auswertungen der einzelnen Untertests sind im Allgemeinen eindeutig. Eine Ausnahme stellen hier nur die Bewertungen von dem „Logischen Gedächtnis“ und von der „Visuellen Wiedergabe“ dar, die aufgrund der großen interindividuellen Varianz der Antworten deutlich komplexer sind. Zur Sicherstellung der Auswertungsobjektivität beinhaltet der Anhang des Testmanuals exakte Beurteilungskriterien sowie Regeln und eine Vielzahl häufig auftretender Antworten für beide Untertests beinhaltet. Außerdem wurde sie dann auch statistisch überprüft und als gut beurteilt, da die gemessene Interrater-Reliabilität für die Untertests „Logisches Gedächtnis“ sowie „Visuelle Wiedergabe“ 0,99 bzw. 0,97 betrug. (Härting et al., 2000)

3.7.4.3. Validität

Zur Validitätsüberprüfung des Verfahrens wurde eine klinische Stichprobe mittels WMS-R untersucht, die neben einem neurochirurgisch-neurologischen Patientenkollektiv auch zwei psychiatrische Patientengruppen enthielt. Es handelte sich um Patienten mit einer Depression bzw. um Patienten mit einer wahrscheinlichen Alzheimer Erkrankung milder und moderater Ausprägung (gemäß NINCDS-ADRDA-Kriterien). Hierbei lag der Gesamt-Index dieser Patienten je nach vorliegender

Grunderkrankung bei einer (Depression) bzw. drei Standardabweichungen (beginnende Demenz) vom Mittel. Somit wurde festgestellt, dass die WMS-R zwischen einer kognitiven Beeinträchtigung aufgrund einer depressiven Erkrankung und einer solchen aufgrund einer beginnenden Alzheimer Demenz differenzieren kann. Allerdings eignet sich das Verfahren aufgrund seines hohen Schwierigkeitsgrades nicht für fortgeschrittene Demenzstadien, sondern nur zum Einsatz in der Frühdiagnostik. (Härting et al., 2000)

3.8. Laborverfahren

Bei jedem Studienteilnehmer erfolgte eine Blutabnahme mit anschließender DNA-Extraktion, um hochreine genomische DNA, benötigt für die Genotypisierung der 7 relevanten SNPs (rs11178997, rs11178998, rs4341581, rs7954758, rs10784941, rs4565946, rs2129575), zu gewinnen. Für diesen Zweck wurden jeweils etwa 7ml venöses Blut in EDTA-Monovetten entnommen, wobei alle verwendeten Proben kodiert wurden, um Anonymität zu gewährleisten. Sowohl die DNA-Extraktion und die Bestimmung der DNA-Konzentration, als auch das Verfahren der Genotypisierung erfolgten nach Standardprotokollen der Arbeitsgruppe „Molekulare und Klinische Neurobiologie“ der psychiatrischen Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der LMU.

3.8.1. DNA-Extraktion

Die DNA-Extrahierung wurde mit dem QIAamp Blood Maxi Kit (Qiagen, Hilden) gemäß Firmenprotokoll (Qiagen 2005) unter Verwendung der in Tabelle 3.3 (S. 67) aufgelisteten Materialien durchgeführt. Zuerst erfolgte die Zentrifugation des gewonnenen Vollblutes bei 3000rpm für 10min, um das Plasma, welches für andere Versuche benötigt wurde, abzutrennen. Der Blutkuchen wurde anschließend mittels eines 1xPBS-Puffers resuspendiert bzw. auf ein Volumen von etwa 10ml gebracht und dann zur Zelllyse mit 500µl QIAGEN Protease versetzt und gemischt. Um die DNA-Bindeproteine zu denaturieren und somit die Freisetzung der DNA zu erleichtern, wurden 12ml eines Guanidiniumhydrochlorid (GHCl) haltigen QIAGEN Lysepuffers zugegeben und für 60s auf einem Vortexer homogenisiert. Danach erfolgte eine 30-minütige Inkubation dieses Gemisches bei 70°C im Wasserbad.

Tabelle 3.3 verwendete Materialien (inkl. Puffer, Reagenzien und Geräte) für die DNA-Extraktion

Material	Hersteller
1x PBS-Puffer	Eigene Herstellung
Ethanol Rotipuran > 99.8% p.a.	Carl Roth, Karlsruhe
QIAamp Maxi Blood Maxi Kit	Qiagen, Hilden
50ml Zentrifugenröhre	Sarstedt, Nümbrecht
Rotixa RP Standzentrifuge	Hettich, Tuttlingen
Vortex Genie	Scientific Industries, New York, USA
WB Wasserbad	Memmert, Schwabhausen

Die anschließende Zugabe von 10ml Ethanol diente der Entfernung der DNA-Hydrathülle, was eine wichtige Voraussetzung für die nachfolgende DNA-Bindung an eine Silicagelmembran im Rahmen der DNA-Extraktion darstellte. Nachdem diese Lösung erneut mittels Vortexer für 2min gemischt worden war, wurde sie schrittweise auf eine QIAamp Maxi Säule (Silicagelmembran) pipettiert, sowie jeweils 3 Minuten lang bei 3000rpm zentrifugiert. Bei diesem Schritt erfolgte die DNA-Bindung an die Silicagelmembran, wobei sowohl die RNA als auch die Nukleinsäure-bindenden Proteine aufgrund der vorherrschenden Salz- und pH-Bedingungen ungebunden blieben. Um restliche RNA- und Proteinverunreinigungen zu beseitigen, erfolgte ein Waschschrift mit 5ml QIAGEN Waschpuffer und eine anschließende Zentrifugation bei 4000rpm für 2min. In einem weiteren Waschschrift mit 5ml QIAGEN Waschpuffer wurden nun die unnötigen GHCl-Salze quantitativ ausgewaschen, wobei die Säulen gleich danach bei 4000rpm für 15min wieder zentrifugiert wurden. Durch Zugabe von 1,5ml des TRIS-haltigen QIAGEN Puffers erfolgte die abschließende Elution der DNA von der Silicagelmembran. Daraufhin erfolgte zunächst die 5-minütige Inkubation dieser Membran bei Raumtemperatur mit anschließendem 2-minütigen Zentrifugieren bei 5000rpm. Die Lagerung der so entstandenen DNA-Lösungen erfolgte bei einer Temperatur von -80°C.

3.8.2. Messung und Einstellung der DNA-Konzentration

Tabelle 3.4: verwendete Materialien für die Messung und Einstellung der DNA-Konzentration

Material	Hersteller
Human genomic DNA 100ng/μl	Clontech, Mountain View, USA
Quant iT PicoGreen dsDNA reagent	Invitrogen GmbH, Karlsruhe
Thermo Fast 96 well Plate	ABgene, Hamburg
96 Well Flat Bottom Plate Black	Greiner Bio-one, Frickenhausen
Janus Automated Workstation	Perkin Elmer Inc., Massachusetts, USA
Victor 3 Multilabel Counter 1420	Perkin Elmer Inc., Massachusetts, USA
Wallac 1420 Workstation (Software)	Perkin Elmer Inc., Massachusetts, USA
WinPREP (Software)	Perkin Elmer Inc., Massachusetts, USA

Im Rahmen der Fluoreszenzmessung wurde PicoGreen (Invitrogen GmbH, Karlsruhe) verwendet, ein hochselektiv an die Doppelstrang-DNA anhaftender Fluoreszenzfarbstoff, wodurch ein DNA-Farbstoff-Komplex entsteht, dessen Fluoreszenzintensität direkt von der in der Probe vorhandenen DNA-Menge abhängt. Die Erstellung einer ebenfalls benötigten Standardkurve, die später als Eichkurve für die Bestimmung der Proben-DNA unbekannter Konzentration diente, benötigte eine 1:2 Verdünnung einer 100ng/μl genomischen Standard-DNA (Clontech, Mountain View, USA) mit zweifach destilliertem Wasser. Zu diesem Zweck wurden 8 Vertiefungen (A1-H1) einer 96-Wellplatte (Thermo Fast 96 Well Plate, ABgene, Hamburg) verwendet, wobei jede Vertiefung (engl. *well*) jeweils die halbe DNA-Konzentration ihrer vorherigen enthielt. Beginnend von 100ng/μl im *well* A1 ergaben sich somit DNA-Konzentrationen von 50ng/μl (*well* B1), 25ng/μl (*well* C1), 12,5ng/μl (*well* D1), 6,25ng/μl (*well* E1), 3,125ng/μl (*well* F1) und 1,5625ng/μl (*well* G1), während das *well* H1 nur Wasser enthielt. Auf einer weiteren solchen Messplatte wurden die extrahierten DNA-Proben unbekannter Konzentration verdünnt, nämlich 1:10 mit autoklaviertem, destilliertem Wasser (5μl DNA und 45μl H₂O). Im nächsten Schritt wurde wiederum

eine schwarze Messplatte (96 Well Flat Bottom Plate, Greiner, Frickenhausen) benötigt, auf der in jede Vertiefung zunächst 50µl autoklaviertes, destilliertes Wasser vorgelegt wurde. Dann wurde in die Vertiefungen A-H der ersten beiden Spalten jeweils 5µl der absteigenden DNA-Konzentrationen der bereits erstellten Standardverdünnungsreihe einpipettiert, so dass sie auf dieser Messplatte doppelt vorlag (Tabelle 3.5).

Tabelle 3.5: Inhalt der wells auf der schwarzen Messplatte für die DNA-Konzentrationsmessung

	DNA-Standardkurve		Verteilung der Proben-DNA in den folgenden Spalten									
	Spalte 1	Spalte 2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	100ng/µl	100ng/µl	DNA 1	DNA 1	DNA 9	DNA 9	DNA 17	DNA 17	DNA 25	DNA 25	DNA 33	DNA 33
B	50ng/µl	50ng/µl	DNA 2	DNA 2	DNA 10	DNA 10	DNA 18	DNA 18	DNA 26	DNA 26	DNA 34	DNA 34
C	25ng/µl	25ng/µl	DNA 3	DNA 3	DNA 11	DNA 11	DNA 19	DNA 19	DNA 27	DNA 27	DNA 35	DNA 35
D	12,5ng/µl	12,5ng/µl	DNA 4	DNA 4	DNA 12	DNA 12	DNA 20	DNA 20	DNA 28	DNA 28	DNA 36	DNA 36
E	6,25ng/µl	6,25ng/µl	DNA 5	DNA 5	DNA 13	DNA 13	DNA 21	DNA 21	DNA 29	DNA 29	DNA 37	DNA 37
F	3,125ng/µl	3,125ng/µl	DNA 6	DNA 6	DNA 14	DNA 14	DNA 22	DNA 22	DNA 30	DNA 30	DNA 38	DNA 38
G	1,5625ng/µl	1,5625ng/µl	DNA 7	DNA 7	DNA 15	DNA 15	DNA 23	DNA 23	DNA 31	DNA 31	DNA 39	DNA 39
H	BLIND	BLIND	DNA 8	DNA 8	DNA 16	DNA 16	DNA 24	DNA 24	DNA 32	DNA 32	DNA 40	DNA 40

Ebenfalls in 5µl-Schritten erfolgte in die Vertiefungen A-H der übrigen Spalten das anschließende Pipettieren der vorverdünnten DNA unbekannter Konzentration, so dass jede Proben-DNA pro Reihe auch zweifach vorhanden war (Tabelle 3.5). Außerdem erfolgte eine Verdünnung des photosensiblen PicoGreens unter Abdunkelung mit destilliertem Wasser von 1:156. Daraus wurden dann zu jeder vorverdünnten Proben-DNA jeweils 145µl pro well hinzugefügt (Tabelle 3.5). Somit entstand eine Endverdünnung des PicoGreens von 1:200.

Sämtliches Pipettieren übernahm ein Pipettierroboter (Janus Automated Workstation, Perkin Elmer, Massachusetts), der nun die befüllte Messplatte mithilfe seines Greifarmes in ein Fluoreszenzmessgerät (Victor 3 Multilabel Counter 1420) für die DNA-Konzentrationsmessung transportierte. Dort wurde die Messplatte für 30s in horizontaler Ebene in Doppellellipsen geschüttelt und danach das PicoGreen bei einer Lichtwellenlänge von 485nm angeregt bzw. die Fluoreszenz bei 520nm gemessen. Ein an diesem Gerät angeschlossener Computer verwendete die bekannte Konzentration der Standardkurve und die Mittelwerte aus den Doppelbestimmungen für die Errechnung der Konzentration (Tabelle 3.5: z.B. Vertiefung A1 und A2, usw.). Auf dieser Basis wurde automatisiert ein Pipettierschema für eine Verdünnung der einzelnen Proben auf 50ng/µl erstellt und ausgeführt.

3.8.3. SNP Genotypisierung nach dem iPLEX Verfahren

iPLEX stellt ein Verfahren dar, das in sehr genauem und sensitivem Maße eine automatisierte SNP Genotypisierung mit hohem Durchsatz ermöglicht und auf dem Prinzip der Einzelbasenextension (SBE = Single Base Extension) basiert. Diese Methode erlaubt mithilfe vom *Multiplexing* die gleichzeitige Untersuchung von bis zu 36 Einzelpolymorphismen an einer DNA-Probe (Schuhmacher et al., 2012). Dabei kombinierte die Software AssayDesign 3.1 (Sequenom, San Diego, CA) diejenigen SNPs, die sich im Rahmen einer Reaktion nicht gegenseitig hemmen können und somit in einer Reaktion verwendet werden können. Folgende Schritte müssen durchgeführt werden, um einen SNP nach diesem Verfahren zu genotypisieren:

1. Zuerst wird eine Multiplex-Polymerasekettenreaktion (PCR) eingesetzt, um den relevanten SNP-flankierenden DNA-Abschnitt zu amplifizieren, so dass seine Konzentration für die spätere Primerextensionsreaktion ausreicht. In dieser PCR werden jeweils die SNPs eines Multiplex zeitgleich prozessiert.
2. Im nächsten Schritt erfolgt die weitere Verarbeitung der erstellten PCR-Produkte mittels Shrimp Alkaline Phosphatase (SAP), so dass bei der Amplifikation nicht verbrauchte und damit überschüssige Nukleotide (dNTPs), die sonst die nachfolgende iPLEX-Extensionsreaktion stören würden, dephosphoryliert und dadurch inaktiviert werden.

3. Anschließend findet die Primerextensionsreaktion statt, wodurch ein massenspezifisches Einzelbasenextensionsprodukt (SBE-Produkt) für jedes SNP-Allel entsteht. Dafür werden sog. Extensionsprimer benötigt, die so konzipiert werden (Tabelle 3.7, S. 72), dass sie unmittelbar vor dem jeweiligen relevanten polymorphen Locus (SNP) an die entsprechende bereits amplifizierte DNA-Sequenz hybridisieren. Dazu werden die PCR-Produkte mit den vier Didesoxynucleotiden (ddNTPs), den Extensionsprimern sowie einer thermophilen DNA-Polymerase gemischt und eine modifizierte PCR durchgeführt. Das Besondere dabei ist, dass die DNA-Verlängerung auf jeweils eine Base bzw. ein Nukleotid beschränkt ist, da hier anstelle von dNTPs, ddNTPs hinzugegeben werden, die aufgrund ihrer biochemischen Struktur nach ihrem Einbau zum PCR-Abbruch führen. Somit sind die Extensionsprimer nach Reaktionsende genau um eine, und zwar die komplementäre Base, des entsprechenden gesuchten polymorphen Locus verlängert (SBE-Produkte). Die hier benutzten ddNTPs sind außerdem massenmodifiziert (Serretti et al., 2011). Dadurch wird gewährleistet, dass die Massenunterschiede zwischen den allelspezifischen SBE-Produkten groß genug für die spätere molekulare Massenanalyse mithilfe des MALDI-TOF Massenspektrometers sind, was die Ausmessung präzisiert und erleichtert.
4. Nach der iPLEX-Extensionsreaktion soll die hohe Tendenz der als Polyanion vorliegenden DNA zur Adduktbildung mit Kalium oder Natrium vermindert werden. Dazu findet eine quantitative Entsalzung der Extensionsprodukte mittels eines Ionenaustauschers (Clean Resin; Sequenom, San Diego) im Überschuss statt. Somit werden Störsignale bzw. diverse Interpretationsfehler während der nachfolgenden Genotypisierung vermieden.
5. Für die Identifizierung der komplementären Allele der SNPs werden die entsalzten SBE-Produkte auf Siliziumchips übertragen, die dann mit der MALDI-TOF Massenspektrometrie, einer kombinierten Methode aus Matrix-unterstützter Laser-Desorption/Ionisation (MALDI) und Massenspektrometrie mit Flugzeitanalysator (engl. *time of flight*, TOF), vermessen werden. Somit können aus den unterschiedlichen Massen und der entsprechenden Flugdauer der Extensionsprodukte die vorliegenden SNP-Varianten (Allele) bzw. Genotypen jeder untersuchten DNA-Probe abgeleitet werden. Homozygote Genotypen erzeugen dabei ein spezifisches Massensignal, während heterozygote zwei verschiedene aufweisen.

3.8.3.1. Initiale Multiplex-PCR

Tabelle 3.6: verwendete Materialien für die Multiplex-PCR

Material	Hersteller
HotStar Taq DNA Polymerase (5U/µl)	Qiagen, Hilden, Deutschland
PCR-Puffer 10x	Qiagen, Hilden, Deutschland
MgCl ₂ , 25mM	Qiagen, Hilden, Deutschland
dNTP Mix, 25mM	ABgene, Hamburg, Deutschland
PCR-Primer Mix, (500nm, pro Primer)	Metabion, Martinsried
Thermo Fast 384 well Platte	ABgene, Hamburg, Deutschland
Gene Amp PCR System 9700 (Thermocycler)	Applied Biosystems, Foster City, USA
AssayDesign 3.1 (Software)	Sequenom, San Diego, USA

Für die Durchführung des standardisierten Verfahrens der Multiplex-PCR wurde das iPLEX-Protokoll (Sequenom) verwendet. Als erstes wurden alle 7 zu untersuchenden Einzelnukleotidpolymorphismen (SNPs) des TPH2-Gens mithilfe der Software AssayDesign 3.1 zu optimalen Multiplexen zusammengestellt. Zusätzlich wurde dabei pro SNP (Tabelle 3.7) jeweils ein *forward* bzw. ein *reverse* PCR-Primer sowie ein Extensionsprimer entweder für den Sinnstrang oder für den Gegenstrang entworfen.

Tabelle 3.7: Benutzte PCR- und Extensionsprimer für die 7 relevanten TPH2-SNPs

SNP	1st PCR Primer	2nd PCR Primer	Extend Primer
rs10784941	xAGGCATTATTATGATGCCTC	xGATCCTTTCTTCGAGGTCAA	ggtCTTCTAATCCCCTGCTA
rs11178997	xGCTTGAGGCAATGGATATCT	xGGCACATGTGATATTTTAC	ATTTTGACACAAGCGTACA
rs11178998	xATTCTTTCTCTGCAGCAGGG	xTTCTCTCAATCTCCGCCAG	gTCCGCCAGCGCTGCT
rs2129575	xGGAGCATTGGAAATAGGAG	xATCATCCGGATCAATGCCTG	agaAATGCCTGGACTACTAAA
rs4341581	xTAATCCTAGAAAGGCAGGAA	xCAACAAAAACCTGACTGTGCG	TGACTGTGTAACGCCTG
rs4565946	xGTCCAGATGGGTTAAATGGC	xGTTAGCAGCCCTGAGTTTTC	aATCAGCTAGTCACGGGG
rs7954758	xTATTGCCAGGTTAGGAGGTC	xTACCCTGTTTGGCTTTGTG	cgCTTGTGTTTTCATTTTCAGG

x = ACGTTGGATG, 1st = forward, 2nd = reverse

Für die PCR erfolgte zunächst eine Verdünnung der als 50ng/µl vorliegenden DNA-Lösungen auf eine Endkonzentration von 5ng/µl. Als nächstes wurden in die Vertiefungen einer 384 *well* Platte ein Gemisch mit einem Gesamtvolumen von je 6,5µl einpipettiert. Dieses enthielt jeweils 2,5µl DNA-Lösung (12,5ng) und 4µl eines bereits vorbereiteten Mastermixes, bestehend aus autoklaviertem Wasser (1,85µl), 10x PCR-Puffer (0,625µl), MgCl₂ 25mM (0,325µl/1,625mM), dNTP Mix 25mM (0,1µl/500µM), PCR-Primer Mix (1µl/100nM) und Hotstar Taq DNA Polymerase 5U/µl (0,1µl/0,5U). Dabei enthielt der Mastermix einen Überhang von 25%. Nun erfolgte in einem Thermocycler eine initiale 15-minütige Denaturierung bei 94°C. Dann erfolgten für 45 PCR-Zyklen je eine weitere Denaturierung (94°C, 20 Sekunden), eine Primerhybridisierung (56°C, 30 Sekunden) und eine Primerelongation (72°C, 1 Minute) nacheinander. Nach dem letzten Zyklus wurde 3 Minuten lang die Temperatur auf 72°C gehalten, dann auf 4°C abgekühlt und abschließend die Reaktion bei dieser Temperatur aufbewahrt.

3.8.3.2. Dephosphorylierung mit Shrimp Alkaline Phosphatase

Tabelle 3.8: Verwendete Materialien für die Dephosphorylierung mit SAP

Material	Hersteller
Centrifuge 5810 R	Eppendorf, Hamburg, Deutschland
SAP-Puffer	Sequenom, San Diego, USA
Shrimp Alkaline Phosphatase (SAP) Enzyme	Sequenom, San Diego, USA
Multimek Pipettierroboter	Beckmann, Fullerton, USA

Zur Dephosphorylierung bzw. Inaktivierung der überschüssigen dNTPs wurde je ein 2µl SAP-Gemisch aus autoklaviertem Wasser (1,53µl), 10x SAP Puffer (0,17µl) und SAP-Enzym (0,3µl) vorbereitet und mithilfe eines Pipettierroboters mit jedem der 6,5µl PCR-Reaktionsprodukte gemischt und abzentrifugiert. Dann wurden eine Inkubation (37°C, 40 Minuten) und eine anschließende irreversible Enzyminaktivierung mittels Temperaturerhöhung auf 85°C für 10 Minuten durchgeführt. Zuletzt wurden die

aufgereinigten PCR-Produkte wieder auf 4°C abgekühlt und bei dieser Temperatur aufbewahrt.

3.8.3.3. iPLEX-Extensionsreaktion

Tabelle 3.9: Materialien für die Extensionsreaktion

Material	Hersteller
iPLEX Puffer Plus	Sequenom, San Diego, USA
iPLEX Enzyme	Sequenom, San Diego, USA
iPLEX Termination Mix	Sequenom, San Diego, USA
Primer Mix (7µM, 14µM)	Sequenom, San Diego, USA
Thermo Fast 384 well Plate	ABgene, Hamburg, Deutschland
Gene Amp PCR System 9700 (Thermocycler)	Applied Biosystems, Foster City, USA
Multimek Pipettierroboter	Beckmann, Fullerton, USA
Centrifuge 5810 R	Eppendorf, Hamburg, Deutschland

Bei der iPLEX Extensionsreaktion handelt es sich um eine modifizierte PCR, die zu einer Einzelbasenverlängerung der Extensionsprimern führt, welche spezifisch direkt an die Sequenz der 7 in unserer Studie untersuchten SNPs des TPH2-Gens hybridisiert (Tabelle 3.7).

Dafür wurde zunächst das Reaktionsgemisch hergestellt, wovon pro PCR-Reaktionszyklus je 2µl erforderlich waren. Dieses bestand aus autoklaviertem Wasser (0,755µl), iPLEX Puffer Plus (0,2µl), iPLEX Termination Mix (0,2µl), Primer Mix (0,804µl/0,625µM bis 1,25µM) und iPLEX Enzym (0,041µl). Nach Zugabe dieses Reaktionsgemisches zu den aufgereinigten PCR-Produkten kamen die Proben in einen Thermocycler für eine anschließende PCR mit insgesamt 200 Zyklen. Sie wurde nachfolgendem Schema durchgeführt: Im Rahmen einer initialen Denaturierung

wurden die Proben zunächst bei 94°C für 30 Sekunden aufgewärmt und dann für weitere 5 Sekunden bei unveränderter Temperatur gehalten. Anschließend fanden 5 Zyklen nacheinander statt, die jeweils aus einem Annealing bei 52°C für 5 Sekunden und einer Primextension bei 80°C für weitere 5 Sekunden bestanden. Dann sprang das Thermocyclerprogramm zurück zum Schritt der Denaturierung für 5 Sekunden bei 94°C um dieses Muster noch 39-mal zu wiederholen. Insgesamt resultierten somit 200 Zyklen (5x40). Nach diesen 40 Wiederholungen fand eine Extension (72°C, 3 Minuten) mit anschließender Abkühlung der entstandenen Extensionsprodukte auf 4°C statt.

Um Störsignale bei der nachfolgenden Massenspektrometrie zu vermeiden, wurden die Proben mittels eines Ionenaustauschers (Clean Resin; Sequenom, San Diego) quantitativ entsalzt.

3.8.3.4. MALDI-TOF Massenspektrometrie

Tabelle 3.10: Materialien für die MALDI-TOF Massenspektrometrie

Material	Hersteller
MassARRAY Workstation Package Version 3.4	Sequenom, San Diego, USA
MassARRAY Nanodispenser	Sequenom, San Diego, USA
SpectroCHIPS	Sequenom, San Diego, USA
Autoflex Massenspektrometer	Bruker Daltonics, Bremen, Deutschland
Thermo Fast 384 Well Platte	ABgene, Hamburg, Deutschland

Für die abschließende Prozessierung und Massenanalyse der Extensionsprodukte im MALDI-TOF-Massenspektrometer wurde die Software MassARRAY Workstation Package Version 3.4 benutzt. Als Probenträger wurden Siliziumchips mit bereits aufpräparierten Matrixpunkten verwendet, wobei diese Matrixspots mit einem mindestens 1000-fachen molaren Überschuss der organischen Matrix-3-Hydroxypicolinsäure (3-HPA) ausgestattet waren. Zunächst wurden die Proben (0,5µl

pro Matrixpunkt) aus einer 384 *well* Platte mit dem MassARRAY Nanodispenser auf diese Chips übertragen und in die Kristallstruktur der Matrix inkorporiert. Danach wurden die Chips durch eine Vakuumschleuse in das MALDI-TOF Massenspektrometer eingeführt, das hauptsächlich aus drei folgenden Komponenten bestand: Einer Ionenquelle, einem Massen- bzw. Flugzeitanalysator und einem Detektorsystem. Im Hochvakuum wurden die Kokristalle kurz und stark bestrahlt. Dadurch wurden die Proben ionisiert bzw. einfach geladene gasförmige Molekülonen generiert, welche nun nach ihrem Masse-/Ladungsverhältnis (m/z -Wert) aufgetrennt werden sollten. Hierzu wurden die Ionen in einem elektrischen Feld in Richtung des Detektors beschleunigt, um dann mit einer konstanten Geschwindigkeit in eine feldfreie Driftstrecke (Analysator) bestimmter Länge zu durchfliegen. Beim Zurücklegen dieser Strecke erreichten die Ionen verschiedene Geschwindigkeiten je nach ihrem jeweiligen Masse-/Ladungsverhältnis, was dazu führte, dass sie auf den Detektor am Ende des Flugrohrs nach unterschiedlich langer Flugdauer trafen. Durch die Bestimmung der Flugzeit ($TOF = Time\ Of\ Flight$) jedes Ions mithilfe des Flugzeitanalysators konnte abschließend die molekulare Masse der jeweiligen Moleküle ermittelt werden. Dabei wiesen Ionen mit niedrigen m/z -Werten eine kürzere Flugdauer zum Erreichen des Detektors auf, im Vergleich zu solchen mit hohen m/z -Werten. Diese Massenspektren wurden dann digitalisiert und analysiert. Somit konnten die in der Extensionsreaktion erzeugten DNA-Fragmente unterschiedlicher Masse anhand ihrer Flugzeit unterschieden und von der Software einem spezifischen Genotyp zugeordnet werden.

3.8.3.5. Qualitätskontrolle

Die Genotypisierungsergebnisse wurden in einer Datenbank gespeichert und anhand der ermittelten Spektren auf ihre Qualität geprüft (Negativ- und Positivkontrollen, SNP-Callrate, Übereinstimmung von doppelten Proben). Die hier als valide geltenden Genotypen nahmen an der anschließenden statistischen Auswertung teil.

3.9. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung zu Allel- und Genotypverteilungen der TPH2-SNPs erfolgte mithilfe von 4 Programmen, nämlich der Predictive Analytics Software (PASW)

Statistics 19.0 von SPSS (Social Package for Social Sciences), PLINK v1.07 (Purcell et al., 2007), „R“ Software Version 2.13.0 (R Core Team, 2011) und Haploview 4.2 (Barrett et al., 2005; Gabriel et al., 2002). Dabei wurde ein p-Wert $< 0,05$ als Signifikanzniveau und ein p-Wert $< 0,1$ als Trend definiert. Außerdem wurden adjustierte Mittelwerte sowie R^2 -Werte angegeben.

Bei einer hypothetischen idealen bzw. unendlich großen Population, in der keine Evolutionsprozesse wie Selektion, Mutation, ausgewählte Paarung zwischen Individuen (fehlende Panmixie) oder Genfluss durch Migration stattfinden, gilt das Hardy-Weinberg-Gesetz. Das bedeutet, dass die relativen Allel- und Genotyphäufigkeiten in einer solchen Population von Generation zu Generation konstant bleiben, also im Gleichgewicht sind. Sind jedoch auch natürliche Populationen bzw. Studienstichproben groß genug, dann befinden sie sich für bestimmte Loci oft im HWE. Im Rahmen der SNP-Analyse wurde die Verteilung der Genotypen jedes untersuchten SNPs hinsichtlich einer Abweichung vom Hardy-Weinberg-Gleichgewicht (HWE) überprüft, nämlich mit dem exakten Test nach Fisher. SNPs mit einer signifikanten Abweichung ($p < 0,05$) wurden grundsätzlich individuell überprüft. Hochsignifikante Abweichungen eines Polymorphismus vom HWE ($p < 10^{-4}$) und somit nicht sicher auszuschließende Genotypisierungsfehler führten zum Ausschluss dieses Polymorphismus.

In der Fall-Kontroll-Stichprobe wurde die Signifikanz der Unterschiede in der Allel- und Genotypverteilung zwischen der Kontroll- und der Patientengruppe ebenfalls mit dem exakten Test nach Fisher geprüft. Es wurden vier Modelle verwendet, nämlich das Allel-, Genotyp-, das dominante sowie das rezessive Modell.

Mithilfe der „R“ Software sowie der Haploview Software (Haploview 4.2, Barrett et al., 2005) wurden die Haplotypen analysiert und das Linkage Disequilibrium Bild erzeugt. Anhand der Methode nach Gabriel wurden die Haplotypblöcke ermittelt und mittels eines χ^2 -Tests die Haplotypfrequenzen zwischen Patienten und Kontrollprobanden miteinander verglichen. Während nur Haplotypfrequenzen über 1% in die Analyse eingeschlossen wurden, mussten Studienteilnehmer weniger als 50% Genotypdaten ausgeschlossen werden. Zur Bestimmung der p-Werte diente ein Permutationstest mit 50000 Permutationen, womit die p- Werte für multiples Testen korrigiert wurden.

Zur Identifizierung von Assoziationen zwischen den sieben genotypisierten TPH2-SNPs und dem Gedächtnis wurde der Gedächtnistest WMS-R mit einer multiplen

linearen Regression interpretiert. In die Auswertungen waren Geschlecht, Alter sowie Bildungsstand die miterfassten Kovariablen. Für den Genotypeffekt wurde ein additives Modell angewandt.

4. Ergebnisse

4.1. Stichprobenbeschreibung

4.1.1. Fall-/Kontroll-Stichprobe

In dieser Studie erfolgte eine Genotypisierung 936 schizophrener Patienten und 2330 gesunder Kontrollen mit dem Ziel eine Assoziation zwischen der Genotypfrequenz von TPH2-Polymorphismen und der Schizophrenie (Gesundheitsstatus) zu prüfen.

Weibliche Probanden waren mit 51% minimal häufiger als männliche Probanden mit 49% in der Studie repräsentiert. Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Testung war ca. 48 Jahre, wobei die Altersspanne von 18 bis 79 Jahre betrug. 39% der Teilnehmer besaß ein Abitur, während die restlichen Probanden einen Hauptschul- (30%) oder einen Realschulabschluss (31%) hatten (Tabelle 4.11 und 4.12). Alter, Bildungsniveau (gering, mittel, hoch) sowie Geschlecht wurden als Kovariablen in die Auswertung mit einbezogen.

Tabelle 4.11: Alters- und Geschlechtsverteilung der Fall-/Kontroll-Stichprobe

Probanden	Alter in Jahren	Geschlecht n (%)		Gesamtzahl n
	Mittelwert (SD)	Männlich	Weiblich	
Gesunde	51,8 (15,6)	1133 (48,6)	1197 (51,4)	2330
Schizophrene	37,7 (11,7)	589 (62,9)	347 (37,1)	936
Gesamtzahl n (%)	47,7 (15,9)	1722 (52,7)	1544 (47,3)	3266

SD = Standardabweichung, n = Anzahl

Tabelle 4.12: Bildungsstand der Fall-/Kontroll-Stichprobe

Probanden	Bildungsstand n (%)		
	Hauptschule	Realschule	Abitur
Gesunde	588 (25,2)	760 (32,6)	980 (42,0)
Schizophrene	393 (42,0)	239 (25,5)	303 (32,4)
Gesamtzahl n (%)	981 (30,1)	999 (30,6)	1283 (39,3)

n = Anzahl

4.1.2. Kognitionsstichprobe

Zur Überprüfung eines Zusammenhangs zwischen kognitiven Leistungen und den SNPs rs11178997, rs11178998, rs4341581, rs7954758, rs10784941, rs4565946 und rs2129575 des TPH2-Gens wurde an 358 schizophrenen Patienten und 526 Kontrollen der Fall-/Kontroll-Stichprobe zusätzlich zur Genotypisierung die deutsche Version der revidierten Fassung vom Gedächtnistest Wechsel Memory Scale (WMS-R) durchgeführt. Die 13 Untertests der WMS-R wurden nach kognitiven Teilkomponenten gruppiert bzw. mit verschiedener Wichtung in fünf Leistungsaspekte unterteilt. Somit wurde von jedem Leistungsaspekt eine verschiedene Gedächtnismodalität gemessen.

Der Anteil weiblicher Probanden lag mit 51% etwas über dem der männlichen Probanden. Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Testung lag bei ca. 46 Jahre, wobei die Altersspanne 18 bis 74 Jahren umfasste. 41% der Teilnehmer besaßen ein Abitur, während die restlichen Probanden einen Hauptschul- (26%) oder einen Realschulabschluss (33%) hatten (Tabelle 4.13 und 4.14). Alter, Bildungsniveau (gering, mittel, hoch) sowie Geschlecht waren als Kovariablen in die Auswertung mit einbezogen.

Ergebnisse

Tabelle 4.13: Alters- und Geschlechtsverteilung der Kognitionsstichprobe

Probanden	Alter	Geschlecht n (%)		Gesamtzahl n
	Mittelwert (SD)	Männlich	weiblich	
Gesunde	50,6 (13,7)	260 (48,6)	266 (51,4)	526
Schizophrene	38,5 (10,9)	213 (62,9)	145 (37,1)	358
Gesamtzahl n (%)	45,7 (14,0)	473 (52,7)	411 (47,3)	884

SD = Standardabweichung, n = Anzahl

Tabelle 4.14: Bildungsstand der Kognitionsstichprobe

Probanden	Bildungsstand n (%)		
	Hauptschule	Realschule	Abitur
Gesunde	103 (19,6)	194 (36,9)	229 (43,5)
Schizophrene	126 (35,2)	97 (27,1)	135 (37,7)
Gesamtzahl n (%)	229 (25,9)	291 (32,9)	364 (41,2)

n = Anzahl

4.2. Beschreibung der TPH2-Polymorphismen

Im Rahmen dieser Studie wurden insgesamt 7 SNPs des auf Chromosom 12 liegenden TPH2-Gens untersucht, von denen zwei in der 5'-Genregion und die weiteren fünf in Introns lokalisiert sind. Zudem befinden sich die SNPs rs11178997 und rs11178998 möglicherweise in regulatorischen Bereichen des TPH2-Gens, wie im Promotor. Der SNP rs4341581 liegt im Intron 1, während die SNPs rs7954758, rs10784941 und rs4565946 im Intron 2 liegen. Der letzte untersuchte SNP, rs2129575, ist im Intron 4 lokalisiert (Abbildung 4.4).

Ergebnisse

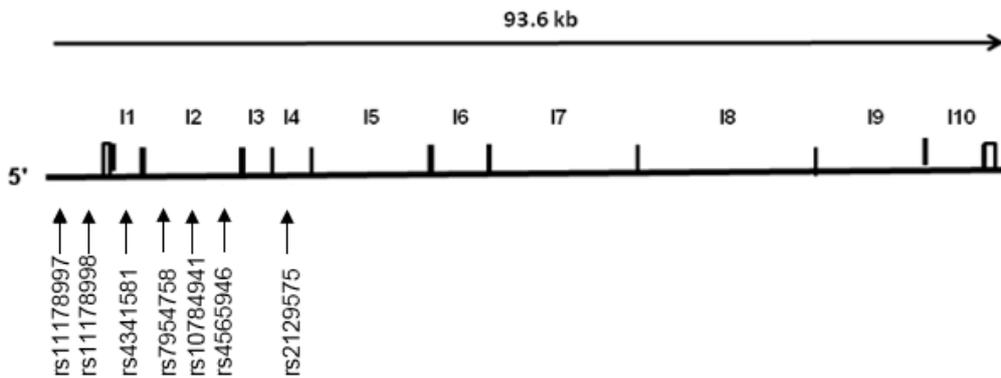


Abbildung 4.4: SNP-Lage auf dem TPH2-Gen, I = Intron

Zunächst erfolgte eine Genotypisierung der sieben oben genannten SNPs für die Gesamtstichprobe. Anschließend wurden die genotypisierten SNPs einer statistischen Analyse bezüglich ihrer Allel- und Genotypfrequenzen unterzogen.

Tabelle 4.15: HWE der 7 Polymorphismen des TPH2-Gens in der Fall-/Kontroll-Stichprobe

SNP	Position	Allele		Genotypanzahl			HWE	
		A1	A2	A1A1	A1A2	A2A2	F	p-Wert
rs11178997	72332153	A	T	18	355	2607	0,028	0,133
rs11178998	72332715	G	A	17	350	2613	0,026	0,169
rs4341581	72335073	G	T	7	227	2744	0,018	0,337
rs7954758	72335794	G	A	17	356	2595	0,023	0,229
rs10784941	72336512	G	A	817	1549	839	0,033	0,061
rs4565946	72336769	T	C	621	1456	899	0,013	0,482
rs2129575	72340073	T	G	185	1104	1915	0,027	0,122

A1 = Allel 1 (selteneres Allel), A2 = Allel 2 (häufigeres Allel), F = Inzuchtkoeffizient, HWE = Hardy-Weinberg-Gleichgewicht, Position nach GRCh37p13

Ergebnisse

Außerdem wurde die Genotypverteilung jedes SNPs für die beiden Stichproben hinsichtlich des Vorliegens eines Hardy-Weinberg-Equilibriums (HWE) überprüft.

In unserer Studie war die beobachtete Genotypverteilung für alle 7 SNPs sowohl in der Fall-/Kontroll-Stichprobe (Tabelle 4.15) als auch in der Kognitionsstichprobe (Tabelle 4.16) im Hardy-Weinberg-Equilibrium.

Tabelle 4.16: HWE der 7 Polymorphismen des TPH2-Gens in der Kognitionsstichprobe

SNP	Position	Allele		Genotypanzahl			HWE	
		A1	A2	A1A1	A1A2	A2A2	F	p-Wert
rs11178997	72332153	A	T	5	111	699	0,009	0,797
rs11178998	72332715	G	A	5	109	701	0,012	0,610
rs4341581	72335073	G	T	2	58	754	0,027	0,326
rs7954758	72335794	G	A	5	112	696	0,007	0,799
rs10784941	72336512	A	G	222	422	225	0,029	0,416
rs4565946	72336769	T	C	174	396	245	0,021	0,572
rs2129575	72340073	T	G	49	303	517	0,018	0,633

A1 = Allel 1 (selteneres Allel), A2 = Allel 2 (häufigeres Allel), F = Inzuchtkoeffizient, HWE = Hardy-Weinberg-Gleichgewicht, Position nach GRCh37p13

4.3. TPH2 und Schizophrenie

Die statistische Auswertung der Allelverteilung in Patienten- und Kontrollgruppe der Fall-/Kontroll-Stichprobe ergab die in Tabelle 4.17 gezeigten Häufigkeiten.

Ergebnisse

Tabelle 4.17: Allelverteilung in der Fall-/Kontroll-Stichprobe

SNP	Allele		Allel (A1 vs. A2)				Statistik
	A1	A2	Patienten (n)		Kontrollen (n)		p-Wert
rs11178997	A	T	114	1752	277	3817	0,367
rs11178998	G	A	110	1756	274	3820	0,256
rs4341581	G	T	75	1789	166	3926	1,000
rs7954758	G	A	115	1741	275	3805	0,463
rs10784941	G	A	902	938	2281	2289	0,526
rs4565946	T	C	830	1034	1868	2220	0,416
rs2129575	T	G	404	1440	1070	3494	0,190

A1 = Allel 1, A2 = Allel 2, n = Anzahl

Anhand der erwähnten p-Werte lässt sich erkennen, dass kein signifikanter Unterschied in der Allelverteilung der sieben untersuchten SNPs zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden konnte.

Die Verteilung der drei verschiedenen Genotypen jedes untersuchten SNPs auf Patienten und Kontrollprobanden zeigt Tabelle 4.18.

Dabei wurde ersichtlich, dass kein signifikanter Unterschied in der Genotypverteilung zwischen den beiden Gruppen bestand.

Weiterhin wurde überprüft, ob der Besitz eines der beiden Allele eines SNPs überzufällig häufig bei der Patientengruppe vorkam. Hierzu wurden für jeden SNP zunächst die Träger der Genotypen mit dem selteneren Allel (A1) zusammengefasst (A1A1+A1A2) und den homozygoten Trägern (A2A2) des häufigeren Allels (A2), also den Nicht-Trägern von Allel 1, gegenübergestellt (Tabelle 4.19).

Ergebnisse

Tabelle 4.18: Genotypverteilung in der Fall-/Kontroll-Stichprobe

SNP	Allele		Genotyp (A1A1 vs. A1A2 vs. A2A2)						Statistik
	A1	A2	Patienten (n)			Kontrollen (n)			p-Wert
rs11178997	A	T	5	104	824	13	251	1783	0,650
rs11178998	G	A	5	100	828	12	250	1785	0,492
rs4341581	G	T	3	69	860	4	158	1884	0,773
rs7954758	G	A	5	105	818	12	251	1777	0,731
rs10784941	G	A	235	432	253	582	1117	586	0,502
rs4565946	T	C	192	446	294	429	1010	605	0,558
rs2129575	T	G	47	310	565	138	794	1350	0,423

Tabelle 4.19: Genotypverteilung im dominanten Modell

SNP	Allele		Genotyp (A1A1+A1A2 vs. A2A2)				Statistik
	A1	A2	Patienten (n)		Kontrollen (n)		p-Wert
rs11178997	A	T	109	824	264	1783	0,371
rs11178998	G	A	105	828	262	1785	0,254
rs4341581	G	T	72	860	162	1884	0,884
rs7954758	G	A	110	818	263	1777	0,438
rs10784941	G	A	667	253	1699	586	0,287
rs4565946	T	C	638	294	1439	605	0,282
rs2129575	T	G	357	565	932	1350	0,283

A1 = Allel 1, A2 = Allel 2, n = Anzahl

Ergebnisse

Analog wurden auch die Träger der Genotypen mit dem häufigeren Allel (A2) in einer Gruppe zusammengefasst (A1A2+A2A2) und mit den homozygoten Trägern (A1A1) des selteneren Allels (A1), also den Nicht-Trägern vom Allel 2 verglichen (Tabelle 4.20).

Tabelle 4.20: Genotypverteilung im rezessiven Modell

SNP	Allele		Genotyp (A1A1 vs. A1A2+A2A2)				Statistik
	A1	A2	Patienten (n)		Kontrollen (n)		p-Wert
rs11178997	A	T	5	928	13	2034	1,000
rs11178998	G	A	5	928	12	2035	1,000
rs4341581	G	T	3	929	4	2042	0,685
rs7954758	G	A	5	923	12	2028	1,000
rs10784941	G	A	235	685	582	1703	0,964
rs4565946	T	C	192	740	429	1615	0,846
rs2129575	T	G	47	875	138	2144	0,316

A1 = Allel 1, A2 = Allel 2, n = Anzahl

Weder im ersten noch im zweiten Fall konnte eine über dem Zufall liegende Häufigkeit einer Genotypgruppe zwischen der Patientengruppe im Vergleich zu der Kontrollgruppe beobachtet werden.

Somit zeigten sich bei der Fall-/Kontroll-Stichprobe keine signifikant abweichenden Allel- bzw. Genotyphäufigkeiten der sieben TPH2-Polymorphismen zwischen den Gruppen, so dass kein Hinweis auf eine mögliche Assoziation dieser sieben TPH2-SNPs mit der Schizophrenie vorliegt.

4.4. TPH2 und Gedächtnisleistung

Die Ergebnisse der fünf Leistungsaspekte und der 12 Untertests der WMS-R wurden für die 7 untersuchten SNPs hinsichtlich der Genotypverteilung verglichen.

4.4.1. Assoziation der SNPs mit den fünf Leistungsaspekten der WMS-R

Mithilfe der multiplen linearen Regression wurde auf Ebene der fünf verschiedenen Leistungsaspekte („allgemeines“, „verbales“, „visuelles Gedächtnis“ sowie „Aufmerksamkeit/Konzentration“ und „verzögerte Wiedergabe“) der Zusammenhang zwischen den 7 untersuchten TPH2-SNPs und den kognitiven Leistungen bestimmt.

Tabelle 4.21 zeigt die Assoziationen der 7 untersuchten SNPs mit dem WMS-R-Leistungsaspekt „Aufmerksamkeit/Konzentration“.

Tabelle 4.21: Assoziation der 7 TPH2-Polymorphismen mit der „Aufmerksamkeit/Konzentration“

SNP	Effektallel	Probandenanzahl	Regressionskoeffizient	p-Wert	Standardfehler
rs11178997	A	815	-0,536	0,593	1,003
rs11178998	G	815	-0,341	0,736	1,010
rs4341581	G	814	1,046	0,443	1,362
rs7954758	G	813	-0,675	0,501	1,002
rs10784941	A	869	0,264	0,599	0,502
rs4565946	T	815	-0,392	0,454	0,523
rs2129575	T	869	0,269	0,655	0,601

Aus den p-Werten der Tabelle lässt sich entnehmen, dass kein SNP mit dem mnestischen Teilbereich „Aufmerksamkeit/Konzentration“ assoziiert ist.

Ergebnisse

In der Tabelle 4.22 werden die Resultate der SNPs in Bezug auf den Leistungsaspekt „Verbales Gedächtnis“ dargestellt.

Tabelle 4.22: Assoziation der 7 TPH2-Polymorphismen mit dem „Verbalen Gedächtnis“

SNP	Effektallel	Probanden- anzahl	Regressions- koeffizient	p-Wert	Standardfehler
rs11178997	A	815	-0,496	0,740	1,492
rs11178998	G	815	-0,512	0,734	1,502
rs4341581	G	814	-3,788	0,061*	2,020
rs7954758	G	813	-0,524	0,724	1,485
rs10784941	A	869	-1,940	0,008**	0,734
rs4565946	T	815	1,539	0,048**	0,775
rs2129575	T	869	-0,702	0,426	0,881

*Trend, **Signifikanz

Für zwei der untersuchten sieben SNPs wurde ein Zusammenhang mit dem verbalen Gedächtnis festgestellt. Dabei zeigten für rs10784941 ($p = 0,008$) Träger des häufigeren Genotypen G/G und für rs4565946 ($p = 0,048$) Träger des selteneren Genotypen T/T jeweils die besseren Leistungen. Außerdem ergab sich für rs4341581 ein Trend ($p = 0,061$) mit im Mittel besseren Leistungen bei den Trägern des häufigeren Genotypen T/T.

Die Assoziationen der untersuchten SNPs mit dem Leistungsaspekt „Visuelles Gedächtnis“ werden in der Tabelle 4.23 präsentiert, wobei weder ein signifikanter Wert noch ein Trend beobachtet werden konnte.

Ergebnisse

Tabelle 4.23: Assoziation der 7 TPH2-Polymorphismen mit dem „Visuellen Gedächtnis“

SNP	Effektallel	Probanden- anzahl	Regressions- koeffizient	p-Wert	Standardfehler
rs11178997	A	815	0,116	0,877	0,745
rs11178998	G	815	0,001	0,999	0,751
rs4341581	G	814	-0,029	0,977	1,013
rs7954758	G	813	-0,048	0,949	0,747
rs10784941	A	869	-0,184	0,619	0,370
rs4565946	T	815	-0,046	0,907	0,391
rs2129575	T	869	0,409	0,354	0,441

Wie die folgende Tabelle zeigt, konnten für einen der untersuchten sieben Polymorphismen eine signifikante Assoziation zum Leistungsaspekt „Allgemeines Gedächtnis“ identifiziert werden (Tabelle 4.24).

Tabelle 4.24: Assoziation der 7 TPH2-Polymorphismen mit dem „Allgemeinen Gedächtnis“

SNP	Effektallel	Probanden- anzahl	Regressions- koeffizient	p-Wert	Standardfehler
rs11178997	A	815	-0,364	0,849	1,909
rs11178998	G	815	-0,494	0,797	1,922
rs4341581	G	814	-3,819	0,140	2,587
rs10784941	A	869	-2,120	0,024**	0,940
rs4565946	T	815	1,496	0,133	0,995
rs2129575	T	869	-0,291	0,796	1,129

**Signifikanz

Dabei waren für rs10784941 ($p = 0,024$) Träger des häufigeren Genotypen G/G im Mittel mit besseren Leistungen assoziiert (Tabelle 4.24). Die Prüfung der Assoziationen der SNPs mit dem Leistungsaspekt „Verzögerte Wiedergabe“ ergab keine signifikanten Effekte (Tabelle 4.25).

Tabelle 4.25: Assoziation der 7 TPH2-Polymorphismen mit der „Verzögerten Wiedergabe“

SNP	Effektallel	Probandenanzahl	Regressionskoeffizient	p-Wert	Standardfehler
rs11178997	A	815	-0,375	0,778	1,329
rs11178998	G	815	-0,401	0,765	1,338
rs4341581	G	814	-0,823	0,648	1,804
rs7954758	G	813	-0,478	0,719	1,326
rs10784941	A	869	-0,728	0,266	0,655
rs4565946	T	815	0,487	0,483	0,693
rs2129575	T	869	0,131	0,868	0,785

4.4.2. Assoziation der SNPs mit den Untertests der WMS-R

Die Überprüfung der Genotypverteilung der SNPs rs11178997, rs11178998, rs7954758 und rs2129575 ergab keinen signifikanten Zusammenhang mit den Leistungen in den Untertest der WMS-R.

4.4.2.3. Ergebnisse der Genotypen von rs4341581

Die Ergebnisse der WMS-R-Untertests wurden auch in Bezug auf die Genotypen des SNPs rs4341581 untersucht (Tabelle 4.26).

Ergebnisse

Tabelle 4.26: WMS-R Untertests assoziiert mit den Genotypen des TPH2-Polymorphismus rs4341581

WMS-R Untertest	Regressions- koeffizient	p-Wert	Standardfehler
Mentale Kontrolle	0,515	-0,087	0,133
Figurales Gedächtnis	0,703	-0,077	0,201
Logisches Gedächtnis I	0,093*	-1,559	0,929
Visuelle Paarerkennung I	0,789	-0,121	0,452
Verbale Paarerkennung I	0,078*	-0,633	0,359
Visuelle Wiedergabe I	0,828	0,148	0,678
Zahlenspanne	0,083*	0,716	0,412
Blockspanne	0,682	-0,158	0,385
Logisches Gedächtnis II	0,067*	-1,92	1,048
Visuelle Paarerkennung II	0,378	0,118	0,133
Verbale Paarerkennung II	0,133	-0,154	0,102
Visuelle Wiedergabe II	0,194	1,151	0,885

*Trend

Aus dem Vergleich der Häufigkeit der Genotypen G/G, G/T und T/T in Bezug auf die Leistungen in den Untertests wurden keine signifikanten Zusammenhänge festgestellt. Jedoch wurden bei den Untertests „Zahlenspanne“, „Logisches Gedächtnis I und II“ als auch „Verbale Paarerkennung I“ Trends beobachtet (Tabelle 4.26). In den ersten drei oben erwähnten Untertests erreichten Träger des häufigeren Genotyps T/T leicht bessere Punktwerte als diejenigen der Genotypen G/T und G/G. Im Untertest „Zahlenspanne“ erzielten jedoch die homozygoten G-Allel-Träger leicht bessere Ergebnisse unter den drei Genotypen.

4.4.2.5. Ergebnisse der Genotypen von rs10784941

Zur Identifizierung einer möglichen Assoziation zwischen der Gedächtnisleistung und den Genotypen des SNPs rs10784941 erfolgte ein Vergleich der Frequenzen der Genotypen A/A, G/A und G/G auf Ebene der 12 WMS-R-Untertests (Tabelle 4.27).

Tabelle 4.27: WMS-R Untertests assoziiert mit den Genotypen des TPH2-Polymorphismus rs10784941

WMS-R Untertest	Regressions- koeffizient	p-Wert	Standardfehler
Mentale Kontrolle	0,903	-0,006	0,048
Figurales Gedächtnis	0,284	-0,079	0,073
Logisches Gedächtnis I	0,011**	-0,863	0,337
Visuelle Paarerkennung I	0,872	-0,027	0,167
Verbale Paarerkennung I	0,445	-0,100	0,130
Visuelle Wiedergabe I	0,723	-0,088	0,248
Zahlenspanne	0,573	0,087	0,154
Blockspanne	0,757	0,043	0,141
Logisches Gedächtnis II	0,284	-0,411	0,383
Visuelle Paarerkennung II	0,966	-0,002	0,048
Verbale Paarerkennung II	0,164	-0,052	0,037
Visuelle Wiedergabe II	0,536	-0,200	0,323

**Signifikanz

Bei elf der Untertests wurde keine Assoziation zu den Genotypen von rs10784941 festgestellt. Bei dem Subtest „Logisches Gedächtnis I“, der den sofortigen verbalen Abruf prüft, wurde jedoch ein signifikanter Zusammenhang mit der Testleistung

Ergebnisse

beobachtet. Die homozygoten A-Allel-Träger niedrigere Punktwerte (27,82) als die heterozygoten A/G- (28,68) und homozygoten G-Allel-Träger (29,54) erreichten.

4.4.2.6. Ergebnisse der Genotypen von rs4565946

Um die Gedächtnisleistung in Bezug auf die Genotypen des SNPs rs4565946 zu beurteilen, wurden die Testresultate der Genotypen T/T, C/T und C/C in den 12 WMS-R-Untertests miteinander verglichen (Tabelle 4.28).

Tabelle 4.28: WMS-R Untertests assoziiert mit den Genotypen des TPH2-Polymorphismus rs4565946

WMS-R Untertest	Regressions- koeffizient	p-Wert	Standardfehler
Mentale Kontrolle	0,903	-0,006	0,048
Figurales Gedächtnis	0,284	-0,079	0,073
Logisches Gedächtnis I	0,011**	-0,863	0,337
Visuelle Paarerkennung I	0,872	-0,027	0,167
Verbale Paarerkennung I	0,445	-0,100	0,130
Visuelle Wiedergabe I	0,723	-0,088	0,248
Zahlenspanne	0,573	0,087	0,154
Blockspanne	0,757	0,043	0,141
Logisches Gedächtnis II	0,284	-0,411	0,383
Visuelle Paarerkennung II	0,966	-0,002	0,048
Verbale Paarerkennung II	0,164	-0,052	0,037
Visuelle Wiedergabe II	0,536	-0,200	0,323

**Signifikanz

Dabei wurde bei dem Untertest „Logisches Gedächtnis I“ eine signifikante Assoziation festgestellt ($p = 0,049$). Im Subtest „Logisches Gedächtnis I“, der den sofortigen verbalen Abruf prüft, erreichten die Träger des selteneren Genotyps T/T deutlich höhere Punktwerte als die Träger der beiden anderen Genotypen und erbrachten demnach die beste Leistung in diesem Subtest. Im Gegensatz dazu waren die Träger des Genotyps C/C mit den niedrigsten Punktwerten benotet und so mit den schlechtesten Leistungen assoziiert.

4.5. Haplotypen des TPH2-Gens

Für die Kognitionsstichprobe erfolgte mittels Haploview Software (Barrett et al., 2005) eine Haplotypanalyse, wobei die Bestimmung der Haplotypblöcke nach der Methode von Gabriel (Gabriel et al., 2002) stattfand. Hierzu wurde eine LD-Blockstruktur der untersuchten TPH2-Polymorphismen in der Kognitionsstichprobe identifiziert.

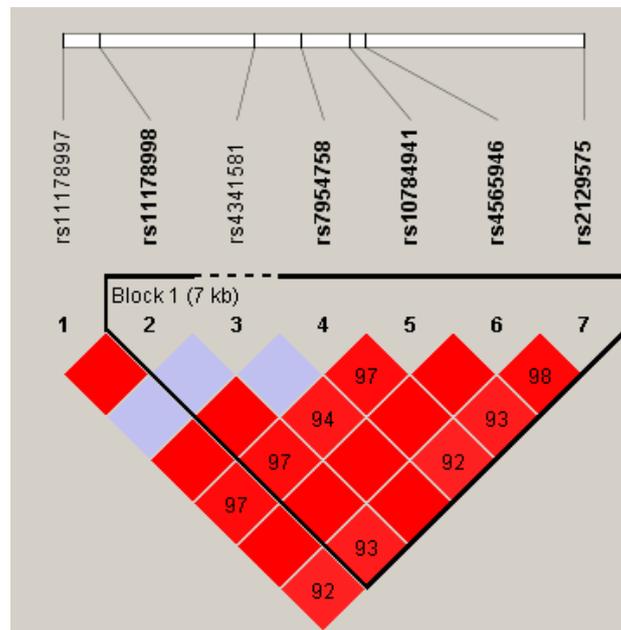


Abbildung 4.5: LD-Blockstruktur der 7 untersuchten Polymorphismen des TPH2-Gens in der Kognitionsstichprobe, Zahlen in den Rauten = D' , Rote Rauten ohne Zahlen: $D' = 1$, gestrichelte Linie = SNP aus Rechnung ausgeschlossen

Aus der Abbildung 4.5 lässt sich erkennen, dass sich der SNP rs11178997 nicht in diesem Block befindet. Somit bestand der Block (7kb) aus den Polymorphismen rs11178998, rs7954758, rs10784941, rs4565946 und rs2129575.

In der nachfolgenden Tabelle (Tabelle 4.29) werden die dazugehörigen Allelabfolgen mit ihrer jeweiligen Frequenz in absteigender Reihenfolge präsentiert.

Der Haplotyp mit der Allelsequenz A-A-G-T-G (H1) kommt mit einer Frequenz von 0,454 am häufigsten in der Kognitionsstichprobe vor, während der mit der Abfolge A-A-G-C-G (H5) mit einer Frequenz von 0,040 am seltensten ist.

Tabelle 4.29: Haplotypen (H1-5) mit Allelsequenzen und Frequenzen in der Kognitionsstichprobe

SNP-ID	Allelsequenz	Frequenz
Block: rs11178998-rs7954758-rs10784941- rs4565946-rs2129575	A-A-G-T-G (H1)	0,454
	A-A-A-C-G (H2)	0,271
	A-A-A-C-T (H3)	0,153
	G-G-A-C-T (H4)	0,071
	A-A-G-C-G (H5)	0,040

4.5.1. Assoziation mit den fünf Leistungsaspekten der WMS-R

Im Rahmen der Haplotypanalyse wurde die erbrachte Testleistung der fünf Haplotypen der SNPs rs11178998-rs7954758-rs10784941-rs4565946-rs2129575 in den fünf verschiedenen Gedächtnismodalitäten evaluiert und mit dieser der anderen verglichen.

Wie aus der Tabelle 4.30 erkennbar, bestand keine Assoziation zwischen den Haplotypen und der kognitiven Leistung in der „Aufmerksamkeit/Konzentration“ sowie im „Visuellen Gedächtnis“.

Ergebnisse

Tabelle 4.30: Assoziation der Haplotypen mit den fünf kognitiven Leistungsaspekten

	Kognitive Leistungsaspekte					
	1. Aufmerksamkeit/ Konzentration		2. Verbales Gedächtnis		3. Visuelles Gedächtnis	
Haplotyp	Score	sim. p-Wert	Score	sim. p-Wert	Score	sim. p-Wert
A-A-G-T-G	-0,663	0,533	1,978	0,050*	-0,310	0,768
A-A-A-C-G	-0,315	0,739	-2,730	0,010**	-1,374	0,181
A-A-A-C-T	1,399	0,159	-0,048	0,966	1,393	0,170
G-G-A-C-T	-0,242	0,782	-0,661	0,509	0,042	0,962
A-A-G-C-G	1,036	0,274	1,765	0,083*	1,167	0,231

	4. Allgemeines Gedächtnis		5. Verzögerte Wiedergabe	
Haplotyp	Score	sim. p-Wert	Score	sim. p-Wert
A-A-G-T-G	1,424	0,165	0,653	0,498
A-A-A-C-G	-2,669	0,011**	-1,825	0,070*
A-A-A-C-T	0,506	0,616	0,842	0,397
G-G-A-C-T	-0,500	0,596	-0,384	0,680
A-A-G-C-G	1,826	0,065*	1,393	0,175

Sim. = simuliert, *Trend, **Signifikanz

Im Leistungsaspekt „Verbales Gedächtnis“ zeigten jedoch Träger des zweithäufigsten Haplotypen A-A-A-C-G eine signifikant schlechtere Leistung (score = -2,730, p = 0,010) verglichen mit allen restlichen Trägern. Außerdem wurde bei Trägern des häufigsten sowie des seltensten Haplotypen A-A-G-T-G bzw. A-A-G-C-G ein Trend zu

höheren Werten beobachtet (score = 1,978, p = 0,050, sowie score = 1,765, p = 0,083). Auch im Leistungsaspekt „Allgemeines Gedächtnis“ wiesen Träger des Haplotypen A-A-A-C-G eine signifikant schlechtere Leistung auf (score = -2,669, p = 0,011), während Träger des Haplotypen A-A-G-C-G einen Trend zur besseren Leistung aufwiesen (score = 1,826, p = 0,065). Als letztes zeigte sich bei Trägern des Haplotypen A-A-A-C-G eine Tendenz zu niedrigeren Werten in der Gedächtnismodalität „Verzögerte Wiedergabe“ (score = -1,825, p = 0,070).

4.5.2. Assoziation mit den Untertests der WMS-R

Die kognitive Leistung der fünf Haplotypen der SNPs rs11178998-rs7954758-rs10784941-rs4565946-rs2129575 wurde noch auf Ebene der einzelnen Untertests der WMS-R betrachtet, um mögliche Assoziationen entdecken zu können. Für die Untertests „Mentale Kontrolle“, „Zahlen“- und „Blockspanne“, die dem Leistungsaspekt „Aufmerksamkeit/Konzentration“ zugeordnet sind, konnte weder eine Assoziation noch ein Trend zwischen den Haplotypen und der jeweiligen Testleistung festgestellt werden.

Tabelle 4.31: Assoziation der Haplotypen mit den einzelnen Untertests vom „Visuellen Gedächtnis“

Haplotyp	Visuelles Gedächtnis					
	1. Figurales Gedächtnis		2. Visuelle Paarererkennung I		3. Visuelle Wiedergabe I	
	Score	sim. p-Wert	Score	sim. p-Wert	Score	sim. p-Wert
A-A-G-T-G	1,160	0,243	-0,349	0,731	-0,518	0,619
A-A-A-C-G	-2,000	0,045**	-0,898	0,374	-0,959	0,340
A-A-A-C-T	0,197	0,832	0,807	0,408	1,564	0,131
G-G-A-C-T	1,476	0,128	0,434	0,636	-0,689	0,508
A-A-G-C-G	-0,657	0,496	0,502	0,631	1,575	0,118

Sim. = simuliert, **Signifikanz

Ergebnisse

Aus der Tabelle 4.31 wird ersichtlich, dass Träger des Haplotypen A-A-A-C-G signifikant niedrigere Werte im Untertest „Figurales Gedächtnis“ im Vergleich zu allen anderen Trägern zeigten (score = -2,000, p = 0,045). Im Gegensatz dazu konnten für die beiden anderen Untertests vom „Visuellen Gedächtnis“ („Visuelle Paarekennung I“ und „Visuelle Wiedergabe I“) keine Assoziationen oder Trends nachwiesen werden (Tabelle 4.31).

Im Subtest „Logisches Gedächtnis I“ erbrachten Träger des Haplotypen A-A-G-T-G eine signifikant bessere Leistung (score = 1,984, p = 0,048), während Träger des Haplotypen A-A-A-C-G eine signifikant schlechtere Leistung (score = -2,800, p = 0,007) verglichen mit allen anderen Trägern erzielten. Außerdem wurde bei Trägern des Haplotypen A-A-G-C-G ein Trend zu höheren Werten (score = 1,689, p = 0,084) beobachtet. In der „Verbale Paarekennung I“, einen weiteren Untertest des Leistungsaspektes „Verbales Gedächtnis“, konnte weder eine Assoziation noch ein Trend entdeckt werden (Tabelle 4.32).

Tabelle 4.32: Assoziation der Haplotypen mit den einzelnen Untertests vom „Verbales Gedächtnis“

	Verbales Gedächtnis			
	1. Logisches Gedächtnis I		2. Verbale Paarekennung I	
	Haplotyp	Score	sim. p-Wert	Score
A-A-G-T-G	1,984	0,048**	0,517	0,594
A-A-A-C-G	-2,800	0,007**	-0,656	0,490
A-A-A-C-T	-0,019	0,992	-0,071	0,947
G-G-A-C-T	-0,593	0,557	-0,563	0,576
A-A-G-C-G	1,689	0,084*	1,253	0,210

Sim. = simuliert, * Trend, **Signifikanz

Ergebnisse

Die Ergebnisse der Haplotypanalyse in den vier Untertests der „Verzögerten Wiedergabe“ werden in der Tabelle 4.33 präsentiert: Träger des Haplotypen A-A-A-C-G zeigten einen Trend zu niedrigeren Werten im „Logischen Gedächtnis II“ (score = -1,787, $p = 0,064$), Träger des Haplotypen A-A-G-C-G eine Tendenz zu höheren Werten in der „Verbale Paarerkenung“ (score = 1,676, $p = 0,080$). Auf der anderen Seite konnte für die „Visuelle Paarerkenung II“ und die „Visuelle Wiedergabe II“ weder eine Assoziation noch ein Trend eruiert werden.

Tabelle 4.33: Assoziation der Haplotypen mit den einzelnen Untertests der „Verzögerten Wiedergabe“

Verzögerte Wiedergabe				
1. Logisches Gedächtnis II			2. Visuelle Paarerkenung II	
Haplotyp	Score	sim. p-Wert	Score	sim. p-Wert
A-A-G-T-G	0,981	0,325	-1,023	0,297
A-A-A-C-G	-1,787	0,064*	-0,636	0,534
A-A-A-C-T	0,610	0,537	0,077	0,936
G-G-A-C-T	-0,484	0,646	1,567	0,113
A-A-G-C-G	0,881	0,385	1,687	0,100
3. Verbale Paarerkenung II			4. Visuelle Wiedergabe II	
Haplotyp	Score	sim. p-Wert	Score	sim. p-Wert
A-A-G-T-G	0,880	0,358	0,264	0,823
A-A-A-C-G	-0,818	0,422	-1,337	0,171
A-A-A-C-T	-1,151	0,256	1,431	0,151
G-G-A-C-T	0,810	0,427	-0,906	0,355
A-A-G-C-G	1,676	0,080*	0,881	0,385

Sim. = simuliert, *Trend

5. Diskussion

5.1. Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse

Die Zielsetzungen unserer Arbeit waren zum einen die Assoziation von 7 Polymorphismen des TPH2-Gens mit der Schizophrenie zu untersuchen, zum anderen den Zusammenhang dieser SNPs mit der Gedächtnisleistung im Rahmen der Erkrankung (rs11178997, rs11178998, rs4341581, rs7954758, rs10784941, rs4565946 und rs2129575).

Für die Beantwortung der ersten Fragestellung wurden für jeden SNP die Allel- und Genotyphäufigkeiten in der Patienten- und Kontrollgruppe bei der statistischen Auswertung berechnet und analysiert, als auch die homozygoten Träger des einen Allels mit den entsprechenden Trägern des anderen Allels verglichen. Jedoch erreichte kein Ergebnis die Grenze der statistischen Signifikanz, so dass kein untersuchter SNP primär mit der Schizophrenie assoziiert werden konnte.

Für die Beantwortung der zweiten Fragestellung wurde zunächst die revidierte Fassung der Wechsler Memory Scale (WMS-R) zur Erfassung der Gedächtnisleistung angewandt. Anschließend wurden die einzelnen Ergebnisse der Genotypen aller 7 SNPs sowie der Haplotypen der 5 miteinander gekoppelten SNPs rs11178998-rs7954758-rs10784941-rs4565946-rs2129575 getrennt sowohl für die Leistungsaspekte als auch für die Untertests der WMS-R ausgewertet.

Hinsichtlich der Genotypverteilung der Einzelbasenpolymorphismen in den Leistungsaspekten bzw. Subtests ließen sich folgende Beobachtungen feststellen.

a) Assoziation der SNPs mit den 5 Leistungsaspekten

- Für keinen SNP ergab sich eine Signifikanz oder Trend in Bezug auf die mnestischen Teilbereiche „Aufmerksamkeit/Konzentration“, „Visuelles Gedächtnis“ sowie „Verzögerte Wiedergabe“.
- Im Leistungsaspekt „Verbales Gedächtnis“ wurden Träger des Genotyps G/G für rs10784941 ($p = 0,008$) bzw. T/T für rs4565946 ($p = 0,048$) mit signifikant besserer kognitiver Leistung assoziiert, während der Genotyp T/T für rs4341581 einen Trend dazu zeigte ($p = 0,061$) (Tabelle 5.34).

- Im Leistungsaspekt „Allgemeines Gedächtnis“ wurde eine signifikante Assoziation zwischen Trägern des Genotyps G/G für rs10784941 ($p = 0,024$) und besserer kognitiver Leistung festgestellt (Tabelle 5.34).

b) Assoziation der SNPs mit den 12 Untertests

- Kein Genotyp der Polymorphismen rs11178997 (im Promotor), rs11178998 (in der 5'-UTR), rs7954758 (im Intron 2) und rs2129575 (im Intron 4) wies eine signifikante Auswirkung auf die kognitive Leistung in den verschiedenen Subtests auf.
- Marker rs4341581 aus Intron 1: Bei den Untertests „Logisches Gedächtnis I und II“ sowie „Verbale Paarerkenung I“ erreichten Träger des Genotyps T/T leicht bessere Punktwerte als diejenigen des Genotyps G/T und G/G ($p = 0,093$, $p = 0,067$ bzw. $p = 0,078$) (Tabelle 5.34). Im Gegensatz dazu wurde beim Untertest „Zahlenspanne“ ein Trend der homozygoten G-Allel-Träger zur besseren Gedächtnisleistung beobachtet ($p = 0,083$).
- Marker rs10784941 aus Intron 2: Beim Subtest „Logisches Gedächtnis I“ lag die Leistung der homozygoten G-Allel-Träger signifikant über denen der A/G- bzw. A/A-Träger ($p = 0,011$), wobei die letzteren am schlechtesten abschnitten (Tabelle 5.34).
- Marker rs4565946 aus Intron 2: Die homozygoten T-Allel-Träger erreichten im Untertest „Logisches Gedächtnis I“ signifikant höhere Punktwerte als die Träger der beiden anderen Genotypen ($p = 0,049$) (Tabelle 5.34). Dabei war die Leistung der homozygoten C-Allel-Träger am schlechtesten.

Der SNP rs4341581 mit den meisten nachgewiesenen Einzelassoziationen war aufgrund einer Berücksichtigung von Haplotypen mit einer Frequenz von mehr als 1% in der Stichprobe, was nach Miteinbezug dieses SNPs mit einer relativ geringen MAF (ca. 4%) nicht der Fall war, in der Haplotypanalyse nicht enthalten. In Bezug auf die Haplotypanalyse der SNPs rs11178998-rs7954758-rs10784941-rs4565946-rs2129575 ergaben sich folgende Befunde.

a) Assoziation der Haplotypen mit den Leistungsaspekten

- In den Gedächtnismodalitäten „Aufmerksamkeit/Konzentration“ und „Visuelles Gedächtnis“ erreichte keiner der fünf verschiedenen Haplotypen (A-A-G-T-G

(H1), A-A-A-C-G (H2), A-A-A-C-T (H3), G-G-A-C-T (H4) und A-A-G-C-G (H5)) die Grenze der statistischen Signifikanz.

- Im Leistungsaspekt „Verbales Gedächtnis“ zeigten Träger des Haplotypen A-A-A-C-G (H2) signifikant niedrigere Werte ($p = 0,010$) gegenüber allen anderen Trägern. Außerdem wurde bei Trägern des häufigsten A-A-G-T-G (H1) sowie des seltensten A-A-G-C-G (H5) Haplotypen ein Trend zu höheren Werten beobachtet ($p = 0,050$ sowie $p = 0,083$) (Tabelle 5.34).
- Auch im Leistungsaspekt „Allgemeines Gedächtnis“ wiesen Träger des Haplotypen A-A-A-C-G (H2) eine signifikant schlechtere Leistung vor ($p = 0,011$), während Träger des Haplotypen A-A-G-C-G (H5) einen Trend zur besseren Leistung aufwiesen ($p = 0,065$) (Tabelle 5.34).
- In der Gedächtnismodalität „Verzögerte Wiedergabe“ erzielten Träger des Haplotypen A-A-A-C-G (H2) leicht niedrigere Werte ($p = 0,070$) (Tabelle 5.34).

b) Assoziation der Haplotypen mit den 12 Untertests

- Haplotyp A-A-G-T-G (H1, am häufigsten): Im Subtest „Logisches Gedächtnis I“ erbrachten Träger dieses Haplotypen eine signifikant bessere Leistung ($p = 0,048$) (Tabelle 5.34).
- Haplotyp A-A-A-C-G (H2): In den Untertests, „Figurales Gedächtnis“ und „Logisches Gedächtnis I“ erreichten Träger dieses Haplotypen signifikant weniger Punkte unter allen anderen Trägern ($p = 0,045$ und $p = 0,007$) (Tabelle 5.34).
- Haplotyp A-A-A-C-T (H3): Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen diesem Haplotyp und den verschiedenen Untertests der WMS-R.
- Haplotyp G-G-A-C-T (H4): Dieser Haplotyp hatte ebenfalls keine signifikante Auswirkung auf die kognitive Leistung in den 12 Untertests.
- Haplotyp A-A-G-C-G (H5, am seltensten): Sowohl im „Logischen Gedächtnis I“ als auch in der „Verbalen Paarerkenntnis II“ wurde ein Trend der Träger dieses Haplotypen zu höheren Werten ($p = 0,084$ bzw. $p = 0,080$) beobachtet (Tabelle 5.34).

Diskussion

Tabelle 5.34: Assoziation der Haplotypen/SNPs mit den Leistungsaspekten und den einzelnen Untertests

SNP	Allgemeines Gedächtnis																
	Verbales Gedächtnis											Vis	Verzögerte Wiedergabe				
								Lo I				VP I	Fig				
	H2 ↓	H5 ↑	S	H2 ↓	H5 ↑	H1 ↑	S	H2 ↓	H5 ↑	H1 ↑	S	S	H2 ↓	H2 ↓	H5 ↑	H2 ↓	S
rs11178998	A	A		A	A	A		A	A	A			A	A	A	A	
rs4341581												G ↓					G ↓
rs7954758	A	A		A	A	A		A	A	A			A	A	A	A	
rs10784941	A	G	A ↓	A	G	G	A ↓	A	G	G	A ↓		A	A	G	A	
rs4565946	C	C		C	C	T	T ↑	C	C	T	T ↑		C	C	C	C	
rs2129575	G	G		G	G	G		G	G	G			G	G	G	G	

Vis = Visuelles Gedächtnis, Lo I, II = Logisches Gedächtnis I, II, VP I, II = Verbale Paarerkenntnis I, II, Fig = Figurales Gedächtnis, S = SNP, H1-2, H5 = Haplotypen 1, 2 und 5, ↑ = bessere bzw. ↓ = schlechtere Leistung in der WMS-R

Keines der Assoziationsergebnisse, weder auf Einzelmarker- noch auch Haplotypebene überlebte die Korrektur für multiples Testen (Bonferroni-Korrektur). Da jedoch die sieben untersuchten SNPs in hohem Kopplungsungleichgewicht stehen und innerhalb der Untertests der WMS-R eine gewisse Korrelation, sowie zwischen den Untertests und den darauf beruhenden Leistungsaspekten eine hohe Abhängigkeit besteht, können die Ergebnisse als interessante Hinweise auf mögliche Zusammenhänge gewertet werden.

5.2. Diskussion der Methoden

Bei der Durchführung und Beurteilung von Assoziationsstudien müssen für eine korrekte Interpretation einige berücksichtigt werden. Hier geht es insbesondere um das Studiendesign selbst, die Stichprobengröße, die ethnische Herkunft, das Alter und das Auswahlverfahren der Studienteilnehmer sowie die Gedächtnisdiagnostik.

In der vorliegenden Assoziationsstudie setzte sich die Gesamtstichprobe (Fall-Kontroll-Stichprobe) aus 3266 Studienteilnehmern zusammen, nämlich 2330 gesunden Probanden und 936 Schizophreniepatienten und ist somit grösser als die bisherigen Stichproben ähnlicher publizierter Assoziationsstudien (siehe Tabelle 5.35).

Tabelle 5.35: Übersicht der bisherigen Stichprobengrößen von Assoziationsstudien

Studie	Teilnehmer	Gesunde	Patienten
Higashi et al. (2007)	327	135	192
Shiroiwa et al. (2010)	720	377	343
Tee et al. (2010)	419	130	289
Serretti et al. (2011)	391	170	221
Kim & Yoon (2011)	367	165	202
Zhang et al. (2011)	666	362	304
Schuhmacher et al. (2012)	1476 (Screening) 2977 (Replikation)	688 (Screening) 2034 (Replikation)	788 (Screening) 943 (Replikation)
Watanabe et al. (2012)	1246 (Screening) 4202 (Replikation)	620 (Screening) 2195 (Replikation)	626 (Screening) 2007 (Replikation)
Yi et al. (2012)	1019	510	509
Xu et al. (2014)	408	244	164

Trotzdem sind sowohl in dieser, als auch in weiteren Studien die untersuchten Individuenzahlen pro Studie immer noch relativ klein (Schuhmacher et al., 2012; Watanabe et al., 2012; Xu et al., 2014; Yi et al., 2012), so dass evtl. falsch negative bzw. positive Ergebnisse schon allein aufgrund der Stichprobengröße zustande gekommen sein könnten und somit mögliche Assoziationen nicht bzw. falsch entdeckt werden konnten.

Laut aktuellen GWAS und Metaanalysen ist die Effektstärke bzw. der Einfluss häufiger Polymorphismen eines einzigen Gens auf die Vulnerabilität für Schizophrenie mit OR von 1,2 oder weniger sehr gering (O'Donovan et al., 2009). Somit sind jeweils mindestens 1000 Probanden in beiden Gruppen notwendig um eine ausreichende Power zu erreichen bzw. eine fehlende Assoziation zwischen einem Gen und Schizophrenie nachzuweisen (Abou-Sleiman et al., 2006). Eine derartige Stichprobengröße erreichte unter den oben erwähnten Assoziationsstudien lediglich die Studie von Watanabe et al. im Fall der Replikationsstichprobe (Watanabe et al., 2012) (Tabelle 5.35).

Aufgrund dessen ist die Durchführung weiterer und größerer Assoziationsstudien bzw. Metaanalysen unabdingbar, um die aktuellen Studienergebnisse zu replizieren und somit ihre Validität zu erhöhen. Im Gegensatz zu hypothesengeleiteten Kandidatengenstudien ist bei genomweiten Assoziationsstudien eine wesentlich größere Studienpopulation, nämlich Fall-Kontroll-Stichproben zwischen 10000 und 30000 Studienteilnehmern notwendig, um reliable Ergebnisse zu erhalten (Dudbridge & Gusnanto, 2008; O'Donovan et al., 2009).

So wurde beispielsweise das Suszeptibilitäts-gen ZNF804A von der Forschungsgruppe von O'Donovan et al. in einem mehrstufigen Verfahren in einer Stichprobe mit insgesamt ca. 20000 Probanden nachgewiesen (O'Donovan et al., 2008), welches später in zahlreichen Studien mit viel größeren Stichproben bis über 150000 Studienteilnehmern, repliziert werden konnte (Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2014; Steinberg et al., 2011b; Williams et al., 2011).

Stefansson et al. konnten in einer Stichprobe von insgesamt 47536 Studienteilnehmer 3 neue Loci für die Schizophrenie identifizieren, nämlich im Bereich der MHC-Region, des Neurograningens und des Gens des Transkriptionsfaktors 4 (Stefansson et al., 2009). Zudem konnten die signifikanten Ergebnisse der MHC-Region bzw. des TCF4-Gens unabhängig ebenfalls in mehreren weiteren Studien mit großen Stichproben von

bis zu 150000 Probanden repliziert werden (Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2014).

Das Schizophrenia Psychiatric Genom-Wide Association Study Consortium konnte bei 51695 Probanden unter anderem auch eine signifikante Assoziation von microRNA-Gen MIR137 mit der Schizophrenie entdecken (Schizophrenia Psychiatric Genome-Wide Association Study (GWAS) Consortium, 2011), welche 2 Jahre später von Ripke et al. in einer Stichprobe von über 59000 Probanden repliziert werden konnte (Ripke et al., 2013). Nach Kombination mit den Daten aus einer Studie über bipolare Störungen konnten in einem Gesamtkollektiv von ca. 30000 Probanden drei weitere mit der Schizophrenie assoziierte Loci, nämlich CACNA1C, ITIH3-ITIH4 und ANK3, nachgewiesen werden (Schizophrenia Psychiatric Genome-Wide Association Study (GWAS) Consortium, 2011).

Das CACNA1C-Gen und weitere an der Calciumregulation beteiligte Gene aus dieser Proteinfamilie, sowie die Gene ITIH3-ITIH4 konnten anschließend in weiteren GWAS mit bis zu 150000 Probanden repliziert werden. Interessanterweise wurde in der bislang größten GWAS zur Schizophrenie erstmals ein signifikantes Signal für den Dopamin D2 Rezeptor gefunden, einem intensiv untersuchten Kandidatengen, für die Schizophrenie. (Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2014)

Neben der Stichprobengröße einer Assoziationsstudie spielt auch die ethnische Herkunft der Studienteilnehmer eine erhebliche Rolle, da die Allel- bzw. Genotypverteilung von SNPs in verschiedenen ethnischen Gruppen stark variieren können. Mischen sich Populationen unterschiedlicher Ethnizität und mit unterschiedlichen Erkrankungsraten bzw. verteilen sie sich ungleichmäßig auf Fälle und Kontrollen, dann können sich statistische Verzerrungen im Sinne von falschen durch populationsbezogene genetische Faktoren bedingte Ergebnisse ergeben. Eine mögliche Folge wäre hierbei eine Überrepräsentation der Bevölkerung mit der größten Krankheitshäufigkeit gegenüber der Gesamtpopulation in der Gruppe der Betroffenen. Die dadurch aufgedeckten genetischen Unterschiede zwischen den beiden Gruppen wären dann jedoch nicht für die Krankheit verantwortlich, sondern basierten auf der unterschiedlichen ethnischen Abstammung (Epstein et al., 2012). Somit ist hieraus zu schließen, dass bei vorhandener Differenz der Allel- und Genotypfrequenzen unter den einzelnen Ethnizitäten nur Studienergebnisse aus ähnlichen ethnischen

Gruppierungen gegenübergestellt und verglichen werden können oder aber mit statistischen Vorfahren dafür korrigiert werden muss.

Um unerwünschte Effekte durch populationsbezogene genetische Faktoren auszuschließen, wurden in dieser Arbeit nur Personen kaukasischer Abstammung eingeschlossen.

Für einen Vergleich der hier vorliegenden Allel-, Genotyp- sowie Haplotypfrequenzen mit den entsprechenden Frequenzen anderer ethnischer Gruppen eignen sich Angaben aus dem Internationalen HapMap Projekt, welches 2016 eingestellt wurde bzw. aus dem aktuellen 1000 Genomes Project (The 1000 Genomes Project Consortium, 2015). Die HapMap-Bestimmungen konzentrierten sich vor allem auf die Genotypisierung von genetischen Varianten der vier unten genannten Bevölkerungsgruppen aus den folgenden Ländern:

- Einwohner in Utah (Bundesstaat der USA) mit nord- bzw. westeuropäischem Ursprung (CEU-Gruppe)
- Yoruba Nachkommen aus Ibadan, Nigeria (YRI-Gruppe)
- Japaner aus Tokyo, Japan (JPT-Gruppe)
- Han-Chinesen aus Beijing, China (CHB-Gruppe)

Laut dem nationalen Zentrum für Biotechnologieinformation waren bis 2014 112 Millionen SNPs aufgelistet (National Center for Biotechnology Information, United States National Library of Medicine, 2014). Die Anzahl der durch das HapMap Projekt genotypisierten SNPs betrug über 10 Millionen, jedoch blieb die Mehrheit der Allel- und Genotypfrequenzen der entdeckten SNPs in den oben genannten Populationen noch unbekannt. Von den sieben untersuchten SNPs wurden nur zwei, nämlich rs7954758 und rs2129575, in den vier HapMap-Stichproben analysiert (Tabelle 5.36). Aus der Tabelle 5.36 wird sichtbar, dass je nach untersuchter Population eine unterschiedliche prozentuale Allel- und Genotypverteilung der TPH2-Polymorphismen rs7954758 und rs2129575 besteht.

Diskussion

Tabelle 5.36: Allel- und Genotypverteilung der TPH2-Polymorphismen rs7954758 und rs2129575 in verschiedenen Populationen

rs7954758					
Population	Allel (%)		Genotyp (%)		
	G	A	G/G	G/A	A/A
Vorliegende Stichprobe	6,6	93,4	0,6	12,0	87,4
CEU	8,8	91,2	1,8	14,2	84,1
CHB	15,1	84,9	0	30,2	69,8
JPT	8,7	91,3	1,2	15,1	83,7
YRI	12,9	87,1	0,9	24,1	75,0
rs2129575					
Population	Allel (%)		Genotyp (%)		
	T	G	T/T	T/G	G/G
Vorliegende Stichprobe	23,0	77,0	5,7	34,5	59,8
CEU	23,0	77,0	7,1	31,9	61,1
CHB	47,7	52,3	18,6	58,1	23,3
JPT	48,8	51,2	26,7	44,2	29,1
YRI	23,5	76,5	3,5	39,8	56,6

Was den SNP rs7954758 betrifft, ist die Genotyp- und Allelverteilung für die Stichproben der CEU, JPT und der hier vorliegenden Studie relativ ähnlich (A-Allel > 90%) während sich das Gleichgewicht in der Gruppe der Han-Chinesen und Yoruba-Indianer mehr in Richtung des G-Allels verschiebt (G-Allel > 10%). Für den SNP rs2129575 lassen sich größere Abweichungen zwischen den Ethnien beobachten.

Hier stimmen lediglich die Genotyp- und Allelfrequenzen der europäisch stämmigen Einwohner Utahs mit denen der vorliegenden Stichprobe überein. Die beobachtete der CEU-Gruppe ähnliche Genotypverteilung der vorliegenden Stichprobe spricht zum einen für die Validität der vorliegenden Resultate, zum anderen für die Vergleichbarkeit mit ähnlichen ethnischen Gruppierungen.

Alter, Geschlecht und Schulausbildung der Stichprobe stellen weitere wichtige Faktoren bei der Interpretation der Studienergebnisse dar. Diesbezüglich wurde keine Selektion durchgeführt. Das Alter spielt eine entscheidende Rolle vor allem für die Gruppe der gesunden Kontrollprobanden, deren Durchschnittsalter über dem Prädilektionsalter für die Schizophrenie liegen sollte. Dies beträgt 18-25 Jahre bei Männern und 25-35 Jahre bei Frauen, wobei Frauen einen zweiten kleineren Erkrankungsgipfel jenseits des 40. Lebensjahrs aufweisen (Ochoa et al., 2012). Sonst besteht die Gefahr des Übersehens einer späteren Manifestation der Erkrankung und damit, der Studienteilnahme von scheinbar gesunden bzw. potentiell kranken Kontrollprobanden und somit der Verfälschung der Ergebnisse.

In dieser Fall-Kontroll-Stichprobe betrug das Durchschnittsalter in der Gruppe der Gesunden 52 Jahre mit einer breit gefächerten Standardabweichung von 15,6 und einer großen Altersspanne von 19 bis 79 Jahren. Wegen der starken Streuung der einzelnen Werte kann sowohl bei jüngeren Kontrollprobanden als auch bei weiblichen Studienteilnehmern über 40 Jahren die mögliche Entwicklung einer Schizophrenie nicht sicher ausgeschlossen werden. Trotzdem ist diese Wahrscheinlichkeit bei einem zufällig ausgewählten Kontrollkollektiv bzw. bei der geringen Prävalenz der Erkrankung so niedrig, dass bei einer polygenen Krankheit wie der Schizophrenie kein Effekt zu erwarten ist. Auf der anderen Seite wies die Gruppe der Erkrankten ein Durchschnittsalter von 38 Jahren mit einer Altersspanne von 18 bis 71 Jahre und einer Standardabweichung von 11,7. Somit wird sichtbar, dass sich das Durchschnittsalter der Schizophreniepatienten von dem der Gesunden stark unterscheidet. Dementsprechend wurde das Alter als Covariable in die Rechnung mit einbezogen.

Im Gegensatz zur vorliegenden Studie unterscheidet sich das Durchschnittsalter in ähnlichen Studien weniger zwischen der gesunden und der erkrankten Gruppe (Serretti et al., 2011; Watanabe et al., 2012; Yi et al., 2012; Zhang et al., 2011). Auch wenn bei einigen Studien Unterschiede bestehen, sind sie im Vergleich zu unserer

Untersuchung kleiner (Kim & Joon, 2011; Schuhmacher et al., 2012; Shiroiwa et al., 2010; Tee et al., 2010; Xu et al., 2014).

Die Geschlechtsverteilung sowohl in der Fall-Kontroll- als auch in der Kognitionsstichprobe war in der Gruppe der Kontrollprobanden relativ ausgeglichen, nämlich 49% Männer zu 51% Frauen, während dieses Verhältnis bei schizophrenen Patienten 63% zu 37% betrug. Idealerweise sollten beide Gruppen eine annähernd gleiche Geschlechtsverteilung aufweisen, so dass sie besser vergleichbar sind. Dies ist umso wichtiger, als die Erkrankungswahrscheinlichkeit bei Männern leicht erhöht ist (relatives Risiko = 1,4) und als manche direkten Vergleichsstudien zu kognitiven Defiziten bei männlichen und weiblichen schizophrenen Patienten auf geschlechtsspezifische Unterschiede hinweisen (Krysta et al., 2013).

Werden ähnliche Studien betrachtet, dann fällt auf, dass die Geschlechtsverteilung nicht bei allen ideal ist. Während manche ein nahezu ausgeglichenes Verhältnis von Männern zu Frauen in beiden Gruppen aufweisen (Watanabe et al., 2012; Xu et al., 2014), gibt es solche, bei denen die Geschlechtsverteilung weder bei Gesunden noch bei Erkrankten ausgewogen ist (Serretti et al., 2011; Tee et al., 2010; Zhang et al., 2011). Außerdem existieren auch Untersuchungen, die nur eine geschlechtsspezifisch ausgeglichene Gruppe enthalten (Kim & Joon, 2011; Schuhmacher et al., 2012; Shiroiwa et al., 2010; Yi et al., 2012; vorliegende Studie). Entsprechend wurde das Geschlecht als Kovariable in die Rechnung mit einbezogen.

Hinsichtlich der Schulausbildung dieses Studienkollektivs war in beiden Stichproben ein höherer Anteil der Personen mit hohem Schulabschluss im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung anzutreffen, nämlich 32,4% der Patienten und 42% der gesunden Probanden bei der Fall-Kontroll-Stichprobe bzw. 37,7% der Patienten und 43,5% der gesunden Teilnehmer bei der Kognitionsstichprobe versus 28% in der Allgemeinbevölkerung (Statistisches Bundesamt, 2013). Dies könnte als eine größere Bereitschaft von höher gebildeten Leuten zur Studienteilnahme interpretieren. Entsprechend wurde die Schulbildung ebenfalls als Kovariable in die Rechnung mit einbezogen.

Um eine homogene Stichprobenszusammensetzung zu ermöglichen, wurde für beide Gruppen ein mehrstufiges Rekrutierungsverfahren nach strengen Ein- und Ausschlusskriterien durchgeführt. Dadurch sollte die Vergleichbarkeit der Gruppen sichergestellt werden und falsche Ergebnisse vermieden werden. Gemeinsam hatten

Studienteilnehmer beider Gruppen kaukasische Herkunft und Volljährigkeit. Die Erhebung einer ausführlichen Anamnese sowie die Durchführung professioneller, geeigneter psychiatrischer Befragungsinstrumente, nämlich des Strukturierten Klinische Interview (SKID I und II) und des Family History Assessment Moduls (FHAM), waren Teil des Rekrutierungsverfahrens sowohl der gesunden als auch der erkrankten Probanden.

In Hinblick auf den Einschluss gesunder Kontrollen stellt ein Vorteil dieser Studie sowie der von Shiroiwa et al. (2010), Serretti et al. (2011) Kim & Yoon (2011) und Schuhmacher et al. (2012) gegenüber anderen (Tee et al., 2010; Watanabe et al., 2012; Xu et al., 2014; Yi et al., 2012; Zhang et al., 2011) die Anwendung eines einheitlichen psychiatrischen Screenings auch für diese Gruppe dar. Damit sinkt die Wahrscheinlichkeit des Einschlusses eines fälschlicherweise als gesund klassifizierten Probanden. Im Gegensatz dazu konnte dies bei den restlichen oben erwähnten Studien weniger sicher ausgeschlossen werden, da diese die anamnestischen Angaben der gesunden Probanden selbst sowie ihrer Familien zum Ausschluss psychiatrischer Vorerkrankungen verwendeten.

Gesunde Probanden vervollständigten in dieser Studie neben der Anamnese und den zwei oben erwähnten Untersuchungsinstrumenten eine standardisierte körperliche und neurologische Untersuchung. Damit sollte eine sichere und genauere Beurteilung des gesundheitlichen Zustandes des Kontrollkollektivs ermöglicht werden und eine unauffällige Vorgeschichte hinsichtlich neuropsychiatrischer oder relevanter somatischer Erkrankungen mit Auswirkungen auf die kognitive Leistung sowie Alkohol-, Drogen- und Medikamentenmissbrauch bzw. eine negative Familienanamnese bezüglich neuropsychiatrischer Krankheiten sichergestellt werden. Personen über 60 Jahren führten zum Ausschluss kognitiver Defizite zusätzlich einen Mini-Mental-Status-Test (MMST) durch. Allerdings kann mithilfe des MMST nur eine grobe Einschätzung eventueller Defizite erfolgen und er besitzt eine relativ geringere Sensitivität für Gedächtnisprobleme im Anfangsstadium. Außerdem ist auch eine extreme Anfälligkeit dieses Tests für Störeinflüsse zu beachten (Arevalo-Rodriguez et al., 2015; Mitchell, 2009). Um Probanden mit beginnenden Gedächtnisstörungen präziser ausschließen zu können, wäre entweder eine Kombination von MMST mit dem Uhrentest oder dem Demenz-Detektion-Test (DemTect) bzw. Montreal Cognitive Assessment (MOCA)-Test besser geeignet (Ciesielska et al., 2016; Kohn et al., 2007). DemTect und MOCA-Test sind bei leichten kognitiven Störungen sensitiver als der

MMST. Jedoch ist die Durchführungsdauer länger als die des MMST, die allgemeine Verbreitung wie auch die Akzeptanz geringer, sowie die rekrutierte Gruppe („gesund“) seltener von pathologischen kognitiven Defiziten betroffen, so dass der Nutzen im Vergleich zum Aufwand gering ist.

Die klinische Diagnosestellung einer Schizophrenie bei der Rekrutierung der Patientengruppe wurde von erfahrenen Psychiatern gestellt und stand bereits zur Verfügung. Zudem erfolgte die Verifizierung der Diagnose der Schizophrenie gemäß den weit verbreiteten DSM-IV-Kriterien, welche auch in vielen anderen vergleichbaren Schizophrenie-Studien angewandt wurden (Kim & Joon, 2011; Serretti et al., 2011; Shiroiwa et al., 2010; Xu et al., 2014; Yi et al., 2012; Zhang et al., 2011). Zusätzlich wurde zur Sicherung der Diagnose das strukturierte Interview SKID von geschultem Personal durchgeführt. Dies führte zu einer vergleichbaren Diagnosesicherheit wie in den Studien der jeweiligen Forschungsgruppen von Shiroiwa et al., Zhang et al. und Xu et al., in denen die Eingangsdiagnostik durch ein klinisches Erstgespräch – und zum Teil auch durch unstrukturierte Interviews – mit mindestens zwei unabhängigen langjährig erfahrenen Psychiatern abgesichert wurde (Shiroiwa et al., 2010; Xu et al., 2014; Zhang et al., 2011). Der Einsatz eines erfahrenen Psychiaters zur Diagnosesicherung neben einem strukturierten und unstrukturierten Interview erfolgte auch bei der Studie von Watanabe et al. (Watanabe et al., 2012). Mindestens ein strukturiertes Interview zur Diagnosestellung im Sinne von DSM-IV-Kriterien/SKID oder Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI) wurde auch bei den Patientengruppen von Kim & Yoon (durch geschulte Psychiater) sowie von Tee et al., Yi et al. und Schuhmacher et al. durchgeführt (Kim & Joon, 2011; Schuhmacher et al., 2012; Tee et al., 2010; Yi et al., 2012). Durch die Verwendung eines solchen strukturierten Interviews sowohl in der vorliegenden als auch in allen oben genannten Studien, welches nach Anleitung zur Beurteilung der Antworten und zur Kodierung der Diagnosekriterien durchgeführt wurde (Saile et al., 2000), kann von einer hohen Objektivität und Reliabilität der Diagnosestellung ausgegangen werden. Im Gegensatz zur vorliegenden und fünf weiteren Studien (Kim & Joon, 2011; Schuhmacher et al., 2012; Tee et al. 2010; Xu et al., 2014; Yi et al., 2012) wurden in vier asiatischen (Shiroiwa et al., 2010; Watanabe et al., 2012; Yi et al., 2012; Zhang et al., 2011) unter anderem auch unstrukturierte Interviews, klinische Beobachtungen und vorhandene Arztbriefe von Krankenhausaufenthalten als weitere Untersuchungsinstrumente der Patientengruppe neben strukturierten Verfahren angewandt. Somit kann in derartigen

Studien ein größerer Selektionsbias nicht komplett ausgeschlossen werden. Der Schweregrad der Erkrankung und die Ausprägung der Positiv- und Negativsymptomatik wurden mit der Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) erfasst, welche in drei weiteren Studien eingesetzt wurde (Kim & Joon, 2011; Serretti et al., 2011; Zhang et al., 2011). Sowohl Patienten im akuten psychotischen Zustand als auch der Nachweis einer weiteren bestehenden psychiatrischen Erkrankung, z.B. schizoaffektive oder affektive Störung sowie einer substanzinduzierten, nichtorganischen oder organischen Störung wurden ausgeschlossen. Allerdings fand in dieser Studie keine Unterteilung der Patienten in Subgruppen in Abhängigkeit von dem Schizophrenie-Subtyp statt, so dass alle Patienten ein gemeinsames Kollektiv bildeten, was in den meisten anderen vergleichbaren Studien auch der Fall war (Higashi et al., 2007; Kim & Joon, 2011; Schuhmacher et al., 2012; Serretti et al., 2011; Shirowa et al., 2010; Tee et al., 2010; Watanabe et al., 2012; Zhang et al., 2011). Es existieren jedoch zwei Studien, welche die Assoziation zwischen dem TPH2-Gen und einer einzigen, nämlich der paranoiden Form der Schizophrenie untersuchten (Xu et al., 2014; Yi et al., 2012). Während die größere Studie von Yi et al. eine signifikante Assoziation zwischen der paranoiden Schizophrenie in einer der han-chinesischen Population und dem SNP rs4570625 in der regulatorischen TPH2-Region nur auf Haplotypebene (rs4448731-rs6582071-rs7963803-rs4570625-rs11178997) zeigen konnte, wurde bei der kleineren Studie von Xu et al. der SNP rs4570625 sowohl auf Allel-, und Genotyp- als auch auf Haplotypebene (rs4570625-rs11178997-rs1178998) mit der paranoiden Schizophrenie signifikant assoziiert. Als mögliche Erklärung für dieses signifikante Ergebnis trotz einer kleinen Stichprobengröße von < 600 Probanden pro Gruppe wurde von beiden Autoren unter anderem Folgendes diskutiert (Xu et al., 2014; Yi et al., 2012): Der klinischen Heterogenität des Phänotyps einer Krankheit, in diesem Fall der Schizophrenie, kann ein genaueres Verständnis des genetischen Hintergrundes entgegenwirken. Eine bessere klinische Phänotypisierung und Gruppierung klinischer Subtypen, basierend auf Symptomen oder Endophänotypen (wie z.B. kognitive Defizite) könnte somit zur Überwindung dieses Problems führen, bzw. eine bessere Abgrenzung der verschiedenen genetischen Subtypen ermöglichen (Cherlyn et al., 2010). Die fehlende Unterteilung der Patienten in Subgruppen mit isolierter Betrachtung einer Unterform der Schizophrenie in den restlichen oben erwähnten Studien im Gegensatz zu Xu et al. sowie Yi et al. könnte somit die widersprüchlichen Ergebnisse bzgl. TPH2 und Schizophrenie zum Teil

erklären (Yi et al., 2012). Somit wurde von Yi et al. sowie Xu et al. die Durchführung weiterer größerer Studien mit Patienten mit paranoider Schizophrenie empfohlen (Xu et al., 2014), was basierend auf den Ergebnissen sinnvoll erscheint.

Neben der Assoziation der TPH2-SNPs mit der Schizophrenie wurde der Aspekt Kognition bei Schizophrenie untersucht. Dazu wurde aus der Gesamtstichprobe eine kleinere, aus 884 Teilnehmern bestehende Stichprobe gebildet, die mithilfe des Gedächtnistestes Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R) kognitiv getestet wurde. Sie enthielt 526 Kontrollprobanden und 358 Schizophreniepatienten. Naturgemäß existierten zwischen den Patienten Unterschiede bezüglich der Erkrankungsdauer und -schwere sowie der Medikation. Hier ist zu erwähnen, dass keine Einschränkung hinsichtlich der Medikamentenauswahl, der Dosierung, der Anzahl der vorherigen sowie aktuellen Psychopharmaka und einer möglichen Ergänzung der medikamentösen Behandlung durch zusätzliche Therapieverfahren wie psychotherapeutische Interventionen oder Elektrokonvulsionstherapie vorgenommen wurde. Deswegen ist nicht auszuschließen, dass sowohl die nicht-medikamentöse als auch die medikamentöse Behandlung der Patienten, abhängig von der applizierten Menge und Häufigkeit sowie vom jeweiligen Präparat, eine gewisse Auswirkung auf die Konzentration der Neurotransmitter im Gehirn und somit auch auf die Gedächtnisleistung bzw. die erreichte Punktzahl der Schizophreniepatienten im WMS-R-Test haben könnte (Houthoofd et al., 2008; Keefe et al., 1999). Außerdem kann auch nicht sicher davon ausgegangen werden, dass nicht-therapierte Erkrankte dieselbe Leistung beim kognitiven Test hätten, sowie dass das medikamentöse Ansprechen nicht vom jeweiligen Genotyp abhängt. Aufgrund dessen kann ein Fehler 1. sowie 2. Art nicht sicher ausgeschlossen werden.

Für diese wissenschaftliche Arbeit wurde die deutsche revidierte Fassung der WMS-R angewandt. Diese Testbatterie stellt ein international anerkanntes und etabliertes Verfahren zur Messung von Aufmerksamkeits- und Konzentrationsfunktionen sowie verbalen und visuellen Kurzzeit- bzw. Langzeitgedächtniskomponenten dar. Der Test enthält 12 Subtests, die in vorgegebener Reihenfolge durchgeführt werden und eignet sich für Personen zwischen 15 und 74 Jahre, so dass mit dem jüngsten Teilnehmer mit 18 und dem ältesten mit 74 Jahren die Kriterien erfüllt waren. Obwohl die WMS-R ein valides Untersuchungsinstrument ist, müssen einige Faktoren bei der statistischen Auswertung berücksichtigt werden, die das Ergebnis beeinflussen könnten. Diese sind zum einen der Einfluss demographischer Variablen wie das Geschlecht, Alter und die

Bildung, zum anderen die Durchführungs- und Auswertungsobjektivität, sowie die Retestreliaibilität. Jede Testung fand am gleichen Ort und zu gleichen Tageszeiten statt. Durch strenges Vorgehen nach der Handbucharweisung und Befolgen aller Testnormen bzw. Interpretationshinweise konnte sichergestellt werden, dass die einzelnen Einflussfaktoren bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse mitberücksichtigt wurden und die Durchführungsobjektivität als gegeben angesehen werden konnte. Zudem erfolgten ein sorgfältiges Training aller Versuchsleiter unter Beachtung einer möglichst gleichen Testausführung, eine gegenseitige Überprüfung bezüglich der Versuchsauswertung, sowie eine anschließende Prüfung durch die Studienleitung vor Freigabe zur Untersuchung. Die Auswertungen der einzelnen Untertests waren im Allgemeinen eindeutig. Eine Ausnahme stellten hier nur die Bewertungen des Logischen Gedächtnisses und der Visuellen Wiedergabe dar, die aufgrund der großen interindividuellen Varianz der Antworten deutlich komplexer sind. Zur Sicherstellung der Auswertungsobjektivität finden sich im Anhang des Testmanuals exakte Beurteilungskriterien sowie Regeln und eine Vielzahl häufig auftretender Antworten für beide Untertests beinhaltet. Außerdem wurde sie laut Manual auch statistisch überprüft und mit einer Interrater-Reliabilität von 0,99 für das „Logische Gedächtnis“ sowie von 0,97 für die „Visuelle Wiedergabe“ als gut beurteilt.

Obwohl die Assoziation des TPH2-Gens mit verschiedenen kognitiven Leistungen auch von anderen Studien untersucht wurde, existiert keine direkt vergleichbare Studie. Dafür ist u.a. die Verwendung jeweils neuropsychologischer Tests und zum Teil anderer Methoden im Sinne elektro- bzw. neurophysiologischer Untersuchungen verantwortlich. Bei den verwendeten Tests handelte es sich beispielsweise um den Digit Symbol Substitution Test (DSST), den Aufmerksamkeits-Netzwerk-Test (ANT) bzw. Daueraufmerksamkeitstest, sowie den Farbe-Wort-Stroop-Interferenztest. Bei diesen Tests stand jeweils immer nur eine kognitive Domäne im Vordergrund, welche untersucht werden sollte, wobei andere kognitive Bereiche nicht erfasst wurden. Im Gegensatz dazu stellt die hier angewandte WMS-R-Testbatterie ein gut einsetzbares Screening-Instrument im Rahmen der Gedächtnisdiagnostik dar, da sie die Anforderungen der entsprechenden Guidelines diesbezüglich erfüllt und alle wesentlichen kognitiven Leistungen bis auf das prospektive Gedächtnis beinhaltet. Eine differenziertere Analyse zur besseren Charakterisierung relevanter Phänotypen wäre unter Verwendung von Hamburg-Wechsler-Intelligenztests für Erwachsene (HAWIE), Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT), Verbal Fluency Test, Symbol

Digit Modalities Test (SDMT) sowie Trail Making Test A und B (TMT) möglich, wodurch das Sprachverständnis, das wahrnehmungsgebundene logische Denken, das Arbeitsgedächtnis und die Verarbeitungsgeschwindigkeit getestet werden.

Während diese und die von Schuhmacher et al. durchgeführte Studie die Kognition sowohl gesunder als auch an Schizophrenie erkrankter Probanden untersuchten, bezogen sich weitere Studien mit Ausnahme der Untersuchung von Baehne et al., welche noch ADHD-Patienten enthielt, nur auf gesunde Teilnehmer (Baehne et al., 2009; Osinsky et al., 2009; Reuter et al., 2007; Reuter et al., 2008; Schuhmacher et al., 2012; Strobel et al., 2007). Somit ist die aktuelle Studienlage bezüglich der Assoziation des TPH2-Gens mit dem Endophänotyp der Kognition bei der Schizophrenie noch gering und die Durchführung weiterer Studien unabdingbar.

Zur Bestimmung der Genotypen kam in dieser Studie das iPLEX-Verfahren zur Anwendung. Je nach betrachteter Referenz-Studie wurden unterschiedliche Genotypisierungsverfahren wie Pyrosequenzierung (Seretti et al., 2011) TaqMan-Assay (Shiroiwa et al., 2010; Yi et al., 2012), Polymerase Chain Reaction (PCR)-basierte Analyse von Restriktionsfraktionslängenpolymorphismen (RFLP) (Tee et al., 2010) und die Bestimmung von Tandemwiederholungen (engl. *Variable number of tandem repeats*, VNTR) mit anschließender PCR angewandt (Kim & Joon, 2011). Xu et al. benutzten zur SNP-Genotypisierung eine nicht näher bezeichnete DNA-Sequenzierungsanalyse (Xu et al., 2014). Unabhängig von der jeweils ausgewählten Methode ist eine anschließende Durchführung einer Qualitätskontrolle bzw. -sicherung unabdingbar, welche auch in anderen Studien stattfand (Kim & Joon, 2011; Schuhmacher et al., 2012; Watanabe et al., 2012; Yi et al., 2012; Zhang et al., 2011). Nur dann kann davon ausgegangen werden, dass Genotypisierungsfehler möglichst vermieden wurden und zuverlässige Ergebnisse zustande kamen. In dieser Studie erfolgte sowohl eine manuelle als auch eine teilautomatisierte Qualitätsprüfung (Trennung der Genotypcluster, Negativ- und Positivkontrollen, SNP-Callrate, Probanden-Callrate, Übereinstimmung von doppelten Proben, HWE). Die dabei als valide beurteilten Genotypen wurden in der statistischen Analyse zu Allel- und Genotypverteilungen der TPH2-Polymorphismen verwendet.

5.3. Diskussion der Ergebnisse

In dieser Studie wurde nach Auswahl von sieben Polymorphismen im Bereich des TPH2-Gens eine mögliche Assoziation dieser Marker zum einen mit der Schizophrenie (Fall-Kontroll-Stichprobe) und zum anderen mit der kognitiven Leistung bei schizophrenen Patienten und gesunden Probanden (Kognitionsstichprobe) untersucht. Von den sieben ausgewählten SNPs befinden sich nur zwei, nämlich rs11178997 und rs11178998 in regulatorischen Bereichen des TPH2-Gens, d.h. im Promoter bzw. in der Leader-Sequenz 5'-UTR, wobei die restlichen fünf, rs4341581, rs7954758, rs10784941, rs4565946 und rs2129575, in Introns lokalisiert sind. Jedoch können sowohl exonische und in der Promotorregion gelegene als auch intronische SNPs, wenn auch auf unterschiedlicher Art, Einfluss auf die Genexpression haben. Bei exonischen SNPs wird dies durch eine Veränderung der Aminosäuresequenz und somit des entstehenden Genproduktes mit evtl. veränderter Funktionalität möglich, hingegen können Polymorphismen im Bereich des Promoters die Regulation der Genexpression beeinflussen. Intronische SNPs können einen indirekten Einfluss ausüben, indem sie sich beispielsweise im Disequilibrium mit einem funktionellen Polymorphismus befinden, oder das alternative mRNA-Spleißen steuern, zu veränderter DNA-Doppelhelix im Bereich des Polymorphismus, zu veränderter Bindung von Transkriptionsfaktoren bzw. auf epigenetischer Ebene zu veränderter DNA-Methylierung führen (Drago et al., 2007).

Generell eignen sich die Assoziationsstudien (z.B. GWAS) für die Suche nach oder Bestätigung von Dispositionsgenen mit relativ geringem krankheitsinduzierendem Effekt. Somit stellen sie eine bevorzugte Vorgehensweise der molekulargenetischen Grundlagenforschung der Schizophrenie dar. Allerdings besteht in kleinen Stichproben dabei eine größere Gefahr falsch positiver und falsch negativer Ergebnisse, so dass die Resultate mit Vorsicht betrachtet werden sollten (Sullivan, 2007; Serretti et al., 2011).

Diverse Assoziationsstudien haben bis jetzt die Rolle von TPH2 als Kandidatengens in der Schizophrenie untersucht, deren Ergebnisse sind jedoch heterogen. Ein Teil der in der vorliegenden Arbeit ausgewählten SNPs wurden unter anderem ebenfalls von weiteren Arbeitsgruppen mit einbezogen (Schuhmacher et al., 2012; Shirowa et al., 2010; Watanabe et al., 2012; Xu et al., 2014; Yi et al., 2012).

Der Versuch, eine signifikante Assoziation verschiedener TPH2-SNPs mit der Erkrankung festzustellen, zeigte lediglich für die Studien von Yi et al. (2012) und Xu et al. (2014) in han-chinesischen Stichproben ein positives Ergebnis. Weitere bereits durchgeführte Kandidatengen-Studien (Higashi et al., 2007; Kim & Joon, 2011; Schuhmacher et al., 2012; Serretti et al., 2011; Shiroiwa et al., 2010; Tee et al., 2010; Watanabe et al., 2012; Xu et al., 2014; Yi et al., 2012; Zhang et al., 2011) sowie die bisher größte genomweite Assoziationsstudie der Schizophrenia Working Group des Psychiatric Genomics Consortium, bestehend aus einem Kollektiv aus 36989 Fällen und 113075 Kontrollen mehrheitlich europäischer Abstammung (Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2014) zeigten keine signifikanten Assoziationen. Shiroiwa et al. führten eine japanische Studie an 343 schizophrenen Patienten und 377 Kontrollprobanden durch, welche nicht nur die Allel- und Genotypverteilung der Polymorphismen rs11178997 und rs11178998, sondern auch eine Haplotypanalyse, jedoch ohne signifikante Zusammenhänge zu identifizieren, untersuchte (Shiroiwa et al., 2010). Die zwei oben erwähnten SNPs wurden auch von der han-chinesischen Studie von Xu et al. aus 164 Patienten mit paranoider Schizophrenie und 244 gesunden Probanden in Betracht gezogen. Während sich keine signifikanten Unterschiede bei den Allel- und Genotypfrequenzen dieser zwei SNPs zwischen den beiden Gruppen ergaben, zeigte das Vorkommen des Haplotypen G-T-A der SNPs rs4570625-rs11178997-rs11178998 sowie des G-Allels des SNPs rs4570625 ein erhöhtes Risiko für die paranoide Form der Schizophrenie, wobei der Haplotyp T-T-A derselben Polymorphismen signifikant häufiger bei den Gesunden anzutreffen war (Xu et al., 2014). In einer weiteren han-chinesischen Studie an 509 Patienten und 510 Kontrollprobanden, welche ebenfalls diese Unterform der Schizophrenie näher betrachtete, wurde ein längerer Haplotyp (rs4448731T-rs6582071A-rs7963803A-rs4570625T-rs11178997A) signifikant häufiger in Patienten mit einer paranoiden Schizophrenie gefunden als in gesunden Kontrollen (Yi et al., 2012). Dabei überlappte der Haplotyp von Yi et al. mit der Studie von Xu et al. mit den SNPs rs4570625 und rs11178997, während der SNP rs11178998 hier nicht untersucht wurde. Die assoziierten Allele waren jedoch gegensätzlich.

Des Weiteren sind noch zwei groß angelegte Assoziationsstudien zu erwähnen, welche ein zweistufiges Verfahren benutzten, um mögliche in der ersten Stichprobe entdeckte Assoziationen im zweiten Schritt und in einem größeren unabhängigen Kollektiv evtl. replizieren zu können.

Im Einzelnen handelt es sich um eine japanische Studie von Watanabe et al. mit einer Screening-Stichprobe aus 626 schizophrenen Patienten und 620 Kontrollprobanden bzw. einer Replikationsstichprobe aus 2007 kranken und 2195 gesunden Teilnehmer. Dabei wurden die meisten in einer Studie untersuchten TPH2-SNPs, nämlich 18 sowie auch 2 CNVs mit einbezogen. Während die Analyse aller CNVs und 15 der 18 SNPs keine signifikanten Ergebnisse lieferte, erreichten der Unterschied der Allelfrequenzen der Polymorphismen rs2129575, rs1487275 und rs17110747 in der Screening-Stichprobe die Signifikanzgrenze. Allerdings konnten sie in der zweiten Stichprobe nicht repliziert werden. (Watanabe et al., 2012)

Ähnliche Ergebnisse ergaben sich auch bei der einzigen kaukasischen Studie von Schuhmacher et al. aus einer Screening-Stichprobe mit 788 schizophrenen Patienten und 688 gesunden Probanden bzw. einer Replikationsstichprobe mit 943 Erkrankten und 2034 Gesunden. Bei der Untersuchung von 11 SNPs inkl. rs11178997, rs11178998, rs7954758, rs4341581, rs4565946 und rs10784941 zeigten sich signifikante Assoziationen für die Polymorphismen rs10784941, rs4565946 und für die Haplotypen G-C und T-T der SNPs rs4570625-rs4565946. Jedoch konnten diese ebenfalls nicht repliziert werden. (Schuhmacher et al., 2012)

Bei den Ergebnissen der hier vorliegenden Studie in einer kaukasischen Stichprobe zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bei der Genotyp- und Allelverteilung der sieben untersuchten TPH2-Polymorphismen zwischen der Gruppe der Schizophreniepatienten und der der gesunden Probanden.

Aus den oben erwähnten Daten wird ersichtlich, dass ein direkter Vergleich dieser Arbeit anhand der Stichprobengröße, der Ethnizität sowie der untersuchten SNPs nur mit der Studie von Schuhmacher et al. möglich ist. Zudem konnten die Referenzergebnisse dieser Forschergruppe bezüglich einer fehlenden Assoziation zwischen den Polymorphismen rs11178997, rs11178998, rs7954758, rs4341581, rs4565946 und rs10784941 mit der Schizophrenie durch diese Studie bestätigt werden.

Jedoch ist zu beachten, dass diese Studie im Gegensatz zu der von Schuhmacher et al. und Watanabe et al. mit 526 Kontrollprobanden und 358 Patienten relativ klein ist und nicht an einer weiteren Stichprobe repliziert wurde. Außerdem erfolgte keine Untersuchung von CNVs wie in der Studie von Watanabe et al., so dass dieser Bereich sicherlich noch weiter geprüft werden sollte. Im Gegensatz zu Yi et al. und Xu et al.

wurden hier nicht zwischen Schizophrenie-Untergruppen differenziert. Somit bleibt noch unbekannt, ob ein signifikantes Ergebnis durch isoliertes Betrachten und Untersuchen einer Unterform zustande käme.

Nach aktueller Studienlage ist somit davon auszugehen, dass das TPH2-Gen in kaukasischen Stichproben entweder kein Suszeptibilitätsgen für die Schizophrenie darstellt, oder aber der Effekt so gering ist, dass es einer weiteren Erhöhung der Stichprobengröße bedarf, um diesen zu detektieren.

Die hier vorliegende Assoziationsstudie wurde um den Aspekt der Kognition erweitert. Dabei wurde bei einem Teil der Gesamtstichprobe, nämlich 358 Erkrankten und 526 Gesunden, der Gedächtnistest WMS-R durchgeführt und dessen Ergebnisse entsprechend nach Bestimmung der Allel-, Genotyp- und Haplotypfrequenzen der sieben oben erwähnten TPH2-Polymorphismen ausgewertet. Bei den Resultaten mancher Untertests sowie Leistungsaspekten der WMS-R konnten signifikante Unterschiede und Trends der Genotyp- und Haplotypfrequenzen zwischen den Gruppen aufgedeckt werden (Tabelle 5.34, S. 103).

Für das „Allgemeine Gedächtnis“ konnte ein Zusammenhang mit schlechteren Leistungen für den Haplotyp 2 und besseren Leistungen für den Haplotyp 5 identifiziert werden. Beide Haplotypen unterscheiden sich lediglich durch rs10784941, für den auf Einzelmarkerebene ebenfalls ein häufigeres Auftreten des im H2 enthaltenen A-Allels bei schlechteren Leistungen beobachtet werden konnte.

Dieser Zusammenhang beruht in der vorliegenden Analyse wahrscheinlich hauptsächlich auf entsprechenden Leistungen im „Verbales Gedächtnis“. Haplotyp H2 ist hier mit schlechteren, H5 und H1 mit besseren Leistungen assoziiert. H2 und H5 enthalten beide das mit besseren Leistungen auf Einzelmarkerebene assoziierte G-Allel für rs10784941, H1 zusätzlich noch das ebenfalls mit besseren Leistungen assoziierte T-Allel für rs4565946. Die Ergebnisse für diesen Leistungsaspekt finden sich auch im Untertest „Logisches Gedächtnis I“ wieder.

Des Weiteren scheint rs4341581, der in keinem der untersuchten Haplotypen enthalten ist, ebenfalls zum „Verbales Gedächtnis“ beizutragen (G-Allel-Träger zeigen schlechtere Leistungen im Leistungsaspekt „Verbales Gedächtnis“, sowie in den dazugehörigen Untertests „Logisches Gedächtnis I“ und „Verbale Paarerkenntnis“).

Weniger deutliche Assoziationen finden sich im Leistungsaspekt „Visuelles Gedächtnis“ und „Verzögerte Wiedergabe“. Für das „Visuelle Gedächtnis“ ist lediglich der Haplotyp H2 mit schlechteren Leistungen im Untertest „Figurales Gedächtnis“ assoziiert. Für die „Verzögerte Wiedergabe“ zeigt sich eine Assoziation für H2 mit dem „Logischen Gedächtnis II“ (ebenfalls schlechtere Leistungen) und H5 mit „Verbaler Paarerkenntnis II“ (bessere Leistungen). Zusätzlich zeigen hier Träger des G-Allels für rs4341581 beim Untertest „Logischen Gedächtnis II“ - wie auch im Leistungsaspekt „Verbales Gedächtnis“ - schlechtere Leistungen.

Bei der Studie von Schuhmacher et al. konnte der bei einem Kollektiv aus schizophrenen Patienten untersuchte seltene Haplotyp T-T der Polymorphismen rs4570625-rs4565946 mit einer signifikant reduzierten Verarbeitungsgeschwindigkeit im Digit Symbol Substitution Test assoziiert werden (Schuhmacher et al., 2012). Eine ebenfalls signifikant schlechtere Leistung, diesmal bei der Gesamtfehleranzahl sowie der Konfliktlösung im Aufmerksamkeits-Netzwerk-Test, zeigte auch der T/T-Genotyp des SNPs rs4570625 gesunder Probanden bei der Studie von Reuter (Reuter et al., 2007). Gesunde Träger mindestens eines T-Allels schnitten auch im Daueraufmerksamkeitstest schlechter ab, indem sie eine niedrigere durchschnittliche Trefferquote bzw. höhere durchschnittliche Variabilität in der Reaktionszeit aufwiesen (Strobel et al., 2007). Bei der leichtesten Aufgabe des Farbe-Wort-Stroop-Interferenztests, nämlich einer Serie aus zwei hintereinander folgenden kongruenten Items, reagierten die T/T-Allelträger des oben erwähnten Polymorphismus erstaunlicherweise und unerwartet signifikant langsamer (Osinsky et al., 2009). Weitere unterstützende Hinweise auf den Einfluss des SNP rs4570625 auf die kognitive Leistung brachten die neurophysiologische Studie bei gesunden Probanden von Reuter sowie die elektrophysiologische Studie bei ADHD-Patienten und Gesunden von Baehne et al. (Baehne et al., 2009; Reuter et al., 2008). Im Einzelnen wurde bei der ersten Studie MR-graphisch eine gesteigerte Aktivierung in den Arbeitsgedächtnis-assoziierten Regionen während der Bearbeitung einer N-Zurück-Aufgabe bei den T/T-Trägern beobachtet, welche basierend auf vorherigen Studienergebnissen sowie einer Hypothese über Ausgleich kognitiver Fähigkeitsdefizite durch einen erhöhten Aufwand als kompensatorische Aktivierung interpretiert wurde (Reuter et al., 2008). Elektroenzephalographisch konnte während einer Go-NoGo-Aufgabe bei den gesunden und kranken homozygoten G-Allelträgern des rs4570625 bzw. T-Allelträgern des rs11178997 eine signifikant verminderte mittlere NoGo-Anteriorization

als Ausdruck einer Dysfunktion des präfrontalen Cortex beobachtet werden. Im Gegensatz zu allen anderen genannten Studien ergaben sich hierbei Hinweise auf eine schlechtere kognitive Leistung bei Vorhandensein des G-Allels (Baehne et al., 2009).

In der hier vorliegenden Studie war rs4570625 nicht enthalten. Jedoch konnten für den hier untersuchten und mit dem rs4570625 (G > T) im LD liegenden SNP rs2129575 (G > T) ($r^2 = 0,84$, $D' = 0,96$) keine Zusammenhänge mit kognitiven Leistungen detektiert werden. Dieser SNP ist auch in den untersuchten Haplotypen enthalten, jedoch immer mit dem häufigeren G-Allel, sodass davon auszugehen ist, dass diese Variante nicht zu den signifikanten Zusammenhängen mit den kognitiven Domänen beiträgt.

Das T-Allel von rs4565946 konnte in der vorliegenden Stichprobe mit besseren Leistungen in dem Untertest „Logisches Gedächtnis I“ und dem Leistungsaspekt „Verbales Gedächtnis“ in Zusammenhang gebracht werden. Des Weiteren war dieses Allel auch als Teil des Haplotypen H1 mit besseren kognitiven Leistungen in denselben Aspekten assoziiert. Dies steht scheinbar im Widerspruch zu den Ergebnissen von Schuhmacher et al., die für den diese Variante enthaltenden Haplotypen rs4570625(T)-rs4565946(T) einen Zusammenhang mit schlechteren Leistungen beobachten konnte, jedoch bei Messungen der Arbeitsgeschwindigkeit.

Für rs11178997 konnten keine Zusammenhänge mit Leistungen in der WMS-R-Testbatterie identifiziert werden. Kleinere GWAS mit Stichproben zwischen 3511 (Kirkpatrick et al., 2014) und 17989 Teilnehmer (Benyamin et al., 2014) waren wenig erfolgreich in der Identifizierung einzelner mit der Intelligenz bzw. den kognitiven Fähigkeiten assoziierter SNPs bzw. Kandidatengene (Butcher et al., 2008; Chabris et al., 2012; Davies et al., 2011; Davis et al., 2010; Deary, 2012; Deary et al., 2009; Kirkpatrick et al., 2014; Lencz et al., 2013; Payton, 2009).

Zudem wird aktuell eher davon ausgegangen, dass aufgrund der stark polygenen Heritabilität dieses Merkmals (Kirkpatrick et al., 2014) der Wirkungseffekt jedes einzelnen SNPs auf die Intelligenz viel kleiner als initial vermutet ist (Butcher et al., 2008; Davis et al., 2010), so dass die statistische Power der bis 2017 publizierten GWAS immer noch relativ niedrig war und somit größere Stichproben zur eventuellen Entdeckung solcher Assoziationen notwendig sind (Kirkpatrick et al., 2014). Erste große Fortschritte in diesem Bereich erfolgten seit 2017 bei GWAS mit Stichproben bis über 300000 Teilnehmern, die mehrere Assoziationen sowohl von SNPs als auch

von genetischen Loci und Genen mit der Intelligenz entdeckten und replizierten (Davies et al., 2018; Hill et al., 2018).

Eine Vergleichbarkeit der hier vorliegenden Ergebnisse mit denen anderer Studien ist aufgrund der Verwendung verschiedener Messinstrumente und daraus folgenden Messung unterschiedlicher kognitiver Domänen, sowie der Verwendung von Studienkollektiven mit unterschiedlicher Ethnizität nur eingeschränkt möglich, so dass die vorliegenden Ergebnisse, insbesondere auch aufgrund der nur nominal signifikanten Zusammenhänge, als sehr vorläufige Hinweise gewertet werden sollten und weitere, größere Studien zur Bestätigung durchgeführt werden müssen.

Einen Beitrag zur Entdeckung überlappender genetischer Suszeptibilitätsmarker bei komplexen Phänotypen könnten weitere Arbeiten dieser Forschungsgruppe leisten, die entweder mit ähnlichen Phänotypen aber anderem genetischem Schwerpunkt, z.B. Gene des dopaminergen Systems (z.B. DRD2 (Giegling et al. 2013, Bunk 2018), DAO (Seebach 2014)) oder glutamatergen Systems (z.B. GRM8 (Weinreb 2016), GRIA1 (Zoller 2015)), oder mit unterschiedlichen Phänotypen (z.B. suizidales Verhalten) aber mit Fokus auf dem hier untersuchten TPH2 Gen (Rujescu et al., 2003), sowie weiteren Genen des serotonergen Systems (5-HT_{1B} (Rujescu et al. 2003), 5-HT_{2A} (Reiter 2012)) durchgeführt wurden.

5.4. Ausblick

Aus oben erwähnten Beobachtungen kann die Schlussfolgerung gezogen werden, dass das TPH2-Gen wahrscheinlich kein Suszeptibilitätsgen für die Schizophrenie ist. Jedoch ist die aktuelle Studienlage bezüglich der Assoziation zwischen TPH2-Gen und Kognition noch ungenügend, um eine sichere Aussage darüber machen zu können, sodass hier der Bedarf an weiteren Studien groß ist.

Insbesondere bedarf es aufgrund der polygenen Grundlage kognitiver Phänotypen einer weiteren Erhöhung der Stichprobengröße. Die Heterogenität der für die Messung kognitiver Leistung verwendeten Testbatterien und die damit verbundenen Einschränkungen bei multizentrischen Studien und Metaanalysen führt in großen GWAS aktuell zum Fokus auf eine generelle kognitive Leistung. Eine Harmonisierung in diesem Bereich könnte eine verlässliche Überprüfung von Subphänotypen wie beispielsweise eher verbal orientierter Fähigkeiten erlauben. Außerdem könnte die

Diskussion

Verwendung einheitlicher Genotypisierungsmethoden sowie statistischer Analysen die Vergleichbarkeit und Zuverlässigkeit von Ergebnissen erhöhen.

Kognitive Defizite spielen als Phänotypen in vielen und unterschiedlichen psychiatrischen Erkrankungen eine wichtige Rolle. Durch die Entschlüsselung ihrer genetischen Basis lassen sich möglicherweise neue Ansatzpunkte für die Entwicklung von Therapien identifizieren, mit dem Ziel, eine Verbesserung der Symptomatik und damit der Lebensqualität betroffener Personen zu erreichen.

Abkürzungsverzeichnis

A	Allel
A-Allel	Adenin-Allel
AAAH	Aromatic Amino Acid Hydroxylase
AADC	Aromatic Amino Acid Decarboxylase
ADHD	Attention deficit hyperactivity disorder
ADRNA	Alzheimer's Disease and Related Disorders Association
AKT	AKT Serine/Threonine Kinase 1
AMBRA1	Autophagy and beclin 1 regulator 1
AMPA	α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid
ANK	Ankyrin
ANT	Attention Network Test
APOE	Apolipoprotein E
ARC	Activity Regulated Cytoskeleton Associated Protein
AUTS2	Activator of Transcription and Developmental Regulator
BCL9	B-Cell CLL/Lymphoma 9
BH4	Tetrahydrobiopterin
BRD	Bromodomain Containing
C-Allel	Cytosin-Allel
CACN	Calcium voltage-gated channel
CCDC	Coiled-Coil Domain Containing
cDNA	Complementary Deoxyribonucleic acid
CERAD	Consortium to establish a registry for Alzheimer's Disease
CEU	Northern Europeans from Utah and Tuscans from Italy
CHB	Han-Chinese in Beijing, China
CHRNA7	Cholinergic receptor nicotinic alpha 7 subunit
CHRM	Cholinergic receptor, muscarinic
CNV	Gene Copy Number Variant
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
CPT	Continuous Performance Test
CTNNA3	Catenin Alpha 3
CYFIP1	Cytoplasmic FMR1 Interacting Protein 1
DAAO/DAO	D-amino acid oxidase
DAOA	D-amino acid oxidase activator
DGKZ	Diacylglycerol kinase zeta

Abkürzungsverzeichnis

DISC	Disrupted in Schizophrenia
DLG1/2	Discs Large MAGUK Scaffold Protein 1/2
DLPFC	Dorsolateral prefrontal cortex
DNAJC13	DnaJ (Hsp40) homologue, subfamily C, member 13
dNTP	Desoxynukleosidtriphosphate
DNM/DNV	De novo Mutation/De novo Variant
DTNBP	Dystrobrevin-binding protein
DRD 1-4	Dopamine receptor D1-4
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DSST	Digit Symbol Substitution Test
EEG	Electroencephalography
ERBB	Erb-b2 receptor tyrosine kinase
FADS3	Gen fatty acid desaturase 3
FBXO45	F-Box Protein 45
Fe	Eisen
FEZ	Fasciculation and elongation protein zeta 1
FHAM	Family History Assessment Module
fMRT	Functional Magnetic Resonance Tomography
FNBP1L	Formin binding protein 1-like
G-Allel	Guanin-Allel
GABA	Gamma-aminobutyric acid
GABRB	GABRB - Gamma-Aminobutyric Acid Receptor, Beta
GAD	Glutamate Decarboxylase
GATAD2B	GATA zinc finger domain containing 2B
GJA5/8	Gap Junction Protein Alpha 5/8
GRI	Glutamate ionotropic receptor
GRIN	Glutamate ionotropic receptor NMDA type subunits
GRM	Metabotropic glutamate receptor
GWAS	Genome wide association study
HAT	Hydroxytryptamin
HAWIE-R	Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene Revised
HWE	Hardy-Weinberg Equilibrium
HP	Haptoglobin
HPA	Hydroxypicolinic acid
HTP	Hydroxytryptophan
ICD	International Classification of Diseases

Abkürzungsverzeichnis

IL	Interleukin
IQ	Intelligence Quotient
ITIH	Inter alpha-trypsin inhibitor, heavy chain
JPT	Japanese in Tokyo, Japan
LTP	Long-Term-Potentiation
M	Mittelwert
MALDI	Matrix–Assistierte Laser–Desorption–Ionisierung
MAP3K7	Mitogen-activated protein kinase kinase kinase 7
MDK	Midkine
MHC	Major Histocompatibility Complex
MIR	Micro Ribonucleic acid
MMST	Mini-Mental-Status-Test
MOCA	Montreal Cognitive Assessment
mRNA	Messenger Ribonucleic acid
MRT	Magnetic Resonance Tomography
MTHFR	Methylenetetrahydrofolate reductase
naChR	Nicotinic acetylcholine receptor
NDE1	NudE Neurodevelopment Protein 1
NGA	No-Go-Anteriorization
NINCDS	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NR2F1	Nuclear Receptor Subfamily 2 Group F Member 1
NRG	Neuroregulin
NRGN	Neurogranin
NRXN	Neurexin
NTAN1	N-Terminal Asparagine Amidase
O ₂	Sauerstoff
OFFCC1	Orofacial Cleft 1 Candidate 1
OR	Odds Ratio
p/q	Kurzer (p)/langer (q) Arm eines Chromosoms
PAH	Phenylalanin Hydroxylase
PAK2	P21 (RAC1) Activated Kinase 2
PAGES	Phenomics and Genomics Sample
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale
PCP	Phencyclohexylpiperidin

Abkürzungsverzeichnis

PCR	Polymerase Chain Reaction
PET	Positron emission tomography–computed tomography
PFC	Prefrontal Cortex
PI4KA	Phosphatidylinositol 4-Kinase Alpha
PLXNA	Plexin A
PPP3CC	Protein Phosphatase 3 Catalytic Subunit Gamma
PRKAB2	Protein Kinase AMP-Activated Non-Catalytic Subunit Beta 2
PRODH	Prolin Dehydrogenase
RAVLT	Rey Auditory Verbal Learning Test
RBM12	RNA Binding Motif Protein 12
RGS	Regulator of G-protein signaling
rpm	Revolutions per minute
SBE	Single base extension (Einzelbasenverlängerung)
SD	Standard Deviation
SDCCAG8	Serologically defined colon cancer antigen 8
SDMT	Symbol Digit Modalities Test
SETD1A	SET Domain Containing 1A, Histone Lysine Methyltransferase
SLC	Solute carrier
SLC6A1	Solute carrier Family 6 Member 1
SNAP29	Synaptosome Associated Protein 29
SNP	Single Nucleotide Polymorphism
SNV	Single Nucleotide Variant
SPECT	Single-photon emission computed tomography
SRR	Serine racemase
T	Thymin
TBC1D7	TBC1 domain family, member 7
TCF	T-cell factor transcription factor
TH	Tyrosin Hydroxylase
TMT	Trail Making Test A und B
TOF	Time of flight
TP53	Tumor protein p53
TPH	Tryptophan Hydroxylase
QTL	Quantitative Trait Loci
UTR	Untranslated Region
URV	Ultra Rare Variant
VIPR2	Vasoactive Intestinal Peptide Receptor 2

Abkürzungsverzeichnis

VRK	Vaccinia related Kinase
WMS-R	Wechsler Memory Scale Revised
YRI	Yoruba in Ibadan, Nigeria
ZNF	Zinc finger protein
5-HT	5-Hydroxytryptamine

Literaturverzeichnis

- Abarbanel H. D., Gibb L., Huerta R., Rabinovich M. I. (2003). Biophysical model of synaptic plasticity dynamics. *Biol Cybern*, 89(3), 214-226.
- Abdolmaleky H. M., Faraone S. V., Glatt S. J., Tsuang M. T. (2004). Meta-analysis of association between the T102C polymorphism of the 5HT2a receptor gene and schizophrenia. *Schizophr Res*, 67(1), 53-62.
- Abi-Dargham A. (2007). Alterations of serotonin transmission in schizophrenia. *Int Rev Neurobiol*, 78, 133-164.
- Abou-Sleiman P. M., Hanna M. G., Wood N. W. (2006). Genetic association studies of complex neurological diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 77(12), 1302-1304.
- Adams C. E., Stevens K. E. (2007). Evidence for a role of nicotinic acetylcholine receptors in schizophrenia. *Front Biosci*, 12, 4755-4772.
- AhnAllen C. G. (2012). The role of the alpha7 nicotinic receptor in cognitive processing of persons with schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry*, 25(2), 103-108.
- Aleman A., Hijman R., de Haan E. H., Kahn R. S. (1999). Memory impairment in schizophrenia: a meta-analysis. *Am J Psychiatry*, 156(9), 1358-1366.
- Aleman A., Kahn R. S., Selten J. P. (2003). Sex differences in the risk of schizophrenia: evidence from meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*, 60(6), 565-571.
- Allen N. C., Bagade S., McQueen M. B., Ioannidis J. P., Kavvoura F. K., Khoury M. J., Tanzi R.E., Bertram L. (2008). Systematic meta-analyses and field synopsis of genetic association studies in schizophrenia: the SzGene database. *Nat Genet*, 40(7), 827-834.
- American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5th). Washington D.C.: American Psychiatric Association.
- AMDP (2007). *Das AMDP - System. Manual zur Dokumentation psychiatrischer Befunde*. Göttingen: Hogrefe Verlag.
- Ando J., Ono Y., Wright M. J. (2001). Genetic structure of spatial and verbal working memory. *Behav Genet*, 31(6), 615-624.
- Andreasen N. C., Olsen S. (1982). Negative v positive schizophrenia. Definition and validation. *Arch Gen Psychiatry*, 39(7), 789-794.
- Arnsten A. F., Jin L. E. (2014). Molecular influences on working memory circuits in dorsolateral prefrontal cortex. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 122, 211-231.
- Arnsten A.F.T., Robbins T.V. (2002). Neurochemical modulation of prefrontal cortical function in humans and animals. In D. T. Stuss & R. T. Knight (Eds.), *Principles of frontal lobe function*, 51-84. New York: Oxford University Press.
- Arevalo-Rodriguez I., Smailagic N., Roque I., Figuls M., Ciapponi A., Sanchez-Perez E., Giannakou A., Pedraza O.L., Bonfill Cosp. X., Cullum S. (2015). Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of Alzheimer's disease and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database Syst Rev* (3), CD010783.
- Baddeley A. (2000). The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends Cogn Sci*, 4(11), 417-423.
- Baddeley A., Hitch G. (1974). Working memory. In G. Bower (Ed.), *The psychology of learning and motivation*, 89-195. New York: Academic Press.
- Badner J. A., Gershon E. S. (2002). Meta-analysis of whole-genome linkage scans of bipolar disorder and schizophrenia. *Mol Psychiatry*, 7(4), 405-411.

- Baehne C. G., Ehlis A. C., Plichta M. M., Conzelmann A., Pauli P., Jacob C., Gutknecht L., Lesch K. P., Fallgatter A. J. (2009). Tph2 gene variants modulate response control processes in adult ADHD patients and healthy individuals. *Mol Psychiatry*, 14(11), 1032-1039.
- Barch D. M., Ceaser A. (2012). Cognition in schizophrenia: core psychological and neural mechanisms. *Trends Cogn Sci*, 16(1), 27-34.
- 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.
- Bell M., Tsang H. W., Greig T. C., Bryson G. J. (2009). Neurocognition, social cognition, perceived social discomfort, and vocational outcomes in schizophrenia. *Schizophr Bull*, 35(4), 738-747.
- Bencherif M., Stachowiak M. K., Kucinski A. J., Lippiello P. M. (2012). Alpha7 nicotinic cholinergic neuromodulation may reconcile multiple neurotransmitter hypotheses of schizophrenia. *Med Hypotheses*, 78(5), 594-600.
- Benes F. M., Lim B., Matzilevich D., Walsh J. P., Subburaju S., Minns M. (2007). Regulation of the GABA cell phenotype in hippocampus of schizophrenics and bipolars. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 104(24), 10164-10169.
- Benes F. M. (2009). Neural Circuitry Models of Schizophrenia: Is it Dopamine, GABA, Glutamate, or Something Else?. *Biol Psychiatry*, 65(12), 1003-1005.
- Benyamin B., Pourcain B., Davis O. S., Davies G., Hansell N. K., Brion M. J., Kirkpatrick R. M., Cents R. A., Franić S., Miller M. B., Haworth C. M., Meaburn E., Price T. S., Evans D. M., Timpson N., Kemp J., Ring S., McArdle W., Medland S. E., Yang J., Harris S. E., Liewald D. C., Scheet P., Xiao X., Hudziak J. J., de Geus E. J., Wellcome Trust Case Control Consortium 2 (WTCCC2), Jaddoe V. W., Starr J. M., Verhulst F. C., Pennell C., Tiemeier H., Iacono W. G., Palmer L. J., Montgomery G. W., Martin N. G., Boomsma D. I., Posthuma D., McGue M., Wright M. J., Davey Smith G., Deary I. J., Plomin R., Visscher P. M. (2014). Childhood intelligence is heritable, highly polygenic and associated with FBNP1L. *Mol Psychiatry*, 19(2), 253-258.
- Berger M. (2012). *Psychische Erkrankungen, Klinik und Therapie*. München: Urban & Fischer Verlag.
- Bertram L., Mullin K., Parkinson M., Hsiao M., Moscarillo T. J., Wagner S. L., Becker K. D., Velicelebi G., Blacker D., Tanzi R. E. (2007). Is alpha-T catenin (VR22) an Alzheimer's disease risk gene? *J Med Genet*, 44(1), e63.
- Bertrand D., Lee C. H., Flood D., Marger F., Donnelly-Roberts D. (2015). Therapeutic potential of alpha7 nicotinic acetylcholine receptors. *Pharmacol. Rev.*, 67(4), 1025-1073.
- Bliss T. V., Collingridge G. L. (1993). A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature*, 361(6407), 31-39.
- Bora E., Yucel M., Pantelis C. (2009). Cognitive functioning in schizophrenia, schizoaffective disorder and affective psychoses: meta-analytic study. *Br J Psychiatry*, 195(6), 475-482.
- Bowie C. R., Harvey P. D. (2006). Cognitive deficits and functional outcome in schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2(4), 531-536.
- Brebion G., Villalta-Gil V., Autonell J., Cervilla J., Dolz M., Foix A., Haro J. M., Usall J., Vilaplana M., Ochoa S. (2013). Cognitive correlates of verbal memory and verbal fluency in schizophrenia, and differential effects of various clinical symptoms between male and female patients. *Schizophr Res*, 147(1), 81-85.
- 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.

- Brunoni A. R., Vanderhasselt M. A. (2014). Working memory improvement with non-invasive brain stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex: a systematic review and meta-analysis. *Brain Cogn*, 86, 1-9.
- Brunzell D. H., McIntosh J. M. (2012). Alpha7 nicotinic acetylcholine receptors modulate motivation to self-administer nicotine: implications for smoking and schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 37(5), 1134-1143.
- Buccafusco J. J., Letchworth S. R., Bencherif M., Lippiello P. M. (2005). Long-lasting cognitive improvement with nicotinic receptor agonists: mechanisms of pharmacokinetic-pharmacodynamic discordance. *Trends Pharmacol Sci*, 26(7), 352-360.
- Buchanan T. W. (2007). Retrieval of emotional memories. *Psychol Bull*, 133(5), 761-779.
- Bunk A. J. (2018). Das DRD2-Gen und seine Bedeutung in der Schizophrenie. *Dissertation*. LMU München: Medizinische Fakultät.
- Butcher L. M., Davis O. S., Craig I. W., Plomin R. (2008). Genome-wide quantitative trait locus association scan of general cognitive ability using pooled DNA and 500K single nucleotide polymorphism microarrays. *Genes Brain Behav*, 7(4), 435-446.
- C. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics. (2014). Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*, 511(7510), 421-427.
- Cantor-Graae E., Selten J. P. (2005). Schizophrenia and migration: a meta-analysis and review. *Am J Psychiatry*, 162(1), 12-24.
- Carkaci-Salli N., Flanagan J. M., Martz M. K., Salli U., Walther D. J., Bader M., Vrana K. E. (2006). Functional domains of human tryptophan hydroxylase 2 (hTPH2). *J Biol Chem*, 281(38), 28105-28112.
- Carlsson A., Lindqvist M. (1963). Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)*, 20, 140-144.
- Carlsson A., Waters N., Holm-Waters S., Tedroff J., Nilsson M., Carlsson M. L. (2001). Interactions between monoamines, glutamate, and GABA in schizophrenia: new evidence. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 41, 237-260.
- Chabris C. F., Hebert B. M., Benjamin D. J., Beauchamp J., Cesarini D., van der Loos M., Johannesson M., Magnusson P. K., Lichtenstein P., Atwood C. S., Freese J., Hauser T. S., Hauser R. M., Christakis N., Laibson D. (2012). Most reported genetic associations with general intelligence are probably false positives. *Psychol Sci*, 23(11), 1314-1323.
- Chen J., Tsang S. Y., Zhao C. Y., Pun F. W., Yu Z., Mei L., Lo W. S., Fang S., Liu H., Stöber G., Xue H. (2009). GABRB2 in schizophrenia and bipolar disorder: disease association, gene expression and clinical correlations. *Biochem Soc Trans*, 37(Pt 6), 1415-1418.
- Chen J., Cao F., Liu L., Wang L., Chen X. (2015). Genetic studies of schizophrenia: an update. *Neurosci. Bull*, 31, 87-98.
- Cherlyn S. Y., Woon P. S., Liu J. J., Ong W. Y., Tsai G. C., Sim K. (2010). Genetic association studies of glutamate, GABA and related genes in schizophrenia and bipolar disorder: a decade of advance. *Neurosci Biobehav Rev*, 34(6), 958-977.
- Ciesielska N., Sokolowski R., Mazur E., Podhorecka M., Polak-Szabela A., Kedziora-Kornatowska K. (2016). Is the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) test better suited than the Mini-Mental State Examination (MMSE) in mild cognitive impairment (MCI) detection among people aged over 60? Meta-analysis. *Psychiatr Pol*, 50(5), 1039-1052.
- Coelewij L., Curtis D. (2018). Mini-review: Update on the genetics of schizophrenia. *Ann Hum Genet*, 82, 239-243.
- Comer A. L., Jinadasa T., Sriram B., Phadke R. A., Kretsge L. N., Nguyen T., Antognetti G., Gilbert J. P., Lee J., Newmark E. R., Hausmann F. S., Rosenthal S., Liu Kot K., Liu Y., Yen W. W., Dejanovic B., Cruz-Martín A. (2020). Increased expression of schizophrenia-associated

gene C4 leads to hypoconnectivity of prefrontal cortex and reduced social interaction. *PLoS biology*, 18(1), e3000604.

Cowan N., Elliott E. M., Scott Saults J., Morey C. C., Mattox S., Hismjatullina A., Conway A. R. (2005). On the capacity of attention: its estimation and its role in working memory and cognitive aptitudes. *Cogn Psychol*, 51(1), 42-100.

D'Esposito M. (2007). From cognitive to neural models of working memory. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 362(1481), 761-772.

D'Souza M. S., Markou A. (2012). Schizophrenia and tobacco smoking comorbidity: nAChR agonists in the treatment of schizophrenia-associated cognitive deficits. *Neuropharmacology*, 62(3), 1564-1573.

Daskalakis N. P., Bagot R. C., Parker K. J., Vinkers C. H., de Kloet E. R. (2013). The three-hit concept of vulnerability and resilience: toward understanding adaptation to early-life adversity outcome. *Psychoneuroendocrinology*, 38(9), 1858-1873.

Davies G., Lam M., Harris S. E., Trampush J. W., Luciano M., Hill W. D., Hagenaars S. P., Ritchie S. J., Marioni R. E., Fawns-Ritchie C., Liewald D., Okely J. A., Ahola-Olli A. V., Barnes C., Bertram L., Bis J. C., Burdick K. E., Christoforou A., DeRosse P., Djurovic S., Espeseth T., Giakoumaki S., Giddaluru S., Gustavson D. E., Hayward C., Hofer E., Ikram M. A., Karlsson R., Knowles E., Lahti J., Leber M., Li S., Mather K. A. Melle I., Morris D., Oldmeadow C., Palviainen T., Payton A., Pazoki R., Petrovic K., Reynolds C. A., Sargurupremraj M., Scholz M., Smith J. A., Smith A. V., Terzikhan N., Thalamuthu A., Trompet S., van der Lee S. J., Ware E. B., Windham B. G., Wright M. J., Yang J., Yu J., Ames D., Amin N., Amouyel P., Andreassen O. A., Armstrong N. J., Assareh A. A., Attia J. R., Attix D., Avramopoulos D., Bennett D. A., Böhmer A. C., Boyle P. A., Brodaty H., Campbell H., Cannon T. D., Cirulli E. T., Congdon E., Conley E. D., Corley J., Cox S. R., Dale A. M., Dehghan A., Dick D., Dickinson D., Eriksson J. G., Evangelou E., Faul J. D., Ford I., Freimer N. A., Gao H., Giegling I., Gillespie N. A., Gordon S. D., Gottesman R. F., Griswold M. E., Gudnason V., Harris T. B., Hartmann A. M., Hatzimanolis A., Heiss G., Holliday E. G., Joshi P. K., Kähönen M., Kardia S., Karlsson I., Kleindam L., Knopman D. S., Kochan N. A., Konte B., Kwok J. B., Le Hellard S., Lee T., Lehtimäki T., Li S. C., Liu T., Koini M., London E., Longstreth W. T., Lopez O. L., Loukola A., Luck T., Lundervold A. J., Lundquist A., Lyytikäinen L. P., Martin N. G., Montgomery G. W., Murray A. D., Need A. C., Noordam R., Nyberg L., Ollier W., Papenberg G., Pattie A., Polasek O., Poldrack R. A., Psaty B. M., Reppermund S., Riedel-Heller S. G., Rose R. J., Rotter J. I., Roussos P., Rovio S. P., Saba Y., Sabb F. W., Sachdev P. S., Satizabal C. L., Schmid M., Scott R. J., Scult M. A., Simino J., Slagboom P. E., Smyrnis N., Soumaré A., Stefanis N. C., Stott D. J., Straub R. E., Sundet K., Taylor A. M., Taylor K. D., Tzoulaki I., Tzourio C., Uitterlinden A., Vitart V., Voineskos A. N., Kaprio J., Wagner M., Wagner H., Weinhold L., Wen K. H., Widen E., Yang Q., Zhao W., Adams H., Arking D. E., Bilder R. M., Bitsios P., Boerwinkle E., Chiba-Falek O., Corvin A., De Jager P. L., Debette S., Donohoe G., Elliott P., Fitzpatrick A. L., Gill M., Glahn D. C., Hägg S., Hansell N. K., Hariri A. R., Ikram M. K., Jukema J. W., Vuoksima E., Keller M. C., Kremen W. S., Launer L., Lindenberger U., Palotie A., Pedersen N. L., Pendleton N., Porteous D. J., Rääkkönen K., Raitakari O. T., Ramirez A., Reinvang I., Rudan I., Dan Rujescu, Schmidt R., Schmidt H., Schofield P. W., Schofield P. R., Starr J. M., Steen V. M., Trollor J. N., Turner S. T., Van Duijn C. M., Villringer A., Weinberger D. R., Weir D. R., Wilson J. F., Malhotra A., McIntosh A. M., Gale C. R., Seshadri S., Mosley T. H., Bressler J., Lencz T., Deary I. J. (2018). Study of 300,486 individuals identifies 148 independent genetic loci influencing general cognitive function. *Nat commun*, 9(1), 2098.

Davies G., Tenesa A., Payton A., Yang J., Harris S. E., Liewald D., Ke X., Le Hellard S., Christoforou A., Luciano M., McGhee K., Lopez L., Gow A. J., Corley J., Redmond P., Fox H. C., Haggarty P., Whalley L. J., McNeill G., Goddard M. E., Espeseth T., Lundervold A. J., Reinvang I., Pickles A., Steen V. M., Ollier W., Porteous D. J., Horan M., Starr J. M., Pendleton N., Visscher P. M., Deary I. J. (2011). Genome-wide association studies establish that human intelligence is highly heritable and polygenic. *Mol Psychiatry*, 16(10), 996-1005.

- Davies G., Welham J., Chant D., Torrey E. F., McGrath J. (2003). A systematic review and meta-analysis of Northern Hemisphere season of birth studies in schizophrenia. *Schizophr Bull*, 29(3), 587-593.
- Davis K. L., Kahn R. S., Ko G., Davidson M. (1991). Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am J Psychiatry*, 148(11), 1474-1486.
- Davis O. S. P., Butcher L. M., Docherty S. J., Meaburn E. L., Curtis C. J. C., Simpson M. A., Schalkwyk L. C., Plomin R. (2010). A Three-Stage Genome-Wide Association Study of General Cognitive Ability: Hunting the Small Effects. *Behav Genet*, 40(6), 759-767.
- Davis O. S., Haworth C. M., Plomin R. (2009). Dramatic increase in heritability of cognitive development from early to middle childhood: an 8-year longitudinal study of 8,700 pairs of twins. *Psychol Sci*, 20(10), 1301-1308.
- De Luca V., Likhodi O., Van Tol H. H., Kennedy J. L., Wong A. H. (2005). Tryptophan hydroxylase 2 gene expression and promoter polymorphisms in bipolar disorder and schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)*, 183(3), 378-382.
- de Quervain D. J., Henke K., Aerni A., Coluccia D., Wollmer M. A., Hock C., Nitsch R. M., Papassotiropoulos A. (2003). A functional genetic variation of the 5-HT_{2a} receptor affects human memory. *Nat Neurosci*, 6(11), 1141-1142.
- Deary I. J. (2012). Intelligence. *Annu Rev Psychol*, 63, 453-482.
- Deary I. J., Johnson W., Houlihan L. M. (2009). Genetic foundations of human intelligence. *Hum Genet*, 126(1), 215-232.
- Deary I. J., Penke L., Johnson W. (2010). The neuroscience of human intelligence differences. *Nat Rev Neurosci*, 11(3), 201-211.
- Deutsch S. I., Rosse R. B., Schwartz B. L., Weizman A., Chilton M., Arnold D. S., Mastropaolo J. (2005). Therapeutic implications of a selective alpha7 nicotinic receptor abnormality in schizophrenia. *Isr J Psychiatry Relat Sci*, 42(1), 33-44.
- Deutsch S. I., Schwartz B. L., Schooler N. R., Brown C. H., Rosse R. B., Rosse S. M. (2013). Targeting alpha-7 nicotinic neurotransmission in schizophrenia: A novel agonist strategy. *Schizophr Res*, 148(1-3), 138-144.
- dos Santos Coura R., Granon S. (2012). Prefrontal neuromodulation by nicotinic receptors for cognitive processes. *Psychopharmacology (Berl)*, 221(1), 1-18.
- Drago A., De Ronchi D., Serretti A. (2007). Incomplete coverage of candidate genes: a poorly considered bias. *Curr Genomics*, 8(7), 476-483.
- Dudbridge F., Gusnanto A. (2008). Estimation of significance thresholds for genomewide association scans. *Genet Epidemiol*, 32(3), 227-234.
- Dwoskin L. P., Pivavarchyk M., Joyce B. M., Neugebauer N. M., Zheng G., Zhang Z., Bardo M. T., Crooks P. A. (2009). Targeting reward-relevant nicotinic receptors in the discovery of novel pharmacotherapeutic agents to treat tobacco dependence. *Nebr Symp Motiv*, 55, 31-63.
- Eastvold A. D., Heaton R. K., Cadenhead K. S. (2007). Neurocognitive deficits in the (putative) prodrome and first episode of psychosis. *Schizophr Res*, 93(1-3), 266-277.
- Edmonds C. J., Isaacs E. B., Visscher P. M., Rogers M., Lanigan J., Singhal A., . . . Deary I. J. (2008). Inspection time and cognitive abilities in twins aged 7 to 17 years: Age-related changes, heritability and genetic covariance. *Intelligence*, 36(3), 210-225.
- Epstein M. P., Duncan R., Broadaway K. A., He M., Allen A. S., Satten G. A. (2012). Stratification Score Matching Improves Correction for Confounding by Population Stratification in Case-Control Association Studies. *Genet Epidemiol*, 36(3), 195-205.
- Eriksson J., Vogel E. K., Lansner A., Bergström F., Nyberg L. (2015). Neurocognitive Architecture of Working Memory. *Neuron* 88(1), 33-46.

- Exner C., Boucsein K., Degner D., Irle E. (2006). State-dependent implicit learning deficit in schizophrenia: evidence from 20-month follow-up. *Psychiatry Res*, 142(1), 39-52.
- Fahrenbrück G. (2010). Informationsaufnahme und -verarbeitung. In J. Scheiderer & H.-J. Ebermann (Eds.), *Human Factors im Cockpit*, 37-59: Springer Berlin Heidelberg.
- Falkai P., Gruber O., Schmitt A. (2012). Schizophrenia. In Bartsch Th. (Ed.), *The Clinical Neurobiology of the Hippocampus*. Oxford: Oxford University Press.
- Fallgatter A. J., Ehlis A. C., Rosler M., Strik W. K., Blocher D., Herrmann M. J. (2005). Diminished prefrontal brain function in adults with psychopathology in childhood related to attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Res*, 138(2), 157-169.
- Fallgatter A. J., Ehlis A. C., Seifert J., Strik W. K., Scheuerpflug P., Zillessen K. E., Herrmann M. J., Warnke A. (2004). Altered response control and anterior cingulate function in attention-deficit/hyperactivity disorder boys. *Clin Neurophysiol*, 115(4), 973-981.
- Fitzpatrick P. F. (1999). Tetrahydropterin-dependent amino acid hydroxylases. *Annu Rev Biochem*, 68, 355-381.
- Fleischhacker W. W., Hofer A. (2012). Schizophrenie, schizotyp und wahnhaftige Störungen. In W. W. Fleischhacker, H. Hinterhuber (Ed.), *Lehrbuch Psychiatrie*. Wien: Springer Verlag.
- Fletcher P. C., Henson R. N. (2001). Frontal lobes and human memory: insights from functional neuroimaging. *Brain*, 124(Pt 5), 849-881.
- Flynn J. R. (1987). Massive IQ gains in 14 nations: What IQ tests really measure. *Psychol Bull*, 101, 171-191.
- Folstein M. F., Folstein S. E., McHugh P. R. (1975). Mini-mental state: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*, 12(3), 189-198.
- Frankland P. W., Bontempi B. (2005). The organization of recent and remote memories. *Nat Rev Neurosci*, 6(2), 119-130.
- Frey S., Frey J. U. (2008). 'Synaptic tagging' and 'cross-tagging' and related associative reinforcement processes of functional plasticity as the cellular basis for memory formation. *Prog Brain Res*, 169, 117-143.
- 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., Altshuler D. (2002). The structure of haplotype blocks in the human genome. *Science*, 296(5576), 2225-2229.
- Gaddum J. H., Hameed K. A. (1954). Drugs which antagonize 5-hydroxytryptamine. *Br J Pharmacol Chemother*, 9(2), 240-248.
- Gallinat J., Gudlowski Y. (2008). Die Glutamathypothese der Schizophrenie. *Nervenheilkunde*, 27(4), 317-325.
- Geerts H. (2012). $\alpha 7$ Nicotinic receptor modulators for cognitive deficits in schizophrenia and Alzheimer's disease. *Expert Opin Investig Drugs*, 21(1), 59-65.
- Genoux D., Montgomery J. M. (2007). Glutamate receptor plasticity at excitatory synapses in the brain. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 34(10), 1058-1063.
- Genovese G., Fromer M., Stahl E. A., Ruderfer D. M., Chambert K., Landén M., Moran J. L., Purcell S. M., Sklar P., Sullivan P. F., Hultman C. M., McCarroll S. A. (2016). Increased burden of ultra-rare protein-altering variants among 4,877 individuals with schizophrenia. *Nat neurosci*, 19(11), 1433-1441.
- Geyer M. A., Vollenweider F. X. (2008). Serotonin research: contributions to understanding psychoses. *Trends Pharmacol Sci*, 29(9), 445-453.
- Giegling I., Balzarro B., Porcelli S., Schäfer M., Hartmann A. M., Friedl M., Konte B., Krämer P., Möller H. J., De Ronchi D., Stassen H. H., Serretti A., & Rujescu D. (2013). Influence of ANKK1 and DRD2 polymorphisms in response to haloperidol. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 263(1), 65-74.

- 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, S32-36.
- 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.
- Glahn D. C., Ragland J. D., Abramoff A., Barrett J., Laird A. R., Bearden C. E., Velligan D. I. (2005). Beyond hypofrontality: a quantitative meta-analysis of functional neuroimaging studies of working memory in schizophrenia. *Hum Brain Mapp*, 25(1), 60-69.
- Golov, A. K., Kondratyev, N. V., Kostyuk, G. P., & Golimbet, A. (2020). Novel Approaches for Identifying the Molecular Background of Schizophrenia. *Cells*, 9(1), 246.
- Gottesman I. I., McGuffin P., Farmer A. E. (1987). Clinical genetics as clues to the „real“ genetics of schizophrenia (a decade of modest gains while playing for time). *Schizophr Bull*, 13(1), 23-47.
- Green M. F., Kern R. S., Braff D. L., Mintz J. (2000). Neurocognitive Deficits and Functional Outcome in Schizophrenia: Are We Measuring the „Right Stuff“? *Schizophr Bull*, 26(1), 119-136.
- Grohmann M., Hammer P., Walther M., Paulmann N., Buttner A., Eisenmenger W., Baghai T. C., Schüle C., Rupprecht R., Bader M., Bondy B., Zill P., Priller J., Walther D. J. (2010). Alternative splicing and extensive RNA editing of human TPH2 transcripts. *PLoS One*, 5(1), e8956.
- Guillin O., Abi-Dargham A., Laruelle M. (2007). Neurobiology of dopamine in schizophrenia. *Int Rev Neurobiol*, 78, 1-39.
- Haavik J., Blau N., Thony B. (2008). Mutations in human monoamine-related neurotransmitter pathway genes. *Hum Mutat*, 29(7), 891-902.
- Hafner H., Riecher A., Maurer K., Fatkenheuer B., Löffler W., an der Heiden W., Munk-Jørgensen P., Strömgen E. (1991). Sex differences in schizophrenic diseases. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 59(9), 343-360.
- Haleem D. J. (2006). Serotonergic modulation of dopamine neurotransmission: a mechanism for enhancing therapeutics in schizophrenia. *J Coll Physicians Surg Pak*, 16(8), 556-562.
- Hamshere M. L., Walters J. T., Smith R., Richards A. L., Green E., Grozeva D., Jones I., Forty L., Jones L., Gordon-Smith K., Riley B., O'Neill F. A., Kendler K. S., Sklar P., Purcell S., Kranz J., Schizophrenia Psychiatric Genome-wide Association Study Consortium, Wellcome Trust Case Control Consortium+, Wellcome Trust Case Control Consortium 2, Morris D., Gill M., Holmans P., Craddock N., Corvin A., Owen M. J., O'Donovan M. C. (2013). Genome-wide significant associations in schizophrenia to ITIH3/4, CACNA1C and SDCCAG8, and extensive replication of associations reported by the Schizophrenia PGC. *Mol Psychiatry*, 18(6), 708-712.
- Härting C., Markowitsch HJ., Neufeld H., Calabrese P., Deisinger K., Kessler J. (2000). *Wechsler Gedächtnis Test-Revidierte Fassung (WMS-R): Deutsche Adaptation der revidierten Fassung der Wechsler Memory Scale*. Bern, Switzerland: Hans Huber Verlag.
- Harvey P. D., Green M. F., Keefe R. S., Velligan D. I. (2004b). Cognitive functioning in schizophrenia: a consensus statement on its role in the definition and evaluation of effective treatments for the illness. *J Clin Psychiatry*, 65(3), 361-372.
- Hasselmo M. E. (2006). The role of acetylcholine in learning and memory. *Curr Opin Neurobiol*, 16(6), 710-715.

- Hawkins K. A., Keefe R. S., Christensen B. K., Addington J., Woods S. W., Callahan J., Zipursky R. B., Perkins D. O., Tohen M., Breier A., McGlashan T. H. (2008). Neuropsychological course in the prodrome and first episode of psychosis: findings from the PRIME North America Double Blind Treatment Study. *Schizophr Res*, 105(1-3), 1-9.
- Haworth C. M., Wright M. J., Luciano M., Martin N. G., de Geus E. J., van Beijsterveldt C. E., Bartels M., Posthuma D., Boomsma D. I., Davis O. S., Kovas Y., Corley R. P., Defries J. C., Hewitt J. K., Olson R. K., Rhea S. A., Wadsworth S. J., Iacono W. G., McGue M., Thompson L. A., Hart S. A., Petrill S. A., Lubinski D., Plomin R. (2010). The heritability of general cognitive ability increases linearly from childhood to young adulthood. *Mol Psychiatry*, 15(11), 1112-1120.
- Heinrichs R. W., Zakzanis K. K. (1998). Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology*, 12(3), 426-445.
- Higashi S., Ohnuma T., Shibata N., Higashi M., Matsubara Y., Arai H. (2007). No genetic association between tryptophan hydroxylase 2 gene polymorphisms and Japanese schizophrenia. *Psychiatr Genet*, 17(2), 123.
- Hill W. D., Marioni R. E., Maghziyan O., Ritchie S. J., Hagenaars S. P., McIntosh A. M., Gale C. R., Davies G., Deary I. J. (2019). A combined analysis of genetically correlated traits identifies 187 loci and a role for neurogenesis and myelination in intelligence. *Mol Psychiatry*, 24(2), 169–181.
- Hiroi R., McDevitt R. A., Neumaier J. F. (2006). Estrogen selectively increases tryptophan hydroxylase-2 mRNA expression in distinct subregions of rat midbrain raphe nucleus: association between gene expression and anxiety behavior in the open field. *Biol Psychiatry*, 60(3), 288-295.
- Horn W. (1983). *Leistungsprüfsystem L-P-S, Handanweisung*. Göttingen: Hogrefe Verlag.
- Hsiao J. K., Colison J., Bartko J. J., Doran A. R., Konicki P. E., Potter W. Z., Pickar D. (1993). Monoamine neurotransmitter interactions in drug-free and neuroleptic-treated schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry*, 50(8), 606-614.
- Houthoofd S. A., Morrens M., Sabbe B. G. (2008). Cognitive and psychomotor effects of risperidone in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Clin Ther*, 30(9), 1565-1589.
- Hufner K., Frajo-Apor B., Hofer A. (2015). Neurology issues in schizophrenia. *Curr Psychiatry Rep*, 17(5), 32.
- Hunter D. J., Kraft P. (2007). Drinking from the fire hose--statistical issues in genomewide association studies. *N Engl J Med*, 357(5), 436-439.
- International Schizophrenia Consortium. (2008). Rare chromosomal deletions and duplications increase risk of schizophrenia. *Nature*, 455(7210), 237-241.
- International Schizophrenia Consortium, Purcell S. M., Wray N. R., Stone J. L., Visscher P. M., O'Donovan M. C., Sullivan P. F., Sklar P. (2009). Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature*, 460(7256), 748-752.
- Irish Schizophrenia Genomics Consortium and the Wellcome Trust Case Control Consortium 2. (2012). Genome-wide association study implicates HLA-C*01:02 as a risk factor at the major histocompatibility complex locus in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 72(8), 620-628.
- Janoutová J., Janacková P., Serý O., Zeman T., Ambroz P., Kovalová M., Varechová K., Hosák L., Jirík V., Janout V. (2016). Epidemiology and risk factors of schizophrenia. *Neuro Endocrinol Lett*, 37(1), 1-8.
- Javitt D. C., Zukin S. R. (1991). Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 148(10), 1301-1308.
- Johansson B., Whitfield K., Pedersen N. L., Hofer S. M., Ahern F., McClearn G. E. (1999). Origins of individual differences in episodic memory in the oldest-old: a population-based study

- of identical and same-sex fraternal twins aged 80 and older. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*, 54(3), P173-179.
- Jones C. K., Byun N., Bubser M. (2012). Muscarinic and nicotinic acetylcholine receptor agonists and allosteric modulators for the treatment of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 37(1), 16-42.
- Kalkstein S., Hurford I., Gur R. C. (2010). Neurocognition in schizophrenia. *Curr Top Behav Neurosci*, 4, 373-390.
- Kapur S., Remington G. (1996). Serotonin-dopamine interaction and its relevance to schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 153(4), 466-476.
- Karch S., Leicht G., Giegling I., Lutz J., Kunz J., Buselmeier M., Hey P., Spörl A., Jäger L., Meindl T., Pogarell O., Möller H. J., Hegerl U., Rujescu D., Mülert C. (2009). Inefficient neural activity in patients with schizophrenia and nonpsychotic relatives of schizophrenic patients: evidence from a working memory task. *J Psychiatr Res*, 43(15), 1185-1194.
- Kay S.R., Fiszbein A., Opler L.A. (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*, 13(2), 261-276.
- Keefe R. S., Silva S. G., Perkins D. O., Lieberman J. A. (1999). The effects of atypical antipsychotic drugs on neurocognitive impairment in schizophrenia: a review and meta-analysis. *Schizophr Bull*, 25(2), 201-222.
- Kendler K. S., Diehl S. R. (1993). The genetics of schizophrenia: a current, genetic-epidemiologic perspective. *Schizophr Bull*, 19(2), 261-285.
- Kenny E., Cormican P., Furlong S., Heron E., Kenny G., Fahey C., Kelleher E., Ennis S., Tropea D., Anney R., Corvin A.P., Donohoe G., Gallagher L., Gill M., Morris D. W. (2014). Excess of rare novel loss-of-function variants in synaptic genes in schizophrenia and autism spectrum disorders. *Mol Psychiatry* 19, 872–879.
- Keshavan M. S., Tandon R., Boutros N. N., Nasrallah H. A. (2008). Schizophrenia, „just the facts“: what we know in 2008 Part 3: neurobiology. *Schizophr Res*, 106(2-3), 89-107.
- Keshavan M. S., Tandon R., Nasrallah H. A. (2013). Renaming schizophrenia: keeping up with the facts. *Schizophr Res*, 148(1-3), 1-2.
- Kim Y. K., Yoon H. K. (2011). Effect of serotonin-related gene polymorphisms on pathogenesis and treatment response in Korean schizophrenic patients. *Behav Genet*, 41(5), 709-715.
- Kirkpatrick R. M., McGue M., Iacono W. G., Miller M. B., Basu S. (2014). Results of a „GWAS Plus:“ General Cognitive Ability Is Substantially Heritable and Massively Polygenic. *PLoS ONE*, 9(11), e112390.
- Kirov G., O'Donovan M. C., Owen M. J. (2005). Finding schizophrenia genes. *J Clin Invest*, 115(6), 1440-1448.
- Kohn N., Kalbe E., Georg H., Kessler J. (2007). Vergleich MMST und DemTect: Spezifität und Sensitivität bei primär kognitiven Störungen. *Aktuelle Neurologie*, 34, 672.
- Kornhuber J., Mack-Burkhardt F., Riederer P., Hebenstreit G. F., Reynolds G. P., Andrews H. B., Beckmann H. (1989). [3H]MK-801 binding sites in postmortem brain regions of schizophrenic patients. *J Neural Transm*, 77(2-3), 231-236.
- Kornhuber J., Weller M. (1994). Current status of biochemical hypotheses in the pathogenesis of schizophrenia. *Nervenarzt*, 65(11), 741-754.
- Krysta K., Murawiec S., Klasik A., Wiglusz M. S., Krupka-Matuszczyk I. (2013). Sex-specific differences in cognitive functioning among schizophrenic patients. *Psychiatr Danub*, 25 (Suppl 2), 244-246.
- Kuperberg G., Heckers S. (2000). Schizophrenia and cognitive function. *Curr Opin Neurobiol*, 10(2), 205-210.

Kurtz M. M., Seltzer J. C., Fujimoto M., Shagan D. S., Wexler B. E. (2009). Predictors of change in life skills in schizophrenia after cognitive remediation. *Schizophr Res*, 107(2-3), 267-274.

Lander E. S., Linton L. M., Birren B., Nusbaum C., Zody M. C., Baldwin J., Devon K., Dewar K., Doyle M., FitzHugh W., Funke R., Gage D., Harris K., Heaford A., Howland J., Kann L., Lehoczky J., LeVine R., McEwan P., McKernan K., Meldrim J., Mesirov J. P., Miranda C., Morris W., Naylor J., Raymond C., Rosetti M., Santos R., Sheridan A., Sougnez C., Stange-Thomann Y., Stojanovic N., Subramanian A., Wyman D., Rogers J., Sulston J., Ainscough R., Beck S., Bentley D., Burton J., Clee C., Carter N., Coulson A., Deadman R., Deloukas P., Dunham A., Dunham I., Durbin R., French L., Grafham D., Gregory S., Hubbard T., Humphray S., Hunt A., Jones M., Lloyd C., McMurray A., Matthews L., Mercer S., Milne S., Mullikin J. C., Mungall A., Plumb R., Ross M., Shownkeen R., Sims S., Waterston R. H., Wilson R. K., Hillier L. W., McPherson J. D., Marra M. A., Mardis E. R., Fulton L. A., Chinwalla A. T., Pepin K. H., Gish W. R., Chissoe S. L., Wendl M. C., Delehaunty K. D., Miner T. L., Delehaunty A., Kramer J. B., Cook L. L., Fulton R. S., Johnson D. L., Minx P. J., Clifton S. W., Hawkins T., Branscomb E., Predki P., Richardson P., Wenning S., Slezak T., Doggett N., Cheng J. F., Olsen A., Lucas S., Elkin C., Uberbacher E., Frazier M., Gibbs R. A., Muzny D. M., Scherer S. E., Bouck J. B., Sodergren E. J., Worley K. C., Rives C. M., Gorrell J. H., Metzker M. L., Naylor S. L., Kucherlapati R. S., Nelson D. L., Weinstock G. M., Sakaki Y., Fujiyama A., Hattori M., Yada T., Toyoda A., Itoh T., Kawagoe C., Watanabe H., Totoki Y., Taylor T., Weissenbach J., Heilig R., Saurin W., Artiguenave F., Brottier P., Bruls T., Pelletier E., Robert C., Wincker P., Smith D. R., Doucette-Stamm L., Rubenfield M., Weinstock K., Lee H. M., Dubois J., Rosenthal A., Platzer M., Nyakatura G., Taudien S., Rump A., Yang H., Yu J., Wang J., Huang G., Gu J., Hood L., Rowen L., Madan A., Qin S., Davis R. W., Federspiel N. A., Abola A. P., Proctor M. J., Myers R. M., Schmutz J., Dickson M., Grimwood J., Cox D. R., Olson M. V., Kaul R., Raymond C., Shimizu N., Kawasaki K., Minoshima S., Evans G. A., Athanasiou M., Schultz R., Roe B. A., Chen F., Pan H., Ramser J., Lehrach H., Reinhardt R., McCombie W. R., de la Bastide M., Dedhia N., Blöcker H., Hornischer K., Nordsiek G., Agarwala R., Aravind L., Bailey J. A., Bateman A., Batzoglu S., Birney E., Bork P., Brown D. G., Burge C. B., Cerutti L., Chen H. C., Church D., Clamp M., Copley R. R., Doerks T., Eddy S. R., Eichler E. E., Furey T. S., Galagan J., Gilbert J. G., Harmon C., Hayashizaki Y., Haussler D., Hermjakob H., Hokamp K., Jang W., Johnson L. S., Jones T. A., Kasif S., Kasprzyk A., Kennedy S., Kent W. J., Kitts P., Koonin E. V., Korf I., Kulp D., Lancet D., Lowe T. M., McLysaght A., Mikkelsen T., Moran J. V., Mulder N., Pollara V. J., Ponting C. P., Schuler G., Schultz J., Slater G., Smit A. F., Stupka E., Szustakowki J., Thierry-Mieg D., Thierry-Mieg J., Wagner L., Wallis J., Wheeler R., Williams A., Wolf Y. I., Wolfe K. H., Yang S. P., Yeh R. F., Collins F., Guyer M. S., Peterson J., Felsenfeld A., Wetterstrand K. A., Patrinos A., Morgan M. J., de Jong P., Catanese J. J., Osoegawa K., Shizuya H., Choi S., Chen Y. J., Szustakowki J., International Human Genome Sequencing Consortium. (2001). Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*, 409(6822), 860-921.

Le Hellard S., Steen V. M. (2014). Genetic architecture of cognitive traits. *Scand J Psychol*, 55(3), 255-262.

Lee A. C., Robbins T. W., Owen A. M. (2000). Episodic memory meets working memory in the frontal lobe: functional neuroimaging studies of encoding and retrieval. *Crit Rev Neurobiol*, 14(3-4), 165-197.

Lee J., Park S. (2005). Working memory impairments in schizophrenia: a meta-analysis. *J Abnorm Psychol*, 114(4), 599-611.

Lehrl S., Triebig G., Fischer B. (1995). Multiple choice vocabulary test MWT as a valid and short test to estimate premorbid intelligence. *Acta neurol Scand*, 91(5), 335-345.

Lencz T., Knowles E., Davies G., Guha S., Liewald D. C., Starr J. M., Djurovic S., Melle I., Sundet K., Christoforou A., Reinvang I., Mukherjee S., DeRosse P., Lundervold A., Steen V. M., John M., Espeseth T., Räikkönen K., Widen E., Palotie A., Eriksson J. G., Giegling I., Konte B., Ikeda M., Roussos P., Giakoumaki S., Burdick K. E., Payton A., Ollier W., Horan M., Donohoe G., Morris D., Corvin A., Gill M., Pendleton N., Iwata N., Darvasi A., Bitsios P.,

- Rujescu D., Lahti J., Hellard S. L., Keller M. C., Andreassen O. A., Deary I. J., Glahn D. C., Malhotra A. K. (2013). Molecular genetic evidence for overlap between general cognitive ability and risk for schizophrenia: a report from the Cognitive Genomics consortium (COGENT). *Mol Psychiatry*, 19(2), 168-174.
- Lendvai B., Kassai F., Szájlí Á., Némethy Z. (2013). $\alpha 7$ Nicotinic acetylcholine receptors and their role in cognition. *Brain Res Bull*, 93(0), 86-96.
- Lenicov F. R., Lemonde S., Czesak M., Mosher T. M., Albert P. R. (2007). Cell-type specific induction of tryptophan hydroxylase-2 transcription by calcium mobilization. *J Neurochem*, 103(5), 2047-2057.
- Lew S. E., Tseng K. Y. (2014). Dopamine Modulation of GABAergic Function Enables Network Stability and Input Selectivity for Sustaining Working Memory in a Computational Model of the Prefrontal Cortex. *Neuropsychopharmacology* 39(13):3067-3076.
- Lewis C. M., Levinson D. F., Wise L. H., DeLisi L. E., Straub R. E., Hovatta I., Williams N. M., Schwab S. G., Pulver A. E., Faraone S. V., Brzustowicz L. M., Kaufmann C. A., Garver D. L., Gurling H. M., Lindholm E., Coon H., Moises H. W., Byerley W., Shaw S. H., Mesen A., Sherrington R., O'Neill F. A., Walsh D., Kendler K. S., Ekelund J., Paunio T., Lönnqvist J., Peltonen L., O'Donovan M. C., Owen M. J., Wildenauer D. B., Maier W., Nestadt G., Blouin J. L., Antonarakis S. E., Mowry B. J., Silverman J. M., Crowe R. R., Cloninger C. R., Tsuang M. T., Malaspina D., Harkavy-Friedman J. M., Svrakic D. M., Bassett A. S., Holcomb J., Kalsi G., McQuillin A., Brynjolfson J., Sigmundsson T., Petursson H., Jazin E., Zoëga T., Helgason T. (2003). Genome scan meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder, part II: Schizophrenia. *Am J Hum Genet*, 73(1), 34-48.
- Lewis D. A., Gonzalez-Burgos G. (2006). Pathophysiologically based treatment interventions in schizophrenia. *Nat Med*, 12(9), 1016-1022.
- 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.
- Lichtermann D., Karbe E., Maier W. (2000). The genetic epidemiology of schizophrenia and of schizophrenia spectrum disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 250(6), 304-310.
- Lieberman J. A., Dunbar G., Segreti A. C., Girgis R. R., Seoane F., Beaver J. S., Duan N., Hosford D. A. (2013). A randomized exploratory trial of an alpha-7 nicotinic receptor agonist (TC-5619) for cognitive enhancement in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 38(6), 968-975.
- Luo X., Huang L., Han L., Luo Z., Hu F., Tieu R., Gan L. (2014). Systematic prioritization and integrative analysis of copy number variations in schizophrenia reveal key schizophrenia susceptibility genes. *Schizophr Bull*, 40(6), 1285-1299.
- Maier W., Zobel A., Kuhn K. U. (2006). Clinical impact of recently detected susceptibility genes for schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci*, 8(1), 79-84.
- Malaspina D., Harlap S., Fennig S., Heiman D., Nahon D., Feldman D., Susser E. S. (2001). Advancing paternal age and the risk of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 58(4), 361-367.
- Malek Z. S., Pévet P., Raison S. (2004). Circadian change in tryptophan hydroxylase protein levels within the rat intergeniculate leaflets and raphe nuclei. *Neuroscience*, 125(3), 749-758.
- Malek Z. S., Sage D., Pévet P., Raison S. (2007). Daily rhythm of tryptophan hydroxylase-2 messenger ribonucleic acid within raphe neurons is induced by corticoid daily surge and modulated by enhanced locomotor activity. *Endocrinology*, 148(11), 5165-5172.
- Manns J. R., Eichenbaum H. (2006). Evolution of declarative memory. *Hippocampus*, 16(9), 795-808.
- Maric N. P., Svrakic D. M. (2012). Why schizophrenia genetics needs epigenetics: a review. *Psychiatr Danub*, 24(1), 2-18.

- Martin L. F., Freedman R. (2007). Schizophrenia and the alpha7 nicotinic acetylcholine receptor. *Int Rev Neurobiol*, 78, 225-246.
- Martinez A., Knappskog P. M., Haavik J. (2001). A structural approach into human tryptophan hydroxylase and its implications for the regulation of serotonin biosynthesis. *Curr Med Chem*, 8(9), 1077-1091.
- Marutle A., Zhang X., Court J., Piggott M., Johnson M., Perry R., Perry E., Nordberg A. (2001). Laminar distribution of nicotinic receptor subtypes in cortical regions in schizophrenia. *J Chem Neuroanat*, 22(1-2), 115-126.
- McGrath J., Saha S., Chant D., Welham J. (2008). Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev*, 30, 67-76.
- McGuffin P., Owen M. J. (1996). Molecular genetic studies of schizophrenia. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*, 61, 815-822.
- McKinney J., Knappskog P. M., Haavik J. (2005). Different properties of the central and peripheral forms of human tryptophan hydroxylase. *J Neurochem*, 92(2), 311-320.
- Meltzer H. Y. (2002). Commentary on „clinical studies on the mechanism of action of clozapine; the dopamine-serotonin hypothesis of schizophrenia." *Psychopharmacology* (1989) 99:S18-S27. *Psychopharmacology (Berl)*, 163(1), 1-3.
- Meltzer H. Y., Massey B. W. (2011). The role of serotonin receptors in the action of atypical antipsychotic drugs. *Curr Opin Pharmacol*, 11(1), 59-67.
- Meulemans T., Van der Linden M. (2003). Implicit learning of complex information in amnesia. *Brain Cogn*, 52(2), 250-257.
- Meyer-Lindenberg A. (2010). From maps to mechanisms through neuroimaging of schizophrenia. *Nature*, 468(7321), 194-202.
- Mill J., Tang T., Kaminsky Z., Khare T., Yazdanpanah S., Bouchard L., Jia P., Assadzadeh A., Flanagan J., Schuhmacher A., Wang S. C., Petronis A. (2008). Epigenomic profiling reveals DNA-methylation changes associated with major psychosis. *Am J Hum Genet*, 82(3), 696-711.
- Miller G. A. (1956). The magical number seven plus or minus two: some limits on our capacity for processing information. *Psychol Rev*, 63(2), 81-97.
- Mitchell A. J. (2009). A meta-analysis of the accuracy of the mini-mental state examination in the detection of dementia and mild cognitive impairment. *J Psychiatr Res*, 43(4), 411-431.
- Modinos G., Iyegbe C., Prata D., Rivera M., Kempton M. J., Valmaggia L. R., Sham P. C., van Os J., McGuire P. (2013). Molecular genetic gene-environment studies using candidate genes in schizophrenia: a systematic review. *Schizophr Res*, 150(2-3), 356-365.
- Moghaddam B. (2003). Bringing order to the glutamate chaos in schizophrenia. *Neuron*, 40(5), 881-884.
- Morris J. C., Heyman A., Mohs R. C., Hughes J. P., van Belle G., Fillenbaum G., Mellits E. D., & Clark C. (1989). The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology*, 39(9), 1159-1165.
- Mulle J. G. (2015). The 3q29 deletion confers >40-fold increase in risk for schizophrenia. *Mol Psychiatry*, 20(9), 1028-1029.
- Muller D., Nikonenko I., Jourdain P., Alberi S. (2002). LTP, memory and structural plasticity. *Curr Mol Med*, 2(7), 605-611.
- Müller N. G., Knight R. T. (2006). The functional neuroanatomy of working memory: Contributions of human brain lesion studies. *Neuroscience*, 139(1), 51-58.
- Mura G., Petretto D. R., Bhat K. M., Carta M. G. (2012). Schizophrenia: from epidemiology to rehabilitation. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*, 8, 52-66.

- Murphy K. C., Jones L. A., Owen M. J. (1999). High rates of schizophrenia in adults with velo-cardio-facial syndrome. *Arch Gen Psychiatry*, 56(10), 940-945.
- Murphy K. L., Zhang X., Gainetdinov R. R., Beaulieu J. M., & Caron M. G. (2008). A regulatory domain in the N terminus of tryptophan hydroxylase 2 controls enzyme expression. *J Biol Chem*, 283(19), 13216-24.
- Nasreddine Z. S., Phillips N. A., Bédirian V., Charbonneau S., Whitehead V., Collin I., Cummings J. L., Chertkow H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*, 53(4), 695–699.
- National Center for Biotechnology Information, United States National Library of Medicine (2014). NCBI dbSNP build 142 for human. Summary Page. Online: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_summary.cgi?build_id=142 (abgerufen am 15.12.2017)
- Neill E., Rossell S. L. (2013). Comparing implicit and explicit semantic access of direct and indirect word pairs in schizophrenia to evaluate models of semantic memory. *Psychiatry Res*, 205(3), 199-204.
- Neill E., Rossell S. L., Kordzadze M. (2014). Investigating word associations in a schizotypy sample: contrasting implicit and explicit processing. *Cogn Neuropsychiatry*, 19(2), 134-148.
- Newcomer J. W., Farber N. B., Jevtovic-Todorovic V., Selke G., Melson A. K., Hershey T., Craft S., Olney J. W. (1999). Ketamine-induced NMDA receptor hypofunction as a model of memory impairment and psychosis. *Neuropsychopharmacology*, 20(2), 106-118.
- Ng M. Y., Levinson D. F., Faraone S. V., Suarez B. K., DeLisi L. E., Arinami T., Riley B., Paunio T., Pulver A. E., Irmansyah, Holmans P. A., Escamilla M., Wildenauer D. B., Williams N. M., Laurent C., Mowry B. J., Brzustowicz L. M., Maziade M., Sklar P., Garver D. L., Abecasis G. R., Lerer B., Fallin M. D., Gurling H. M., Gejman P. V., Lindholm E., Moises H. W., Byerley W., Wijsman E. M., Forabosco P., Tsuang M. T., Hwu H. G., Okazaki Y., Kendler K. S., Wormley B., Fanous A., Walsh D., O'Neill F. A., Peltonen L., Nestadt G., Lasseter V. K., Liang K. Y., Papadimitriou G. M., Dikeos D. G., Schwab S. G., Owen M. J., O'Donovan M. C., Norton N., Hare E., Raventos H., Nicolini H., Albus M., Maier W., Nimgaonkar V. L., Terenius L., Mallet J., Jay M., Godard S., Nertney D., Alexander M., Crowe R. R., Silverman J. M., Bassett A. S., Roy M. A., Mérette C., Pato C. N., Pato M. T., Roos J. L., Kohn Y., Amann-Zalcenstein D., Kalsi G., McQuillin A., Curtis D., Brynjolfson J., Sigmundsson T., Petursson H., Sanders A. R., Duan J., Jazin E., Myles-Worsley M., Karayiorgou M., Lewis C. M. (2009). Meta-analysis of 32 genome-wide linkage studies of schizophrenia. *Mol Psychiatry*, 14(8), 774-785.
- Nikiforuk A., Potasiewicz A., Kos T., Popik P. (2016). The combination of memantine and galantamine improves cognition in rats: The synergistic role of the $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine and NMDA receptors. *Behav Brain Res.*, 313, 214-218.
- Nnadi C. U., Malhotra A. K. (2007). Individualizing antipsychotic drug therapy in schizophrenia: the promise of pharmacogenetics. *Curr Psychiatry Rep*, 9(4), 313-318.
- O'Donovan M. C., Craddock N. J., Owen M. J. (2009). Genetics of psychosis; insights from views across the genome. *Hum Genet*, 126(1), 3-12.
- O'Donovan M. C., Craddock N., Norton N., Williams H., Peirce T., Moskvina V., Nikolov I., Hamshere M., Carroll L., Georgieva L., Dwyer S., Holmans P., Marchini J. L., Spencer C. C., Howie B., Leung H. T., Hartmann A. M., Möller H. J., Morris D. W., Shi Y., Feng G., Hoffmann P., Propping P., Vasilescu C., Maier W., Rietschel M., Zammit S., Schumacher J., Quinn E. M., Schulze T. G., Williams N. M., Giegling I., Iwata N., Ikeda M., Darvasi A., Shifman S., He L., Duan J., Sanders A. R., Levinson D. F., Gejman P. V., Cichon S., Nöthen M. M., Gill M., Corvin A., Rujescu D., Kirov G., Owen M. J., Buccola N. G., Mowry B. J., Freedman R., Amin F., Black D. W., Silverman J. M., Byerley W. F., Cloninger C. R., Molecular Genetics of Schizophrenia Collaboration (2008). Identification of loci associated with schizophrenia by genome-wide association and follow-up. *Nat Genet*, 40(9), 1053-1055.

- Ochoa S., Usall J., Cobo J., Labad X., Kulkarni J. (2012). Gender differences in schizophrenia and first-episode psychosis: a comprehensive literature review. *Schizophr Res Treatment*, 2012, 916198.
- Ohi K., Sumiyoshi C., Fujino H., Yasuda Y., Yamamori H., Fujimoto M., Shiino T., Sumiyoshi T., Hashimoto R. (2018). Genetic Overlap between General Cognitive Function and Schizophrenia: A Review of Cognitive GWASs. *Int. J. Mol. Sci.*, 19, 3822.
- Olinicy A., Harris J. G., Johnson L. L., Pender V., Kongs S., Allensworth D., Ellis J., Zerbe G. O., Leonard S., Stevens K. E., Stevens J. O., Martin L., Adler L. E., Soti F., Kem W. R., Freedman R. (2006). Proof-of-concept trial of an alpha7 nicotinic agonist in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 63(6), 630-638.
- Olney J. W., Farber N. B. (1995). Glutamate receptor dysfunction and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 52(12), 998-1007.
- Osinsky R., Schmitz A., Alexander N., Kuepper Y., Kozyra E., Hennig J. (2009). TPH2 gene variation and conflict processing in a cognitive and an emotional Stroop task. *Beh Brain Res*, 198(2), 404-410.
- Ottenhof K. W., Sild M., Lévesque M. L., Ruhé H. G., Booij L. (2018). TPH2 polymorphisms across the spectrum of psychiatric morbidity: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 92, 29-42.
- Owen M. J., Williams N. M., O'Donovan M. C. (2004). The molecular genetics of schizophrenia: new findings promise new insights. *Mol Psychiatry*, 9(1), 14-27.
- Parkin A. J. (2000). *Erinnern und Vergessen. Wie das Gedächtnis funktioniert- und was man bei Gedächtnisstörungen tun kann*. Bern, Göttingen, Toronto, Seattle: Hans Huber Verlag.
- Patel P. D., Pontrello C., Burke S. (2004). Robust and tissue-specific expression of TPH2 versus TPH1 in rat raphe and pineal gland. *Biol Psychiatry*, 55(4), 428-433.
- Payton A. (2009). The impact of genetic research on our understanding of normal cognitive ageing: 1995 to 2009. *Neuropsychol Rev*, 19(4), 451-477.
- Pearson, N. T., & Berry, J. H. (2019). Cannabis and Psychosis Through the Lens of DSM-5. *International journal of environmental research and public health*, 16(21), 4149.
- Pedersen C. B., Mortensen P. B. (2001). Evidence of a dose-response relationship between urbanicity during upbringing and schizophrenia risk. *Arch Gen Psychiatry*, 58(11), 1039-1046.
- Perry W., Light G. A., Davis H., Braff D. L. (2000). Schizophrenia patients demonstrate a dissociation on declarative and non-declarative memory tests. *Schizophr Res*, 46(2-3), 167-174.
- Petrill S. A., Lipton P. A., Hewitt J. K., Plomin R., Cherny S. S., Corley R., DeFries J. C. (2004). Genetic and environmental contributions to general cognitive ability through the first 16 years of life. *Dev Psychol*, 40(5), 805-812.
- Plomin R. (2001). The genetics of g in human and mouse. *Nat Rev Neurosci*, 2(2), 136-141.
- Polyn S. M., Norman K. A., Kahana M. J. (2009). Task context and organization in free recall. *Neuropsychologia*, 47(11), 2158-2163.
- Pukrop R., Ruhrmann S., Schultze-Lutter F., Bechdolf A., Brockhaus-Dumke A., Klosterkötter J. (2007). Neurocognitive indicators for a conversion to psychosis: comparison of patients in a potentially initial prodromal state who did or did not convert to a psychosis. *Schizophr Res*, 92(1-3), 116-125.
- 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.

- R Core Team (2011). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. Online: <http://www.R-project.org/>. (abgerufen am 07.12.2011)
- Rämä P. (2008). Domain-dependent activation during spatial and nonspatial auditory working memory. *Cogn Process*, 9(1), 29-34.
- Rao M. L., Möller H. J. (1994). Biochemical findings of negative symptoms in schizophrenia and their putative relevance to pharmacologic treatment. A review. *Neuropsychobiology*, 30(4), 160-172.
- Rapoport J. L., Giedd J. N., Gogtay N. (2012). Neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2012. *Mol Psychiatry*, 17(12), 1228-1238.
- Rees E., Walters J. T., Georgieva L., Isles A. R., Chambert K. D., Richards A. L., Mahoney-Davies G., Legge S. E., Moran J. L., McCarroll S. A., O'Donovan M. C., Owen M. J., Kirov G. (2014). Analysis of copy number variations at 15 schizophrenia-associated loci. *Br J Psychiatry*, 204(2), 108-114.
- Rees E., Carrera N., Morgan J., Hambridge K., Escott-Price V., Pocklington A. J., Richards A. L., Pardiñas A. F., GROUP Investigators, McDonald C., Donohoe G., Morris D. W., Kenny E., Kelleher E., Gill M., Corvin A., Kirov G., Walters J., Holmans P., Owen M. J., O'Donovan M. C. (2019). Targeted Sequencing of 10,198 Samples Confirms Abnormalities in Neuronal Activity and Implicates Voltage-Gated Sodium Channels in Schizophrenia Pathogenesis. *Biol psychiatry*, 85(7), 554–562.
- Rees E., Han J., Morgan, J. Carrera N., Escott-Price V., Pocklington A. J., Duffield M., S. Hall L. S., Legge S. E., Pardiñas A. F., Richards A. L., Roth J., Lezheiko T., Kondratyev N., Kaleda V., Golimbet V., Parellada M., González-Peñas J., Arango C., GROUP Investigators, Gawlik M., Kirov G., Walters T. R. J., Holmans P., Michael C. O'Donovan C. M. (2020). De novo mutations identified by exome sequencing implicate rare missense variants in SLC6A1 in schizophrenia. *Nat Neurosci* 23, 179–184.
- Reiter A. (2012). Genetische Variationen im 5-HT2A Gen im Zusammenhang mit suizidalem Verhalten. *Dissertation*. LMU München: Medizinische Fakultät.
- Reitan R. M. (1992). Trail Making Test. Tucson: Reitan Neuropsychology Laboratory.
- Reuter M., Esslinger C., Montag C., Lis S., Gallhofer B., Kirsch P. (2008). A functional variant of the tryptophan hydroxylase 2 gene impacts working memory: a genetic imaging study. *Biol Psychol*, 79(1), 111-117.
- Reuter M., Ott U., Vaitl D., Hennig J. (2007). Impaired executive control is associated with a variation in the promoter region of the tryptophan hydroxylase 2 gene. *J Cogn Neurosci*, 19(3), 401-408.
- Rice J. P., Reich T., Bucholz K. K., Neuman R. J. (1995). Comparison of direct interview and family history diagnoses of alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res*, 19(4), 1018-1023.
- Richter-Levin G., Akirav I. (2003). Emotional tagging of memory formation--in the search for neural mechanisms. *Brain Res Brain Res Rev*, 43(3), 247-256.
- Rietschel M., Mattheisen M., Degenhardt F., Genetic Risk and Outcome in Psychosis (GROUP Investigators), Mühleisen T. W., Kirsch P., Esslinger C., Herms S., Demontis D., Steffens M., Strohmaier J., Haenisch B., Breuer R., Czerski P. M., Giegling I., Strengman E., Schmael C., Mors O., Mortensen P. B., Hougaard D. M., Ørntoft T., Kapelski P., Priebe L., Basmanav F. F., Forstner A. J., Hoffman P., Meier S., Nikitopoulos J., Moebus S., Alexander M., Mössner R., Wichmann H., Schreiber S., Rivandeneira F., Hofman A., Uitterlinden A. G., Wienker T. F., Schumacher J., Hauser J., Maier W., Cantor R. M., Erk S., Schulze T. G., SGENE-plus Consortium, Craddock N., Owen MJ, O'Donovan M. C., Børglum A. D., Rujescu D., Walter H., Meyer-Lindenberg A., Nöthen N. M., Ophoff R. A., Cichon S. (2012). Association between

genetic variation in a region on chromosome 11 and schizophrenia in large samples from Europe. *Mol Psychiatry*, 17(9), 906-917.

Riley B. P., McGuffin P. (2000). Linkage and associated studies of schizophrenia. *Am J Med Genet*, 97(1), 23-44.

Ripke S., O'Dushlaine C., Chambert K., Moran J. L., Kahler A. K., Akterin S., Bergen S. E., Collins A. L., Crowley J. J., Fromer M., Kim Y., Lee S. H., Magnusson P. K., Sanchez N., Stahl E. A., Williams S., Wray N. R., Xia K., Bettella F., Borglum A. D., Bulik-Sullivan B. K., Cormican P., Craddock N., de Leeuw C., Durmishi N., Gill M., Golimbet V., Hamshere M. L., Holmans P., Hougaard D. M., Kendler K. S., Lin K., Morris D. W., Mors O., Mortensen P. B., Neale B. M., O'Neill F. A., Owen M. J., Milovancevic M. P., Posthuma D., Powell J., Richards A. L., Riley B. P., Ruderfer D., Rujescu D., Sigurdsson E., Silagadze T., Smit A. B., Stefansson H., Steinberg S., Suvisaari J., Tosato S., Verhage M., Walters J. T., Multicenter Genetic Studies of Schizophrenia Consortium, Levinson D. F., Gejman P. V., Kendler K. S., Laurent C., Mowry B. J., O'Donovan M. C., Owen M. J., Pulver A. E., Riley B. P., Schwab S. G., Wildenauer D. B., Dudbridge F., Holmans P., Shi J., Albus M., Alexander M., Champion D., Cohen D., Dikeos D., Duan J., Eichhammer P., Godard S., Hansen M., Lerer F. B., Liang K. Y., Maier W., Mallet J., Nertney D. A., Nestadt G., Norton N., O'Neill F. A., Papadimitriou G. N., Ribble R., Sanders A. R., Silverman J. M., Walsh D., Williams N. M., Wormley B., Psychosis Endophenotypes International Consortium, Arranz M. J., Bakker S., Bender S., Bramon E., Collier D., Crespo-Facorro B., Hall J., Iyegbe C., Jablensky A., Kahn R. S., Kalaydjieva L., Lawrie S., Lewis C. M., Lin K., Linszen D. H., Mata I., McIntosh A., Murray R. M., Ophoff R. A., Powell J., Rujescu D., Van Os J., Walshe M., Weisbrod M., Wiersma D., Wellcome Trust Case Control Consortium 2, Donnelly P., Barroso I., Blackwell J. M., Bramon E., Brown M. A., Casas J. P., Corvin A. P., Deloukas P., Duncanson A., Jankowski J., Markus H. S., Mathew C. G., Palmer C. N., Plomin R., Rautanen A., Sawcer S. J., Trembath R. C., Viswanathan A. C., Wood N. W., Spencer C. C., Band G., Bellenguez C., Freeman C., Hellenthal G., Giannoulatou E., Pirinen M., Pearson R. D., Strange A., Su Z., Vukcevic D., Donnelly P., Langford C., Hunt S. E., Edkins S., Gwilliam R., Blackburn H., Bumpstead S. J., Dronov S., Gillman M., Gray E., Hammond N., Jayakumar A., McCann O. T., Liddle J., Potter S. C., Ravindrarajah R., Ricketts M., Tashakkori-Ghanbaria A., Waller M. J., Weston P., Widaa S., Whittaker P., Barroso I., Deloukas P., Mathew C. G., Blackwell J. M., Brown M. A., Corvin A. P., McCarthy M. I., Spencer C. C., Bramon E., Corvin A. P., O'Donovan M. C., Stefansson K., Scolnick E., Purcell S., McCarroll S. A., Sklar P., Hultman C. M., Sullivan P. F. (2013). Genome-wide association analysis identifies 13 new risk loci for schizophrenia. *Nat Genet*, 45(10), 1150-1159.

Roy S., Park N. W. (2010). Dissociating the memory systems mediating complex tool knowledge and skills. *Neuropsychologia*, 48(10), 3026-3036.

Rujescu D. (2008). Is the roller coaster ride in schizophrenia genetics coming to an end? breakthrough or wishful thinking? *World J Biol Psychiatry*, 9(3), 162-164.

Rujescu D., Giegling I., Sato T., Hartmann A. M., Möller H. J. (2003). Genetic variations in tryptophan hydroxylase in suicidal behavior: analysis and meta-analysis. *Biol psychiatry*, 54(4), 465-473.

Rujescu D., Giegling I., Sato T., Möller H. J. (2003). Lack of association between serotonin 5-HT1B receptor gene polymorphism and suicidal behavior. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.*, 116B(1), 69-71.

Rujescu D., Hartmann A. M., Giegling I., Konte B., Herrling M., Himmelein S., Strupp M. (2018). Genome-Wide Association Study in Vestibular Neuritis: Involvement of the Host Factor for HSV-1 Replication. *Frontiers in neurology*, 9, 591.

Rund B. R., Melle I., Friis S., Johannessen J. O., Larsen T. K., Midboe L. J., Opjordsmoen S., Simonsen E., Vaglum P., McGlashan T. (2007). The course of neurocognitive functioning in first-episode psychosis and its relation to premorbid adjustment, duration of untreated psychosis, and relapse. *Schizophr Res*, 91(1-3), 132-140.

- Saile H., Weiland-Heil K., Schwenkmezger P. (2000). Lassen sich in klinischen Erstgesprächen valide Diagnosen stellen? Vergleich von klinischem Erstgespräch, strukturiertem Interview und Symptom-Checkliste. *Zeitschrift für Klinische Psychologie und Psychotherapie*, 29, 214-220.
- Salavati, B., Rajji, T. K., Price, R., Sun, Y., Graff-Guerrero, A., & Daskalakis, Z. J. (2015). Imaging-based neurochemistry in schizophrenia: a systematic review and implications for dysfunctional long-term potentiation. *Schizophrenia bulletin*, 41(1), 44–56.
- Sanders A. R., Duan J., Levinson D. F., Shi J., He D., Hou C., Burrell G. J., Rice J. P., Nertney D. A., Olincy A., Rozic P., Vinogradov S., Buccola N. G., Mowry B. J., Freedman R., Amin F., Black D. W., Silverman J. M., Byerley W. F., Crowe R. R., Cloninger C. R., Martinez M., Gejman P. V. (2008). No significant association of 14 candidate genes with schizophrenia in a large European ancestry sample: implications for psychiatric genetics. *Am J Psychiatry*, 165(4), 497-506.
- Saß H., Wittchen H.-U., Zaudig M., Houben I. (2003). *Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen. (DSM IV-TR). Textrevision*. Göttingen: Hogrefe Verlag.
- Savage J. E., Jansen P. R., Stringer S., Watanabe K., Bryois J., de Leeuw C. A., Nagel M., Awasthi S., Barr P. B., Coleman J. R. I., Grasby K. L., Hammerschlag A. R., Kaminski J. A., Karlsson R., Krapohl E., Lam M., Nygaard M., Reynolds C. A., Trampush J. W., Young H., Zabaneh D., Hägg S., Hansell N. K., Karlsson I. K., Linnarsson S., Montgomery G. W., Muñoz-Manchado A. B., Quinlan E. B., Schumann G., Skene N. G., Webb B.T., White T., Arking D. E., Avramopoulos D., Bilder R. M., Bitsios P., Burdick K. E., Cannon T. D., Chiba-Falek O., Christoforou A., Cirulli E. T., Congdon E., Corvin A., Davies G., Deary I. J., DeRosse P., Dickinson D., Djurovic S., Donohoe G., Conley E. D., Eriksson J. G., Espeseth T., Freimer N. A., Giakoumaki S., Giegling I., Gill M., Glahn D. C., Hariri A. R., Hatzimanolis A., Keller M. C., Knowles E., Koltai D., Konte B., Lahti J., Le Hellard S., Lencz T., Liewald D. C., London E., Lundervold A. J., Malhotra A. K., Melle I., Morris D., Need A. C., Ollier W., Palotie A., Payton A., Pendleton N., Poldrack R. A., Rääkkönen K., Reinvang I., Roussos P., Rujescu D., Sabb F. W., Scult M. A., Smeland O. B., Smyrnis N., Starr J. M., Steen V. M., Stefanis N. C., Straub R. E., Sundet K., Tiemeier H., Voineskos A. N., Weinberger D. R., Widen E., Yu J., Abecasis G., Andreassen O. A., Breen G., Christiansen L., Debrabant B., Dick D. M., Heinz A., Hjerling-Leffler J., Ikram M. A., Kendler K. S., Martin N. G., Medland S. E., Pedersen N. L., Plomin R., Polderman T. J. C., Ripke S., van der Sluis S., Sullivan P. F., Vrieze S. I., Wright M. J., Posthuma D. (2018). Genome-wide association meta-analysis in 269,867 individuals identifies new genetic and functional links to intelligence. *Nat Genet* 50(7), 912-919.
- Schizophrenia Psychiatric Genome-Wide Association Study (GWAS) Consortium. (2011). Genome-wide association study identifies five new schizophrenia loci. *Nat Genet*, 43(10), 969-976.
- Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. (2014). Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*, 511(7510), 421-427.
- Schneider Frank. (2012). *Facharztwissen Psychiatrie und Psychotherapie*. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag.
- Schuhmacher A., Becker T., Rujescu D., Quednow Boris B., Lennertz L., Wagner M., Benninghoff J., Rietschel M., Häfner H., Franke P., Wölwer W., Gaebel W., Maier W., Mössner R. (2012). Investigation of tryptophan hydroxylase 2 (TPH2) in schizophrenia and in the response to antipsychotics. *J Psychiatr Res*, 46(8), 1073-1080.
- Schultze-Lutter F. (2009). Subjective Symptoms of Schizophrenia in Research and the Clinic: The Basic Symptom Concept. *Schizophr Bull*, 35(1), 5–8.
- Schwab S. G., Kusumawardhani A. A., Dai N., Qin W., Wildenauer M. D., Agiananda F., Amir N., Antoni R., Arsianti T., Asmarahadi A., Diatri H., Djatmiko P., Irmansyah I., Khalimah S., Kusumadewi I., Kusumaningrum P., Lukman P. R., Mustar L., Nasrun M. W., Naswati S., Prasetiyawan P., Semen G. M., Siste K., Tobing H., Widiasih N., Wiguna T., Wulandari W. D.,

- Indonesian Schizophrenia Genetics Consortium, Benyamin B., Wildenauer D. B. (2013). Association of rs1344706 in the ZNF804A gene with schizophrenia in a case/control sample from Indonesia. *Schizophr Res*, 147(1), 46-52.
- Schwab S. G., Wildenauer D. B. (2013). Genetics of psychiatric disorders in the GWAS era: an update on schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*.
- Seebach J. K. (2014). Einfluss von Polymorphismen des DAO-Gens auf Schizophrenie und den Endophänotyp Gedächtnisleistung. *Dissertation*. LMU München: Medizinische Fakultät.
- Sekar A., Bialas A. R., de Rivera H., Davis A., Hammond T. R., Kamitaki N., Tooley K., Presumey J., Baum M., Van Doren V., Genovese G., Rose S. A., Handsaker R. E., Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, Daly M. J., Carroll M. C., Stevens B., McCarroll S. A. (2016). Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4. *Nature*, 530(7589), 177–183.
- Serretti A., Chiesa A., Porcelli S., Han C., Patkar A. A., Lee S.-J., Park M.H., Pae C.-U. (2011). Influence of TPH2 variants on diagnosis and response to treatment in patients with major depression, bipolar disorder and schizophrenia. *Psychiatry Res*, 189(1), 26-32.
- Shapiro M. (2001). Plasticity, hippocampal place cells, and cognitive maps. *Arch Neurol*, 58(6), 874-881.
- Sherrington R., Brynjolfsson J., Petursson H., Potter M., Dudleston K., Barraclough B., Wasmuth J., Dobbs M., Gurling H. (1988). Localization of a susceptibility locus for schizophrenia on chromosome 5. *Nature*, 336(6195), 164-167.
- Shi J., Levinson D. F., Duan J., Sanders A. R., Zheng Y., Pe'er I., Dudbridge F., Holmans P. A., Whittemore A. S., Mowry B. J., Olincy A., Amin F., Cloninger C. R., Silverman J. M., Buccola N. G., Byerley W. F., Black D. W., Crowe R. R., Oksenberg J. R., Mirel D. B., Kendler K. S., Freedman R., Gejman P. V. (2009). Common variants on chromosome 6p22.1 are associated with schizophrenia. *Nature*, 460(7256), 753-757.
- Shi Y., Li Z., Xu Q., Wang T., Li T., Shen J., Zhang F., Chen J., Zhou G., Ji W., Li B., Xu Y., Liu D., Wang P., Yang P., Liu B., Sun W., Wan C., Qin S., He G., Steinberg S., Cichon S., Werge T., Sigurdsson E., Tosato S., Palotie A., Nöthen M. M., Rietschel M., Ophoff R. A., Collier D. A., Rujescu D., Clair D. S., Stefansson H., Stefansson K., Ji J., Wang Q., Li W., Zheng L., Zhang H., Feng G., He L. (2011). Common variants on 8p12 and 1q24.2 confer risk of schizophrenia. *Nat Genet*, 43(12), 1224-1227.
- Shiomiwa K., Hishimoto A., Mouri K., Fukutake M., Supriyanto I., Nishiguchi N., Shirakawa O. (2010). Common genetic variations in TPH1/TPH2 genes are not associated with schizophrenia in Japanese population. *Neurosci Lett*, 472(3), 194-198.
- Shulman K. I., Pushkar Gold D., Cohen C. A., Zuccherro C. A. (1993). Clock-drawing and dementia in the community: a longitudinal study. *International journal of geriatric psychiatry*, 8(6), 487-496.
- Sniekers, S., Stringer, S., Watanabe, K., Jansen, P. R., Coleman, J., Krapohl, E., Taskesen, E., Hammerschlag, A. R., Okbay, A., Zabaneh, D., Amin, N., Breen, G., Cesarini, D., Chabris, C. F., Iacono, W. G., Ikram, M. A., Johannesson, M., Koellinger, P., Lee, J. J., Magnusson, P., McGue, M., Miller, M. B., Ollier, W., Payton, A., Pendleton, N., Plomin, R., Rietveld, C. A., Tiemeier, H., van Duijn, C. M., Posthuma, D. (2017). Genome-wide association meta-analysis of 78,308 individuals identifies new loci and genes influencing human intelligence. *Nat Genet*, 49(7), 1107-1112.
- Soler M. J., Ruiz J. C., Fuentes I., Tomas P. (2007). A comparison of implicit memory tests in schizophrenic patients and normal controls. *Span J Psychol*, 10(2), 423-429.
- Soler J., Fañanás L., Parellada M., Krebs M. O., Rouleau G. A., Fatjó-Vilas M. (2018). Genetic variability in scaffolding proteins and risk for schizophrenia and autism-spectrum disorders: a systematic review. *Journal of psychiatry & neuroscience: JPN*, 43(4), 223–244.

- Spaniol J., Davidson P. S., Kim A. S., Han H., Moscovitch M., Grady C. L. (2009). Event-related fMRI studies of episodic encoding and retrieval: meta-analyses using activation likelihood estimation. *Neuropsychologia*, 47(8-9), 1765-1779.
- Spinath F. M. (2011). Psychologische Intelligenzforschung – Provokation und Potenzial. In M. Dresler (Ed.), *Kognitive Leistungen*, 1-22: Spektrum Akademischer Verlag.
- Spitzer M. (2002). *Lernen: Gehirnforschung und die Schule des Lebens*. Heidelberg Berlin: Spektrum Akademischer Verlag.
- Squire L. R. (1998) Memory systems. *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences III*, 321, 153-156.
- Squire L. R., Zola-Morgan J., Clark R. E. (2007). Recognition memory and the medial temporal lobe: a new perspective. *Nat Rev Neurosci*, 8(11), 872-883.
- St Clair D., Blackwood D., Muir W., Baillie D., Hubbard A., Wright A., Evans H. J. (1989). No linkage of chromosome 5q11-q13 markers to schizophrenia in Scottish families. *Nature*, 339(6222), 305-309.
- Staffen W., Kieslinger K. D. (2010). Gedächtnistraining. In H. Schloffer, E. Prang, A. Frick-Salzmann (Ed.), *Biologie des Gehirns*. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag.
- Stan, A. D., & Lewis, D. A. (2012). Altered cortical GABA neurotransmission in schizophrenia: insights into novel therapeutic strategies. *Curr Pharm Biotechnol*, 13(8), 1557–1562.
- Statistisches Bundesamt (2013), Statistisches Jahrbuch (2013), Statistisches Bundesamt, Wiesbaden. Online:
https://www.destatis.de/DE/Publikationen/StatistischesJahrbuch/StatistischesJahrbuch2013.pdf?__blob=publicationFile (abgerufen am 12.06.2013)
- Stefansson H., Ophoff R. A., Steinberg S., Andreassen O. A., Cichon S., Rujescu D., Werge T., Pietiläinen O. P., Mors O., Mortensen P. B., Sigurdsson E., Gustafsson O., Nyegaard M., Tuulio-Henriksson A., Ingason A., Hansen T., Suvisaari J., Lonnqvist J., Paunio T., Børglum A. D., Hartmann A., Fink-Jensen A., Nordentoft M., Hougaard D., Norgaard-Pedersen B., Böttcher Y., Olesen J., Breuer R., Möller H. J., Giegling I., Rasmussen H. B., Timm S., Mattheisen M., Bitter I., Réthelyi J. M., Magnusdottir B. B., Sigmundsson T., Olason P., Masson G., Gulcher J. R., Haraldsson M., Fossdal R., Thorgeirsson T. E., Thorsteinsdottir U., Ruggeri M., Tosato S., Franke B., Strengman E., Kremen L. A., Genetic Risk and Outcome in Psychosis (GROUP), Melle I., Djurovic S., Abramova L., Kaleda V., Sanjuan J., de Frutos R., Bramon E., Vassos E., Fraser G., Ettinger U., Picchioni M., Walker N., Touloupoulou T., Need A. C., Ge D., Yoon J. L., Shianna K. V., Freimer N. B., Cantor R. M., Murray R., Kong A., Golimbet V., Carracedo A., Arango C., Costas J., Jönsson E. G., Terenius L., Agartz I., Petursson H., Nöthen M. M., Rietschel M., Matthews P. M., Muglia P., Peltonen L., St Clair D., Goldstein D. B., Stefansson K., Collier D. A. (2009). Common variants conferring risk of schizophrenia. *Nature*, 460(7256), 744-747.
- Stefansson H., Rujescu D., Cichon S., Pietiläinen O. P., Ingason A., Steinberg S., Fossdal R., Sigurdsson E., Sigmundsson T., Buizer-Voskamp J. E., Hansen T., Jakobsen K. D., Muglia P., Francks C., Matthews P. M., Gylfason A., Halldorsson B. V., Gudbjartsson D., Thorgeirsson T. E., Sigurdsson A., Jonasdottir A., Jonasdottir A., Bjornsson A., Mattiasdottir S., Blondal T., Haraldsson M., Magnusdottir B. B., Giegling I., Möller H. J., Hartmann A., Shianna K. V., Ge D., Need A. C., Crombie C., Fraser G., Walker N., Lonnqvist J., Suvisaari J., Tuulio-Henriksson A., Paunio T., Touloupoulou T., Bramon E., Di Forti M., Murray R., Ruggeri M., Vassos E., Tosato S., Walshe M., Li T., Vasilescu C., Mühleisen T. W., Wang A. G., Ullum H., Djurovic S., Melle I., Olesen J., Kremen L. A., Franke B., GROUP, Sabatti C., Freimer N. B., Gulcher J. R., Thorsteinsdottir U., Kong A., Andreassen O. A., Ophoff R. A., Georgi A., Rietschel M., Werge T., Petursson H., Goldstein D. B., Nöthen M. M., Peltonen L., Collier D. A., St Clair D., Stefansson K. (2008). Large recurrent microdeletions associated with schizophrenia. *Nature*, 455(7210), 232-236.

- Steinberg S., de Jong S., Irish Schizophrenia Genomics Consortium, Andreassen O. A., Werge T., Borglum A. D., Mors O., Mortensen P. B., Gustafsson O., Costas J., Pietiläinen O. P., Demontis D., Papiol S., Huttenlocher J., Mattheisen M., Breuer R., Vassos E., Giegling I., Fraser G., Walker N., Tuulio-Henriksson A., Suvisaari J., Lönngqvist J., Paunio T., Agartz I., Melle I., Djurovic S., Strengman E., GROUP, Jürgens G., Glenthøj B., Terenius L., Hougaard D. M., Ørntoft T., Wiuf C., Didriksen M., Hollegaard M. V., Nordentoft M., van Winkel R., Kenis G., Abramova L., Kaleda V., Arrojo M., Sanjuán J., Arango C., Sperling S., Rossner M., Ribolsi M., Magni V., Siracusano A., Christiansen C., Kiemeneý L. A., Veldink J., van den Berg L., Ingason A., Muglia P., Murray R., Nöthen M. M., Sigurdsson E., Petursson H., Thorsteinsdóttir U., Kong A., Rubino I. A., De Hert M., Réthelyi J. M., Bitter I., Jönsson E. G., Golimbet V., Carracedo A., Ehrenreich H., Craddock N., Owen M J., O'Donovan M. C., Wellcome Trust Case Control Consortium 2, Ruggeri M., Tosato S., Peltonen L., Ophoff R. A., Collier D. A., St Clair D., Rietschel M., Cichon S., Stefansson H., Rujescu D., Stefansson K. (2011a). Common variants at VRK2 and TCF4 conferring risk of schizophrenia. *Hum Mol Genet*, 20(20), 4076-4081.
- Steinberg S., Mors O., Borglum A. D., Gustafsson O., Werge T., Mortensen P. B., Andreassen O. A., Sigurdsson E., Thorgeirsson T. E., Böttcher Y., Olason P., Ophoff R. A., Cichon S., Gudjonsdóttir I. H., Pietiläinen O. P., Nyegaard M., Tuulio-Henriksson A., Ingason A., Hansen T., Athanasiu L., Suvisaari J., Lonnqvist J., Paunio T., Hartmann A., Jürgens G., Nordentoft M., Hougaard D., Norgaard-Pedersen B., Breuer R., Möller H. J., Giegling I., Glenthøj B., Rasmussen H. B., Mattheisen M., Bitter I., Réthelyi J. M., Sigmundsson T., Fossdal R., Thorsteinsdóttir U., Ruggeri M., Tosato S., Strengman E., Genetic Risk and Outcome in Psychosis, Kiemeneý L. A., Melle I., Djurovic S., Abramova L., Kaleda V., Walshe M., Bramon E., Vassos E., Li T., Fraser G., Walker N., Touloupoulou T., Yoon J., Freimer N. B., Cantor R. M., Murray R., Kong A., Golimbet V., Jönsson E. G., Terenius L., Agartz I., Petursson H., Nöthen M. M., Rietschel M., Peltonen L., Rujescu D., Collier D. A., Stefansson H., St Clair D., Stefansson K. (2011b). Expanding the range of ZNF804A variants conferring risk of psychosis. *Mol Psychiatry*, 16(1), 59-66.
- Stępnicki P., Kondej, M., Kaczor A. A. (2018). Current Concepts and Treatments of Schizophrenia. *Molecules*, 23(8), 2087.
- Stip E. (2006). [Cognition, schizophrenia and the effect of antipsychotics]. *Encephale*, 32(3 Pt 1), 341-350.
- Stoppe G. (1997). Diagnose und Differentialdiagnose der Demenz und Demenzerkrankungen. In C. Wächter (Ed.), *Demenzen*. Stuttgart: Thieme Verlag.
- Straub R. E., Weinberger D. R. (2006). Schizophrenia genes - famine to feast. *Biol Psychiatry*, 60(2), 81-83.
- Strobel A., Dreisbach G., Müller J., Goschke T., Brocke B., Lesch K. P. (2007). Genetic variation of serotonin function and cognitive control. *J Cogn Neurosci*, 19(12), 1923-1931.
- Sullivan P. F. (2008). Schizophrenia genetics: the search for a hard lead. *Curr Opin Psychiatry*, 21(2), 157-160.
- Sullivan P. F. (2007). Spurious genetic associations. *Biol Psychiatry*, 61(10), 1121-1126.
- Sullivan P. F., Kendler K. S., Neale M. C. (2003). Schizophrenia as a complex trait: Evidence from a meta-analysis of twin studies. *Arch Gen Psychiatry*, 60(12), 1187-1192.
- Szkultecka-Debek M., Walczak J., Augustynska J., Miernik K., Stelmachowski J., Pieniazek I., Obrzut G., Pogroszewska A., Paulić G., Damir M., Antolić S., Tavčar R., Indrikson A., Adamsoo K., Jankovic S., Pulay A. J., Rimay J., Varga M., Sulkova I., Verzun P. (2015). Epidemiology and Treatment Guidelines of Negative Symptoms in Schizophrenia in Central and Eastern Europe: A Literature Review. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*, 11, 158-165.
- Tamminga C. A., Buchanan R. W., Gold J. M. (1998). The role of negative symptoms and cognitive dysfunction in schizophrenia outcome. *Int Clin Psychopharmacol*, 13(Suppl 3), 21-26.

- Tandon R., Keshavan M. S., Nasrallah H. A. (2008). Schizophrenia, „just the facts" what we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology. *Schizophr Res*, 102(1-3), 1-18.
- Tee S. F., Chow T. J., Tang P. Y., Loh H. C. (2010). Linkage of schizophrenia with TPH2 and 5-HTR2A gene polymorphisms in the Malay population. *Genet Mol Res*, 9(3), 1274-1278.
- Tenner K., Walther D. J., Bader M. (2007). Influence of human tryptophan hydroxylase 2 N- and C-terminus on enzymatic activity and oligomerization. *J Neurochem*, 102(6), 1887-1894.
- The 1000 Genomes Project Consortium (2015). A global reference for human genetic variation. *Nature* 526, 68-74.
- Tienari P., Wynne L. C., Sorri A., Lahti I., Laksy K., Moring J., Naarala M., Nieminen P., Wahlberg K. E. (2004). Genotype-environment interaction in schizophrenia-spectrum disorder. Long-term follow-up study of Finnish adoptees. *Br J Psychiatry*, 184, 216-222.
- Toni N., Buchs P. A., Nikonenko I., Bron C. R., Muller D. (1999). LTP promotes formation of multiple spine synapses between a single axon terminal and a dendrite. *Nature*, 402(6760), 421-425.
- Torrey E. F., Bartko J. J., Yolken R. H. (2012). Toxoplasma gondii and other risk factors for schizophrenia: an update. *Schizophr Bull*, 38(3), 642-647.
- Toulopoulou T., Goldberg T. E., Mesa I. R., Picchioni M., Rijdsdijk F., Stahl D., Cherny S. S., Sham P., Faraone S. V., Tsuang M., Weinberger D. R., Seidman L. J., Murray R. M. (2010). Impaired intellect and memory: a missing link between genetic risk and schizophrenia? *Arch Gen Psychiatry*, 67(9), 905-913.
- Toulopoulou T., Picchioni M., Rijdsdijk F., Hua-Hall M., Ettinger U., Sham P., Murray R. (2007). Substantial genetic overlap between neurocognition and schizophrenia: genetic modeling in twin samples. *Arch Gen Psychiatry*, 64(12), 1348-1355.
- Trampush, J. W., Yang, M. L., 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., Räikkönen, K., Widen, E., Palotie, A., Eriksson, J. G., Giegling, I., Konte, B., Roussos, P., Giakoumaki, S., Burdick, K. E., Payton, A., Ollier, W., Horan, M., Chiba-Falek, O., Attix, D. K., Need, A. C., Cirulli, E. T., Voineskos, A. N., Stefanis, N. C., Avramopoulos, D., Hatzimanolis, A., Arking, D. E., Smyrnis, N., Bilder, R. M., Freimer, N. A., Cannon, T. D., London, E., Poldrack, R. A., Sabb, F. W., Congdon, E., Conley, E. D., Scult, M. A., Dickinson, D., Straub, R. E., Donohoe, G., Morris, D., Corvin, A., Gill, M., Hariri, A. R., Weinberger, D. R., Pendleton, N., Bitsios, P., Rujescu, D., Lahti, J., Le Hellard, S., Keller, M. C., Andreassen, O. A., Deary, I. J., Glahn, D. C., Malhotra, A. K., Lencz, T. (2017). GWAS meta-analysis reveals novel loci and genetic correlates for general cognitive function: a report from the COGENT consortium. *Mol psychiatry*, 22(3), 336-345.
- Turkheimer E., Waldron M. (2000). Nonshared environment: a theoretical, methodological, and quantitative review. *Psychol Bull*, 126(1), 78-108.
- van Os J., Kenis G., Rutten B. P. (2010). The environment and schizophrenia. *Nature*, 468(7321), 203-212.
- van Os J., Sham P. (2003). Gene–environment interactions. In: Murray, R.M., Jones, P.B., Susser, E., van Os, J., Cannon, M. (Eds.), *The Epidemiology of Schizophrenia*. Cambridge University Press, 235–254.
- van Rossum J. M. (1966). The significance of dopamine-receptor blockade for the mechanism of action of neuroleptic drugs. *Arch Int Pharmacodyn Ther*, 160(2), 492-494.
- Vieland V. J., Walters K. A., Lehner T., Azaro M., Tobin K., Huang Y., Brzustowicz L. M. (2014). Revisiting schizophrenia linkage data in the NIMH Repository: reanalysis of regularized data across multiple studies. *Am J Psychiatry*, 171(3), 350-359.
- Vink J. M., Boomsma D. I. (2002). Gene finding strategies. *Biol Psychol*, 61(1-2), 53-71.

- Volpe, U. (2017). The development of the ICD-11 chapter on mental disorders. *S Afr J Psychiatr*, 23, 1105.
- Walther D. J., Bader M. (2003). A unique central tryptophan hydroxylase isoform. *Biochem Pharmacol*, 66(9), 1673-1680.
- Walther D. J., Peter J. U., Bashammakh S., Hortnagl H., Voits M., Fink H., Bader M. (2003). Synthesis of serotonin by a second tryptophan hydroxylase isoform. *Science*, 299(5603), 76.
- Watanabe Y., Egawa J., Iijima Y., Nunokawa A., Kaneko N., Shibuya M., Arinami T., Ujike H., Inada T., Iwata N., Tochigi M., Kunugi H., Itokawa M., Ozaki N., Hashimoto R., Someya T. (2012). A two-stage case-control association study between the tryptophan hydroxylase 2 (TPH2) gene and schizophrenia in a Japanese population. *Schizophr Res*, 137(1-3), 264-266.
- Weinberger D. R. (1987). Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 44(7), 660-669.
- Weinreb S. (2016). Assoziationsuntersuchungen von Polymorphismen im GRM8-Gen mit exekutiven Funktionen und Schizophrenie. *Dissertation*. LMU München: Medizinische Fakultät.
- Williams H. J., Norton N., Dwyer S., Moskvina V., Nikolov I., Carroll L., Georgieva L., Williams N. M., Morris D. W., Quinn E. M., Giegling I., Ikeda M., Wood J., Lencz T., Hultman C., Lichtenstein P., Thiselton D., Maher B S., Molecular Genetics of Schizophrenia Collaboration (MGS) International Schizophrenia Consortium (ISC), SGENE-plus, GROUP, Malhotra A. K., Riley B., Kendler K. S., Gill M., Sullivan P., Sklar P., Purcell S., Nimgaonkar V. L., Kirov G., Holmans P., Corvin A., Rujescu D., Craddock N., Owen M. J., O'Donovan M. C. (2011). Fine mapping of ZNF804A and genome-wide significant evidence for its involvement in schizophrenia and bipolar disorder. *Mol Psychiatry*, 16(4), 429-441.
- Wise R. A. (2004). Dopamine, learning and motivation. *Nat Rev Neurosci*, 5(6), 483-494.
- Wittchen H.-U., Zaudig M., Fydrich T. (1997). *Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV (SKID)*. Göttingen: Hogrefe Verlag.
- Wohl M., Gorwood P. (2007). Paternal ages below or above 35 years old are associated with a different risk of schizophrenia in the offspring. *Eur Psychiatry*, 22(1), 22-26.
- Woolley D. W., Shaw E. (1954). A biochemical and pharmacological suggestion about certain mental disorders. *Proc Natl Acad Sci USA*, 40(4), 228-231.
- Wu Z., Wang Q. (2018). Cognitive deficits in schizophrenia: from pharmacology to neurocognitive models. *Journal of Translational Neuroscience*, 3(1), 1-11.
- Xu X. M., Ding M., Pang H., Wang B. J. (2014). TPH2 gene polymorphisms in the regulatory region are associated with paranoid schizophrenia in Northern Han Chinese. *Genet Mol Res*, 13(1), 1497-1507.
- Yao Y., Kelly M. T., Sajikumar S., Serrano P., Tian D., Bergold P. J., Frey J.U., Sacktor T. C. (2008). PKM zeta maintains late long-term potentiation by N-ethylmaleimide-sensitive factor/GluR2-dependent trafficking of postsynaptic AMPA receptors. *J Neurosci*, 28(31), 7820-7827.
- Yi Z., Zhang C., Lu W., Song L., Liu D., Xu Y., Fang Y. (2012). Common variants in the TPH2 promoter confer susceptibility to paranoid schizophrenia. *J Mol Neurosci*, 47(3), 465-469.
- Zhang C., Li Z., Shao Y., Xie B., Du Y., Fang Y., Yu S. (2011). Association study of tryptophan hydroxylase-2 gene in schizophrenia and its clinical features in Chinese Han population. *J Mol Neurosci*, 43(3), 406-411.
- Zhang X., Beaulieu J. M., Gainetdinov R. R., Caron M. G. (2006). Functional polymorphisms of the brain serotonin synthesizing enzyme tryptophan hydroxylase-2. *Cell Mol Life Sci*, 63(1), 6-11.

Literaturverzeichnis

- Zhang X., Beaulieu J. M., Sotnikova T. D., Gainetdinov R. R., Caron M. G. (2004). Tryptophan hydroxylase-2 controls brain serotonin synthesis. *Science*, 305(5681), 217.
- Zhuo, C., Hou, W., Lin, C., Hu, L., & Li, J. (2017). Potential Value of Genomic Copy Number Variations in Schizophrenia. *Frontiers in molecular neuroscience*, 10, 204.
- Zoller V. (2015). Der Bezug des GRIA1-Gens zur Schizophrenie und den neuropsychologischen Endophänotypen verbales und visuelles Gedächtnis. *Dissertation*. LMU München: Medizinische Fakultät.
- Zubin J. (1985). Negative symptoms: are they indigenous to schizophrenia? *Schizophr Bull*, 11(3), 461-470.
- Zuk O., Hechter E., Sunyaev S. R., Lander E. S. (2012). The mystery of missing heritability: Genetic interactions create phantom heritability. *Proc Natl Acad Sci USA*, 109(4), 1193-1198.

Danksagung

Dieser letzte Abschnitt ist all denen gewidmet, die mir im Verlauf meiner Doktorarbeit mit Rat und Tat unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. Dan Rujescu für die Möglichkeit, dieses Thema bearbeiten zu können.

Dr. Annette Hartmann danke ich für ihre fachliche Hilfe inkl. bei der statistischen Auswertung sowie die anhaltende Diskussionsbereitschaft und den freundschaftlichen Umgang in all den Jahren.

Für die Betreuung und Begutachtung dieser Doktorarbeit danke ich meinen Doktorvater und damaligen Klinikdirektor der Psychiatrischen Klinik der LMU Prof. Dr. Dan Rujescu sowie PD Dr. Ina Giegling und Dr. Annette Hartmann.

Mein herzlichster Dank gilt den Laboranten für die Bereitstellung bzw. Bearbeitung der Patientenproben, ohne die ein Großteil der Arbeit unmöglich gewesen wäre, sowie die Durchführung der TPH2-Assoziationsstudie.

Vielen herzlichen Dank auch an Dr. med. Veronika Reinisch sowie meinem Ehemann Georg Dimitriou für die Hilfe bei der Korrektur der Doktorarbeit sowie für die mentale Unterstützung auch in schlechteren Tagen und die Erinnerung, dass das Leben nicht nur aus Arbeit besteht.

Außerdem möchte ich auch allen meinen Kollegen für das tolle Arbeitsklima danken.

Zum Schluss möchte ich natürlich meinen Eltern für die anhaltende liebevolle Unterstützung und ihr Verständnis in all den Jahren ganz herzlich danken.

Affidavit



Eidesstattliche Versicherung

Istampoulouoglou, Ioanna
Name, Vorname

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

Assoziation des TPH2-Gens mit Schizophrenie und kognitiven 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.

Zofingen, 11.02.2022
Ort, Datum

Ioanna Istampoulouoglou
Unterschrift Doktorandin